

**ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO  
AC&T-SP**

**NATÁLIA MARINA COSTA**

**ANEMIA APLÁSICA**

**SÃO JOSÉ DO RIO PRETO/SP**

**2017**

**NATÁLIA MARINA COSTA**

**ANEMIA APLÁSICA**

Artigo de Conclusão de Curso para obtenção de título de Pós- Graduação em Hematologia Clínica e Laboratorial com Extensão em Banco de Sangue apresentado à Academia de Ciência e Tecnologia (AC&T).

**SÃO JOSÉ DO RIO PRETO/SP**

**2017**

# ANEMIA APLÁSICA

Natália Marina Costa<sup>1</sup>

## RESUMO

O sangue é um tecido fluido, formado por uma porção celular que circula em suspensão num meio líquido, o plasma. O órgão central formador das células do sangue é a medula óssea. Anemia é um nome de origem grega, em que *aima* significa sangue e *an* indica falta de. O *Parvovírus B19* é um eritrovírus, incluído na família *Parvoviridae*, subfamília *Parvovirinae*, detectado pela primeira vez por Yvonne Cossart no sangue de doadores saudáveis adultos na década de 1970, sugerindo que a infecção seria comum e provavelmente adquirida na infância. O objetivo deste artigo foi abordar o tema anemia aplásica, através de uma pesquisa bibliográfica em literatura, a partir de livros e artigos. Além disso, foi abordado um caso relatado na literatura sobre o caso de aplasia medular transitória em uma mulher jovem, previamente saudável, para chamar atenção para que, na presença de quadro de hipoplasia/aplasia medular em doente com quadro clínico de febre, cefaleias, petéquias e, posteriormente, exantema, seja incluído no diagnóstico diferencial a infecção aguda por *Parvovírus B19*.

**Descritores:** Anemia. Anemia aplásica. *Parvovírus B19*.

## ABSTRACT

Blood is a fluid tissue, formed by a cell portion that circulates in suspension in a liquid medium, the plasma. The central organ forming the blood cells is the bone marrow. Anemia is a name of greek origin, in which *aima* means blood and *an* indicates lack of. *Parvovirus B19* is an erythrovirus, included in the family *Parvoviridae*, subfamily *Parvovirinae*, first detected by Yvonne Cossart in the blood of healthy adult donors in the 1970s, suggesting that infection would be common and probably acquired in childhood. The objective of this article was to approach the subject aplastic anemia, through a bibliographical research in literature, from books and articles. Besides that, was approached a case reported in the literature on the case of transient medullary aplastic in a young woman, previously healthy, to draw attention to the fact that, in the presence of a hypoplastic/medullar aplastic in patients with clinical signs of fever, headache, petechiae and, subsequently, exanthema, to be included in the differential diagnosis of acute infection by *Parvovirus B19*.

**Descriptors:** Anemia. Aplastic anemia. *Parvovirus B19*.

1. Farmacêutica e Acadêmica do Curso de Pós-Graduação *Latu sensu* em Hematologia Clínica e Laboratorial com Extensão em Banco de Sangue – Academia de Ciência e Tecnologia (AC&T) em São José do Rio Preto (SP).

E-mail: natmarinacosta@gmail.com

## 1 INTRODUÇÃO

O sangue é um tecido fluido, formado por uma porção celular que circula em suspensão num meio líquido, o plasma. A porção *celular* representa 45% de um volume determinado de sangue, enquanto o plasma representa os 55% restantes. A porção *acelular* ou *plasma* é constituída por 92% de água e 8% por proteínas, sais e outros constituintes orgânicos em dissolução. A porção celular é formada por glóbulos vermelhos ou eritrócitos, glóbulos brancos ou leucócitos e plaquetas. Constituem três linhagens ou séries diferentes de células, que se originam de uma célula-mãe única, denominada *célula pluripotente, totipotente, stem cell ou célula tronco* (LORENZI, 2006).

O órgão central formador das células do sangue é a medula óssea. Aí se localizam as células pluripotentes que estão constantemente produzindo células adultas para serem lançadas na periferia. A medula óssea se situa nos ossos esponjosos do adulto: esterno, ossos ilíacos e costelas. Essa medula funcionante, produtora de células, é muito vascularizada. Tem cor vermelho-escura. À medida que deixa de ser ativa, vai tornando-se amarela, rica em células gordurosas (LORENZI, 2006).

A medula óssea constitui-se em ambiente adequado para sobrevivência, autorrenovação e formação de células progenitoras diferenciadas. Esse meio é composto por células do estroma e uma rede microvascular. As células do estroma incluem adipócitos, fibroblastos, células endoteliais e macrófagos, e secretam moléculas extracelulares, como colágeno, glicoproteínas (fibronectina e trombospondina) e glicosaminoglicanos (ácido hialurônico e derivados condroitínicos) para formar uma matriz extracelular, além de secretarem vários fatores de crescimento necessários à sobrevivência da célula-tronco (HOFFBRAND, 2013).

A palavra hematopoese significa formação das células do sangue. Abrange o estudo de todos os fenômenos relacionados com a origem e com a multiplicação e a maturação das células primordiais ou precursoras das células sanguíneas, ao nível da medula óssea. As células precursoras estão em grande atividade proliferativa e maturativa, garantindo a manutenção do número de células maduras na circulação (LORENZI, 2006).

Anemia é um nome de origem grega, em que *aima* significa sangue e *an* indica falta de. Assim, *anaima* é a raiz do nome anemia, que no idioma grego significa falta de sangue. É um termo milenar, muito usado na medicina grega desde Hipócrates. Atualmente, anemia é usado para pessoas que apresentam a concentração da hemoglobina diminuída: abaixo de 12,5 g/dl no homem, abaixo de 11,5 g/dl na mulher, e abaixo de 11,0 g/dl em crianças. É importante destacar que os valores acima apresentados podem diferir discretamente entre autores de livros, bem como entre diferentes países, e entre regiões de um mesmo país (NAOUM, 2005).

As anemias aplásicas (AA) são doenças caracterizadas por pancitopenia em sangue periférico, decorrentes da substituição da medula hematopoiética por tecido gorduroso, sem fibrose ou infiltração por células leucêmicas. Clinicamente são caracterizadas pela tríade: anemia grave, maior suscetibilidade a infecções e/ou sangramentos, consequentes a menor produção de eritrócitos, neutrófilos e plaquetas. Podem ser congênitas ou adquiridas. Seu mecanismo está associado a alterações imunomediadas; a danos moleculares ao DNA de células hematopoiéticas pluripotentes; ou a alterações do microambiente da medula óssea (OLIVEIRA, 2015).

Não é incomum que em alguns casos de anemias aplásicas adquiridas evoluam para doenças clonais como leucemias mielóides agudas (LMA), mielodisplasias (SMD) ou hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) (OLIVEIRA, 2015).

O parvovírus B19 é um eritrovírus, incluído na família *Parvoviridae*, subfamília *Parvovirinae*, detectado pela primeira vez por Yvonne Cossart no sangue de doadores saudáveis adultos na década de 1970, sugerindo que a infecção seria comum e provavelmente adquirida na infância. O vírus é transmitido geralmente por gotículas respiratórias, sendo comum a ocorrência em pessoas que vivem na mesma casa, e há relatos de infecções nosocomiais. Mais raramente, pode ser transmitido por meio de produtos sanguíneos transfundidos (AGUDO *et al*, 2016).

## **2 OBJETIVO**

O objetivo deste artigo foi abordar de forma clara e objetiva o tema anemia aplásica, através de uma pesquisa bibliográfica em literatura, a partir de livros e artigos. Além disso, foi abordado um caso relatado na literatura sobre o tema.

### 3 REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 Hematopoiese

A palavra hematopoese significa formação das células do sangue. Abrange o estudo de todos os fenômenos relacionados com a origem e com a multiplicação e a maturação das células primordiais ou precursoras das células sanguíneas, ao nível da medula óssea (LORENZI, 2006).

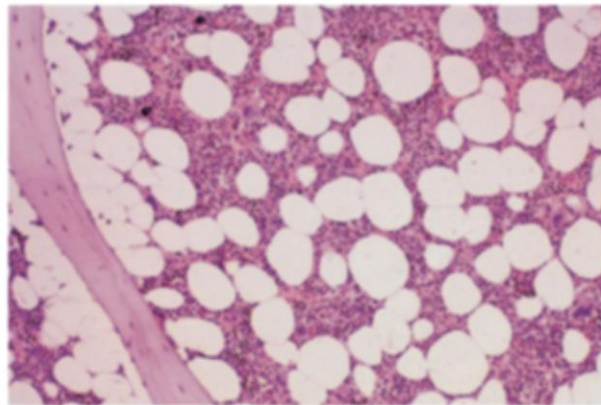
Nas primeiras semanas da gestação, o saco vitelino é o principal local da hematopoese. A hematopoese definitiva deriva de uma população de células-tronco na aorta dorsal, designada região AGM (aorta-gônadas-mesonefros). De 6 semanas até 6 a 7 meses de vida fetal, o fígado e o baço são os principais órgãos hematopoéticos e continuam a produzir células sanguíneas até cerca de duas semanas após o nascimento (TABELA 1). A medula óssea é o sítio hematopoético mais importante a partir de 6 a 7 meses de vida fetal e, durante a infância e a vida adulta, é a única fonte de novas células sanguíneas. As células em desenvolvimento situam-se fora dos seios da medula óssea; as maduras são liberadas nos espaços sinusais e na microcirculação medular e, depois, na circulação geral (HOFFBRAND, 2013).

Nos dois primeiros anos, toda a medula óssea é hematopoética, mas, durante o resto da infância, há substituição progressiva da medula dos ossos longos por gordura, de modo que a medula hematopoética no adulto é confinada ao esqueleto central e às extremidades proximais do fêmur e do úmero (TABELA 1). Mesmo nessas regiões hematopoéticas, cerca de 50% da medula é composta de gordura (FIGURA 1). A medula óssea gordurosa remanescente é capaz de reverter para hematopoética e, em muitas doenças, também pode haver expansão da hematopoese aos ossos longos. Além disso, o fígado e o baço podem retomar seu papel hematopoético fetal (“hematopoese extramedular”) (HOFFBRAND, 2013).

**Tabela 1 – Locais de hematopoese**

Feto	0-2 meses (saco vitelino) 2-7 meses (fígado, baço) 5-9 meses (medula óssea)
De 0 a 2 anos	Medula óssea (praticamente todos os ossos)
Adultos	Vértebras, costelas, crânio, esterno, sacro e pelve, extremidades proximais dos fêmures

Fonte: (HOFFBRAND, 2013)



**Figura 1-** Biópsia de medula óssea normal (crista ilíaca posterior). Coloração por hematoxilina-eosina; aproximadamente 50% do tecido intertrabecular é hematopoético, e 50% gordura.

Fonte: HOFFBRAND, 2013

### 3.1.1 Regulação da Hematopoese

A hematopoese começa com mitoses das células-tronco; em cada divisão, uma célula-filha repõe a célula-tronco (autorrenovação) e a outra se compromete em diferenciação. Essas células progenitoras precocemente comprometidas expressam baixos níveis dos fatores de transcrição que as comprometem com linhagens específicas; a seleção da linhagem de diferenciação, portanto, pode variar tanto por alocação aleatória como por sinais externos recebidos pelas células progenitoras (HOFFBRAND, 2013).



### 3.2 Eritropoese

A cada dia, são produzidos em torno de  $10^{12}$  novos eritrócitos (glóbulos vermelhos) por meio do processo complexo e regulado de maneira precisa da eritropoese (HOFFBRAND, 2013). Nas pessoas adultas, os eritrócitos são normalmente formados na medula óssea. Esse processo, em situação patológica como nos casos de anemias hemolíticas crônicas, pode ocorrer no baço e em outros órgãos do sistema reticuloendotelial, por exemplo o fígado (NAOUM, 2005).

A partir da célula-tronco, a eritropoese passa pelas células progenitoras  $CFU_{GEMM}$  (unidade formadora de colônias granulocíticas, eritroides, monocíticas e megacariocíticas),  $BFU_E$  (unidade de formação explosiva eritroide) e  $CFU_E$  ( $CFU$  eritroide) até o primeiro precursor eritroide com estrutura identificável na medula óssea, o proeritroblasto. Este é uma célula grande, com citoplasma azul-escuro, núcleo central com nucléolo e cromatina levemente conglomerada. O proeritroblasto, por meio de várias divisões celulares, origina uma série de eritroblastos progressivamente menores, mas com conteúdo hemoglobínico gradualmente maior no citoplasma (que se cora em rosa); o citoplasma vai perdendo sua tonalidade azul-clara à medida que perde seu RNA e o aparelhamento de síntese proteica, enquanto a cromatina nuclear torna-se mais condensada. Por fim, o núcleo é expelido do eritroblasto maduro na medula óssea, resultando em um estágio de reticulócito, em que ainda contém algum RNA ribossômico e é capaz de sintetizar hemoglobina. Essa célula é um pouco maior que o eritrócito maduro, fica de 1 a 2 dias na medula óssea e também circula no sangue periférico durante tempo idêntico antes de amadurecer, sobretudo no baço, quando o RNA é totalmente catabolizado. Surge, então, o eritrócito maduro, um disco bicôncavo sem núcleo com coloração rósea. Em geral, um único proeritroblasto origina 16 eritrócitos maduros. Eritrócitos nucleados (eritroblastos ou normoblastos) não estão presentes no sangue periférico normal; aparecem no sangue se houver eritropoese fora da medula óssea (eritropoese extramedular) e também em algumas doenças da medula óssea (HOFFBRAND, 2013).

A eritropoese depende da adequada obtenção de proteínas, carboidratos, gorduras, sais minerais e vitaminas. Os elementos mais importantes desses dois últimos grupos são ferro, ácido fólico e vitamina B12. A piridoxina e o ácido ascórbico também são considerados essenciais (NAOUM, 2005).

### 3.2.1 Avaliação da Eritropoese

A eritropoese total e a proporção da eritropoese eficaz na produção de eritrócitos circulantes podem ser avaliadas examinando a medula óssea, dosando a hemoglobina e contando os reticulócitos.

A eritropoese total é avaliada a partir da celularidade da medula óssea e da relação mieloide:eritroide (i.e., relação entre precursores granulocíticos e precursores eritroides na medula óssea, em geral 2,5:1 a 12:1). Essa relação cai e pode ser invertida quando a eritropoese total aumenta seletivamente.

A eritropoese eficaz é avaliada pela contagem de reticulócitos. Essa contagem aumenta em proporção ao grau de anemia quando a eritropoese é eficaz, mas é baixa quando a eritropoese é ineficaz ou quando há bloqueio da resposta normal da medula óssea (HOFFBRAND, 2013).

### 3.2.2 Eritropoetina

A eritropoese é regulada pelo hormônio eritropoetina. Em geral, 90% do hormônio é produzido nas células intersticiais peritubulares renais, e 10%, no fígado e em outros locais. O estímulo para produção de eritropoetina é a tensão de oxigênio (O<sub>2</sub>) nos tecidos do rim. A produção de eritropoetina aumenta na anemia quando a hemoglobina é incapaz de liberar O<sub>2</sub> normalmente por algum motivo metabólico ou estrutural, quando o O<sub>2</sub> atmosférico está baixo ou quando há disfunção cardíaca, pulmonar ou lesão na circulação renal que afete a liberação de O<sub>2</sub> ao rim (HOFFBRAND, 2013).

## 3.3 Pancitopenia

É uma combinação de anemia (com baixa contagem de eritrócitos), leucopenia e trombocitopenia. Pancitopenia em geral é causada por substituição ou insuficiência

da medula óssea, mas às vezes deve-se à retenção de células em um baço aumentado, ou à destruição periférica de células maduras (BAIN, 2016).

### 3.3.1 Hemograma

Quando a etiologia não é óbvia pela história, a distensão sanguínea deverá ser cuidadosamente examinada à procura de blastos, aspectos displásicos nas três séries, células linfomatosas, células pilosas, células de mieloma, exagero de rouleaux, macrócitos, neutrófilos hipersegmentados, eritroblastos e granulócitos imaturos. Na anemia aplástica, os eritrócitos podem ser normocíticos ou macrocíticos, não há policromatocitose e as plaquetas são pequenas e de tamanho uniforme; ocasionalmente há pecilocitose acentuada (BAIN, 2016).

### 3.3.2 Diagnóstico diferencial

A presença de aspectos displásicos, excluindo-se pacientes sob quimioterapia, sugere infecção por HIV, síndrome mielodisplásica (SMD) ou leucemia mielóide aguda (LMA). Macrocitose pode ser vista em hepatopatias, abuso alcoólico, anemia megaloblástica, anemias aplástica e hipoplástica, SMD e após quimioterapia citotóxica (BAIN, 2016).

Pecilocitose e reação leucoeritroblástica sugerem infiltração da medula ou mielofibrose primária. Reticulocitopenia indica baixa produção de eritrócitos, enquanto reticulocitose sugere destruição periférica, como na hemoglobinúria paroxística noturna ou nas destruições celulares autoimunes (BAIN, 2016).

O eritrograma pode mostrar aumento do VCM e do RDW. VPM e contagem de plaquetas reticuladas apropriadamente elevados sugerem destruição plaquetária periférica, enquanto diminuição de ambos apesar de haver trombocitopenia sugere falta de produção medular (BAIN, 2016).

### 3.3.3 Exames adicionais

A contagem de reticulócitos é sempre indicada, e o mielograma, geralmente necessário. Não se obtendo um material celular à aspiração, a biópsia da medula óssea é mandatória. A aspiração deve ser urgente se houver suspeita clínica de síndrome hemofagocítica, de infecção aguda ou de anemia megaloblástica de rápida instalação. Nesta última eventualidade, pode ainda não haver macrócitos, nem neutrófilos hipersegmentados no sangue periférico, e o diagnóstico será possível apenas pelo mielograma. A indicação de outros exames decorrerá dos resultados destes e dos diagnósticos aventados (BAIN, 2016).

## 3.4 Anemia

A anemia é a redução da taxa de hemoglobina sanguínea, abaixo da esperada para um indivíduo sadio de mesma idade, sexo e estado fisiológico (gravidez ou não). Pode resultar de produção defeituosa de eritrócitos; redução da sobrevivência eritrocitária na circulação, por hemólise ou perda sanguínea; retenção exagerada de eritrócitos, essencialmente normais, em um baço anormalmente grande; ou sequestração no baço de eritrócitos anormais, como os da anemia de células falciformes ou da hemoglobinopatia S/C. A anemia pode ser uma anormalidade isolada ou fazer parte de pancitopenia (BAIN, 2016).

De acordo com Hoffbrand (2013), a anemia é definida como diminuição da concentração de hemoglobina do sangue abaixo dos valores de referência para a idade e o sexo (TABELA 2). Embora os valores de referência variem entre os laboratórios, valores típicos de hemoglobina para definir anemia seriam abaixo de 13,5 g/dL em homens adultos e abaixo de 11,5 g/dL em mulheres adultas. A diminuição da hemoglobina geralmente é acompanhada por baixa da contagem de eritrócitos e do hematócrito. Alterações no volume total do plasma e da massa total de hemoglobina circulante é que determinam a concentração de hemoglobina. Diminuição do volume plasmático (como na desidratação) pode mascarar anemia; reciprocamente, o aumento do volume plasmático (como na espelnomegalia e na gravidez) pode

provocar uma aparente anemia mesmo com massa total circulante de eritrócitos e hemoglobina normais.

**Tabela 2** - Valores de referência do eritrograma em adultos

	Homens	Mulheres
Hemoglobina (g/dL)	13,5-17,5	11,5-15,5
Hematócrito (%)	40-52	36-48
Contagem de eritrócitos (x10 <sup>12</sup> /L)	4,5-6,5	3,9-5,6
Hemoglobina corpuscular média (HCM) (pg)	27-34	
Volume corpuscular médio (VCM) (fL)	80-95	
Concentração hemoglobínica corpuscular média (CHCM) (g/dL ou %)	30-35	
Contagem de reticulócitos (x10 <sup>9</sup> /L)	50-150	

Fonte: HOFFBRAND, 2013

#### 3.4.1 Aspectos Clínicos da Anemia

As principais adaptações à anemia ocorrem no sistema cardiovascular (com aumento do volume sistólico e taquicardia) e na curva de dissociação de O<sub>2</sub> da hemoglobina. A presença ou a ausência de sinais clínicos podem ser consideradas de acordo com quatro fatores principais.

- 1) **Velocidade de instalação da anemia:** anemia rapidamente progressiva causa mais sintomas que anemia de instalação lenta, porque há menos tempo para adaptação do sistema cardiovascular e da curva de dissociação de oxigênio (O<sub>2</sub>) da hemoglobina.
- 2) **Intensidade da anemia:** uma anemia leve geralmente não causa sinais e sintomas, mas eles estão presentes quando a hemoglobina está abaixo de 9 a 10g/dL. Mesmo uma anemia severa (hemoglobina da ordem de 6g/dL) pode causar sintomas discretos quando a instalação for gradual e acometer um indivíduo jovem sem outra doença.

- 3) **Idade:** o idoso tolera menos a anemia do que o jovem, devido ao efeito da falta de oxigênio nos órgãos quando a compensação cardiovascular (aumento do débito cardíaco por aumento do volume sistólico e taquicardia) está diminuída.
- 4) **Curva de dissociação de O<sub>2</sub> da hemoglobina:** em geral, a anemia é acompanhada de aumento de 2,3-DPG nos eritrócitos e de desvio para a direita da curva de dissociação de O<sub>2</sub> da hemoglobina, de modo que o oxigênio é liberado de forma imediata para os tecidos. Essa adaptação é marcante em algumas anemias que afetam diretamente o metabolismo do eritrócito ou nas que são associadas a uma hemoglobina de baixa afinidade (HOFFBRAND, 2013).

#### 3.4.2 Sintomas e sinais

Na *anemia aguda* da perda súbita de sangue os sinais são apenas de hipovolemia. Na *anemia crônica*, em que a volemia é normal por expansão do volume plasmático, há o cortejo sintomático próprio da síndrome. Pobre em hemoglobina e em eritrócitos, o sangue anêmico mostra-se descorado, com baixa viscosidade e incapaz de carrear oxigênio com a devida eficácia (FAILACE; FERNANDES; FAILACE, 2009).

Nas anemias leves, com hemoglobina (Hgb) > 9g/dL, há irritabilidade, cefaleia, fadigabilidade e dispneia a esforços físicos continuados. A palidez só é notada com especial atenção às mucosas, à parte glabra dos lábios, à palma das mãos e aos leitos ungueais (FAILACE; FERNANDES; FAILACE, 2009).

Com Hgb entre 6 e 9g/dL, a palidez é fácil de notar, há tonturas e lipotimias, sopro anorgânico, taquicardia, dispneia, palpitações e fadiga surgem aos menores esforços. Com Hgb < 6g/dL, a sintomatologia está presente mesmo no desempenho de atividades sedentárias, e quando < 3,5g/dL, a insuficiência cardíaca é iminente, e toda atividade impossível (FAILACE; FERNANDES; FAILACE, 2009).

As crianças toleram muito melhor a anemia que os adultos, e os jovens, melhor que os velhos. História e exames físicos são necessários à elucidação da patogênese

e da etiologia da anemia, mas é inegável que o hemograma é fundamental (FAILACE; FERNANDES; FAILACE, 2009).

### 3.4.3 Classificação das anemias

Laboratorialmente as anemias são classificadas pelos valores quantitativos dos índices eritrocitários: contagem de eritrócitos ou glóbulos vermelhos (GV), hematócrito (Ht), hemoglobina (Hb), volume corpuscular médio (VCM), hemoglobina corpuscular média (HCM), e concentração da hemoglobina corpuscular média (CHCM). Esses valores indicam três grupos de anemias: *normocítica/normocrômica*; *microcítica/hipocrômica*; *macrocítica/normocrômica* (TABELA 3) (NAOUM, 2005).

**Tabela 3** – Classificação laboratorial das anemias

	Microcítica Hipocrômica	Macrocítica Normocrômica	Normocítica Normocrômica
VCM*	< 77 fL	> 92 fL	77-92 fL
HCM**	< 27 pg	27-32 pg	27-32 pg

Fonte: NAOUM, 2005

\*Os valores de VCM variam entre os laboratórios, há quem os consideram 80 fL como valor mínimo e 95 fL como valor máximo.

\*\*Os valores de HCM também variam entre laboratórios, há quem os consideram 28 pg como valor mínimo.

A classificação etiológica das anemias considera os principais mecanismos fisiopatológicos envolvidos como causas de anemias. Entretanto, há evidentes dificuldades para agrupar as anemias sob o ponto de vista etiológico, pois se devem a múltiplos fatores. Dessa forma, a classificação etiológica classifica as diferentes causas de anemias em cinco grupos:

- Anemia Relativa: Se deve basicamente ao aumento do volume do líquido plasmático no sangue, e as principais origens relacionadas são: **gestação, hiperproteïnemia, fluidos intravenosos.**
- Anemia Associada com Deficiência na Síntese de Hemoglobina: **Deficiência de ferro, Anemia sideroblástica hereditária, Anemia das doenças crônicas, Talassemias.**
- Anemia Associada com a Diminuição da Sobrevida dos Eritrócitos e Aumento da sua Destruição: No primeiro grupo estão relacionadas as **anemias hereditárias** por **defeito de membrana, enzimopatias eritrocitárias e hemoglobinopatias e talassemias.** No segundo grupo incluem as **anemias hemolíticas adquiridas** do tipo imune e não imune.
- Anemia Secundária à Perda de Sangue: deve-se às hemorragias crônicas e agudas, cujo volume de sangue perdido induzirá o processo anêmico.
- Anemia Associada com o Desequilíbrio Funcional da Medula Óssea: pode ter várias origens, como:
  - 1) **Lesão no tecido hematopoiético**: pode ser de origem desconhecida, causando a **anemia aplástica pura da série vermelha**; ou por indução efetuadas por drogas, radiações, compostos químicos e agentes infecciosos, dando origem à **anemia aplástica secundária ou pancitopênica.**
  - 2) **Substituição do tecido medular**: se deve a infiltrações por células leucêmicas, linfomas, mieloma, câncer metastático e mielofibrose.
  - 3) **Hematopoiese inefetiva (insuficiente)**: a principal causa ocorre por defeitos de proliferação e maturação da célula pluripotencial primitiva, ou célula tronco hematopoiética. Como resultado surgem as **anemias mielodisplásicas**, das quais fazem parte as seguintes patologias: anemia refratária, anemia refratária com sideroblastos em anel, anemia refratária com excesso de blastos, anemia refratária com excesso de blastos em transformação.
  - 4) **Diminuição do estímulo eritropoiético**: se deve especificamente à deficiência de eritropoietina, tal como na anemia por insuficiência renal, anemia por doenças endócrinas, e nas anemias por doenças crônicas.



5) **Anemia aplástica constitucional:** neste grupo inclui anemias herdadas, do tipo autossômico recessivo, que predispõe à insuficiência do tecido hematopoiético. As principais formas de anemias deste grupo são: anemia de Fanconi (aplasia pancitopênica), anemia de Diamond- Blackfan (aplasia pura da série vermelha), e anemia aplástica familiar.

6) **Anemia aplástica adquirida:** afeta somente os eritrócitos (anemia pura da série vermelha), causada por agentes virais, e supressão imunológica (como a que ocorre no timoma).

7) **Hemoglobinúria paroxística noturna:** é uma doença adquirida que afeta a célula pluripotencial primitiva, produzindo eritrócitos, leucócitos e plaquetas anormais. A principal anormalidade desta doença se deve à dificuldade da célula em produzir a síntese de uma proteína de membrana: glicosilfosfatidilinositol (GPI), causando hemólise induzida pela queda do pH sanguíneo (NAOUM, 2005).

#### 3.4.3.1 Classificação Morfológica das Anemias

O critério morfológico não dá ideia da causa da anemia, mas do aspecto morfológico dos eritrócitos presentes na circulação. Segundo esse critério, as anemias podem ser classificadas em:

- **Macrocíticas:** caracterizadas pela presença de hemácias de grande volume e geralmente hiperocrômicas. Algumas podem ser megaloblásticas.
- **Microcíticas:** predomínio de hemácias de pequeno volume e pobres em hemoglobina ou hipocrômicas. Incluem-se as anemias ferroprivas.
- **Normocíticas:** geralmente normocrômicas. Estão incluídas as anemias hemolíticas e as aplasias medulares ou anemia aplástica (LORENZI, 2006).

### 3.4.3.2 Classificação Etiopatogênica das Anemias

O critério cinético de classificação das anemias fornece a base fisiopatogênica para explicar os diferentes tipos.

#### 1) Anemias por deficiência de produção de eritrócitos

- Deficiência de elementos essenciais: ferro, ácido fólico, vitamina B<sub>12</sub>, proteínas, outras vitaminas (ácido ascórbico, piridoxina, riboflavina) e sais minerais (cobre e cobalto).
- Deficiência de eritroblastos: aplasia medular, eritroblastopenias puras, hereditária (constitucionais), anemias refratárias.
- Infiltração medular: leucemias agudas e crônicas, mieloma múltiplo, carcinomas e sarcomas, mielofibrose.
- Endocrinopatias: mixedema, insuficiência adrenal, hipertireoidismo.
- Insuficiência renal crônica.

#### 2) Anemias por excesso de destruição de eritrócitos

- Corpusculares: defeitos de membrana, enzimopatias, hemoglobinopatias, anemia sideroblástica, porfirias, hemoglobinúria paroxística noturna e saturnismo.
- Extracorpúsculares: anticorpos (iso e auto-anticorpos) e drogas, hipersequestração esplênica (hiperesplenismo), traumas mecânicos (microangiopatia, próteses valvulares), infecções (malária e *Clostridium*).

### 3) Anemias por perdas de sangue

- Hemorragias agudas.
- Hemorragias crônicas (úlceras e tumores intestinais, parasitas intestinais, menstruações abundantes, etc.) (LORENZI, 2006).

### 3.5 Anemia aplástica (AA), mielose aplástica ou aplasia medular

A anemia aplástica ou hipoplástica é definida como pancitopenia resultante de aplasia da medula óssea. É classificada em primária (congenita ou adquirida) e secundária (TABELA 4) (HOFFBRAND, 2013).

**Tabela 4** - Causas de anemia aplástica

Primárias	Secundárias
Congênita (tipos Fanconi e não Fanconi)	<b>Radiação ionizante:</b> exposição acidental (radioterapia, isótopos radioativos, usinas nucleares)
Idiopática adquirida	<p><b>Agentes químicos:</b> benzeno, organofosfatos e outros solventes orgânicos, DDT (dicloro-difenil-tricloroetano) e outros pesticidas, organoclorinas, drogas recreacionais (<i>ecstasy</i>)</p> <p><b>Fármacos:</b> fármacos que regularmente causam depressão medular (p. ex., bussulfano, ciclofosfamida, antraciclina, nitrosoureas); fármacos que ocasional ou raramente causam depressão medular (p. ex., cloranfenicol, sulfonamidas, ouro, anti-inflamatórios, antitireóideos, psicotrópicos, anticonvulsivantes, antidepressivos)</p> <p><b>Vírus:</b> hepatite viral (na maioria dos casos não A, não B, não C), vírus de Epstein-Barr</p>

Fonte: HOFFBRAND, 2013

Decorre de lesão bioquímica ou imunológica das células primitivas da hematopoese, que se tornam insuficientes para a própria replicação e para a manutenção das cifras hematimétricas periféricas; há ocupação progressiva da medula por tecido gorduroso. O início é insidioso e não há sinais clínicos senão os da pancitopenia. Em 60-70% dos casos, é idiopática e parece decorrer de mecanismos autoimunes oriundos dos linfócitos T no microambiente medular; nos demais, correlaciona-se com o uso de fármacos, exposição a tóxicos industriais e radiação ionizante, e com viroses (FAILACE, 2009).

O defeito básico em todos os casos parece ser uma diminuição substancial do número de células-tronco hematopoéticas pluripotentes e uma falha das remanescentes, ou uma reação imunológica contra elas, que as torna incapazes de se dividir e de se diferenciar suficientemente para povoar a medula óssea (HOFFBRAND, 2013).

### 3.5.1 Etiopatogenia

O processo de proliferação e amadurecimento das células do sangue é regulado por uma série de substâncias genericamente denominadas *fatores reguladores da proliferação e maturação celular, hemopoetinas ou citocinas*. Além desses fatores, a evolução normal das células sanguíneas, que se faz de modo permanente ou constante, depende das condições do estroma medular (LORENZI, 2006).

Portanto, quando há alteração, quer das células pluripotentes (*stem-cells*, células CD34+), quer dos fatores reguladores da hemopoese ou mesmo do microambiente medular, aparecem os sinais que caracterizam a falência medular. Esses sinais podem ser detectados nas três linhagens de células que aí se formam: eritrócitos, granulócitos e plaquetas. Ocorre a diminuição dessas células, dando origem à oligocitemia, granulocitopenia e plaquetopenia, de modo global (pancitopenia) ou seletivo (citopenia seletiva) (LORENZI, 2006).

Essas citopenias são responsáveis pela sintomatologia presente nesses casos: síndrome de anemia, síndrome hemorrágica e síndrome infecciosa. Entre estas, a mais frequente é a síndrome de anemia (LORENZI, 2006).

São vários os agentes etiológicos dessas síndromes de insuficiência funcional da medula óssea:

- Medicamentos: anti-inflamatórios, antibióticos, anticonvulsivantes.
- Tóxicos: benzeno, inseticidas, solventes químicos.
- Radiações: ionizantes.
- Infecções: bactérias, vírus (hepatite).
- Metabólicos e imunológicos.
- Tumores: timoma (LORENZI, 2006).

Ao lado das aplasias medulares, em que se pode reconhecer um agente causal, há outras em que este não é determinado. Essas aplasias são ditas *idiopáticas*, enquanto as primeiras se denominam *secundárias ou adquiridas* (LORENZI, 2006).

Há ainda formas de aplasia medular de natureza *constitucional*. Nesses casos, os indivíduos têm uma predisposição *genética ou familiar* para manifestarem a aplasia medular. O surgimento dessa condição é, às vezes, facilitado pelo contato com drogas ou toxinas. Alguns desses casos podem manifestar-se tardiamente na vida, recebendo o rótulo de aplasia medular adquirida. A aplasia medular pode manifestar-se em relação a uma única linhagem hemopoética, sem haver grandes alterações das demais células. Identifica-se a *aplasia simples ou pura* de uma linhagem, seja ela a linhagem eritrocítica, a granulocítica ou neutrofílica ou, a série plaquetária (LORENZI, 2006).

Essas formas de aplasia pura de uma só linhagem podem ter características de doença constitucional ou serem adquiridas. Elas são menos frequentes do que as anemias aplásticas em que há comprometimento de todas as linhagens e podem constituir ou não o prelúdio de uma aplasia medular global. O QUADRO 1 lista várias formas de aplasia medular e suas causas (LORENZI, 2006).

#### Quadro 1. Classificação das aplasias medulares

##### *Aplasia medular adquirida*

1. Idiopática
2. Secundária:
  - a) Medicamentosa (drogas)
  - b) Tóxica
  - c) Infecciosa: bacteriana, viral (hepatite; vírus EB; parvovírus; HIV)

- d) Imunológica e metabólica
- e) Hemoglobinúria paroxística noturna
- f) Neoplásica (timoma)

#### *Aplasia medular constitucional*

1. Anemia de Fanconi
2. Anemia aplástica familiar
3. Púrpura trombocitopênica amegacariocitária
4. Disqueratose congênita

#### *Aplasia de linhagem medular única*

1. Aplasia pura de células eritrocitárias
2. Doença de Diamond-Blackfan
3. Neutropenias puras
4. Plaquetopenias puras (LORENZI, 2006)

Vários fatores estão envolvidos na etiopatogenia da anemia aplástica, como:

- Defeito de proliferação das células precursoras (*stem-cells* ou células CD34+). Este defeito geralmente persiste após a terapêutica imunossupressiva. A evolução para uma proliferação clonal seguida a esta fase mielodepressiva é possível, isto é, a instalação posterior de um quadro de *hemoglobinúria paroxística noturna* (HPN), ou da *síndrome de mielodisplasia* (SMD), ou mesmo de uma leucemia aguda.
- Reação imune contra o parênquima hemopoético, representada pela atuação dos linfócitos T supressores (CD8+), pelo efeito inibidor das células monocíticas e macrófagos sobre a formação de colônias (*in vitro*), por ação inibidora de citocinas, como o interferon (IFN- $\gamma$ ) e o TNF- $\alpha$ , ou por disfunção de células NK.
- Alteração das células do estroma medular, algumas delas pertencentes ao sistema imune (linfócitos T, B e monócitos).

- Fatores genéticos, ligados à maior suscetibilidade que alguns indivíduos têm para desenvolverem um quadro de aplasia medular (LORENZI, 2006).

### 3.5.2 Quadro Clínico

O início da anemia aplástica é, muitas vezes, insidioso e em geral quando o paciente chega a consultar o médico a moléstia progrediu a tal ponto que uma das consequências tardias da pancitopenia tornou-se manifesta: fraqueza e fadiga devido à anemia, febre ou infecções em virtude de neutropenia, e equimoses ou epistaxe por trombocitopenia (WINTROBE, 1998).

Em geral, predomina o quadro de fraqueza, desânimo e cansaço fácil devido à anemia. Queixas hemorrágicas podem estar presentes, como epistaxe, menometrorragia e escarros hemoptóicos. Às vezes, surge hemorragia cerebral, se a plaquetopenia é acentuada com sinais neurológicos graves, podendo chegar ao coma. Quadro febril por infecções devidas à neutropenia é mais raro. Entretanto, as infecções banais adquirem gravidade muito maior nesses pacientes (LORENZI, 2006).

O exame físico costuma mostrar palidez cutaneomucosa, púrpuras, petéquias, ausência de adenomegalias, bem como de hepato e esplenomegalia. Alguns pacientes apresentam episódios de eliminação de urina escura, o que sugere hemoglobinúria paroxística noturna (LORENZI, 2006).

### 3.5.3 Diagnóstico Laboratorial

O hemograma mostra anemia de tipo normocítico e normocrômico, leucopenia e plaquetopenia. Os reticulócitos costumam estar em número normal ou diminuído. Quase sempre o número absoluto dos neutrófilos aparece diminuído (neutropenia), enquanto os linfócitos estão aumentados em porcentagem e em valor absoluto (LORENZI, 2006).

Há, sempre, granulocitopenia absoluta, e ela é responsável pela parte leucopênica da pancitopenia. Embora a produção de linfócitos e monócitos não seja considerada como afetada na anemia aplástica, a contagem absoluta de linfócitos muitas vezes está diminuída e naturalmente sempre reduzida quando a contagem global de leucócitos estiver abaixo de  $1.500 \text{ células/mm}^3$ . É difícil fazer diagnóstico de anemia aplástica sem a presença de trombocitopenia. Em virtude do início insidioso da anemia aplástica, não se está certo de qual seja o primeiro elemento da medula óssea a ser afetado. No entanto, durante a recuperação espontânea ou induzida, a trombocitopoese parece ser a última função a ser normalizada, e muitos doentes continuam a ter baixas contagens de plaquetas anos após o desaparecimento de outras anormalidades (WINTROBE, 1998).

Os exames de coagulação em geral estão normais, exceto o tempo de sangramento, fragilidade capilar ou retração de coágulo, que traduzem uma taxa plaquetária menor. O ferro sérico está aumentado com a saturação quase completa da capacidade de fixação do ferro. Esse aumento pode ser o primeiro sinal da supressão eritroide e tem grande valor para selecionar os pacientes que recebem medicamentos potencialmente tóxicos como o cloranfenicol (WINTROBE, 1998).

O mielograma mostra hipocelularidade global. As três linhagens celulares estão em quantidade diminuída nos esfregaços obtidos por punção. Há aumento do tecido gorduroso da medula óssea, aumento do número de histiócitos e macrófagos, que, com frequência, têm grãos de hemossiderina em quantidade aumentada no citoplasma. Esse aumento de ferro de depósito se deve à redução da eritropoese normal (LORENZI, 2006).

Sempre que for difícil obter material por punção aspirativa, recorre-se à biópsia de medula óssea. O material retirado e corado pela hematoxilina-eosina mostra diminuição do parênquima hemopoético, aumento do tecido gorduroso ou das fibras colágenas e reticulínicas do estroma. Às vezes há edema nas traves fibrosas e necrose de células (LORENZI, 2006).

#### 3.5.4 Outros exames



- Aumento do ferro sérico e da saturação da transferrina, pois o ferro não é aproveitado na eritropoese. A incorporação do ferro é baixa e o tempo de *clearance* é elevado.
- Aumento da eritropoetina no soro.
- Os testes de coagulação podem estar alterados devido à plaquetopenia (tempo de sangramento, retração do coágulo) (LORENZI, 2006).

Quando a anemia aplástica é secundária a outras patologias, outros testes laboratoriais são necessários para confirmar tais patologias (LORENZI, 2006).

A anemia aplástica secundária à hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) apresenta aspectos peculiares: o ferro sérico pode ser muito baixo, pois há perda de ferro pela urina, em forma de hemossiderinúria; e os reticulócitos são, às vezes, aumentados, pois a medula óssea mantém ainda certa capacidade funcional. Nos casos de suspeita de aplasia medular secundária à HPN, o teste de Ham deve ser feito, o qual consiste na pesquisa de hemólise dos eritrócitos em soro acidificado (LORENZI, 2006).

Recomenda-se que em casos de anemia aplástica de longa evolução seja realizada a pesquisa de clones de células atípicas no sangue periférico através de imunofenotipagem com anticorpos monoclonais CD55 e CD59 (LORENZI, 2006).

A dosagem de hemoglobina fetal deve ser feita, estando aumentada na anemia de Fanconi. Em laboratórios especializados e serviços com bom padrão de pesquisa, o estudo das aplasias medulares deve ser completado com o *cariograma* e o *cultivo de células medulares* em meio de cultura semi-sólido. As alterações cromossômicas podem estar presentes em anemias aplásticas constitucionais (Fanconi) (LORENZI, 2006).

As colônias obtidas a partir de material medular ou de sangue periférico mostram-se diminuídas em número por lesão ou redução das células pluripotentes. Alguns medicamentos podem provocar, mesmo quando em doses corretas, alterações morfológicas das células medulares – eritroblastos e precursores granulocíticos. Tais alterações são macrocitose e vacuolização, além de hipoplasia medular. Após a suspensão das drogas, há retorno ao normal (LORENZI, 2006).

### 3.5.5 Diagnóstico Diferencial

As manifestações de fraqueza, palidez e eventuais hemorragias podem levar à suspeita clínica de leucemia aguda. O hemograma e o mielograma fazem o diagnóstico diferencial entre a anemia aplástica e a leucemia aguda (LORENZI, 2006).

É necessária a biópsia de medula óssea para afastar possíveis alterações do tecido de sustentação medular por fibrose ou esclerose óssea ou para detecção de focos de células anômalas. Essas células podem corresponder a metástases de tumores sólidos em geral (carcinomas, sarcomas) ou infiltração por células leucêmicas ou linfomatosas (linfomas de Hodgkin e não-Hodgkin) (LORENZI, 2006).

A ausência de adenomegalias, hepato e esplenomegalia ou de sintomatologia que sugira a presença de doença neoplásica é um dado importante para o diagnóstico diferencial. O estudo citogenético de células sanguíneas ou da medula óssea é importante para diferenciar a anemia aplástica da síndrome de mielodisplasia. Nesta, são frequentes as alterações dos cromossomos 5, 7 e 8 (LORENZI, 2006).

### 3.5.6 Tratamento

Nas aplasias comprovadamente secundárias à ação de um agente tóxico sobre a hemopoese, a conduta inicial é afastar o doente desse agente (LORENZI, 2006).

As anemias aplásticas são divididas, clinicamente, em dois grupos: (1) anemia aplástica severa (AAS) e (2) anemia aplástica não-severa. O primeiro grupo inclui os pacientes que apresentam anemia e plaquetopenia acentuadas e que necessitam de transfusões de hemácias e de plaquetas como tratamento de suporte. Os pacientes que apresentam anemia, plaquetopenia e neutropenia discretas e que não necessitam de transfusões de sangue pertencem ao segundo grupo. Em ambos os casos, a medula óssea é pobre em células, não havendo aumento de células blásticas (LORENZI, 2006).

#### 3.5.6.1 Tratamento Sintomático

Baseia-se nas seguintes medidas:

- Transfusão de hemácias e/ou de plaquetas, sempre que a anemia e a plaquetopenia forem acentuadas.
- Quando existem neutropenia acentuada e risco de infecções, evidenciado pela presença de temperatura elevada, o paciente deve ser afastado de quaisquer portadores de doenças transmissíveis.
- Os antibióticos são usados quando se comprova a presença de infecção, de preferência utilizando-se aqueles aos quais o agente infeccioso for sensível. Entretanto, quando o quadro infeccioso é severo, o uso empírico de antibióticos em associação pode ser necessário (LORENZI, 2006).

#### 3.5.6.2 Tratamento Específico

Inclui todas as medidas que promovam a recuperação da função medular com a normalização da hemopoese, como: corticosteróides, andrógenos, esplenectomia, agentes imunossupressores, fatores de crescimento, aciclovir, anti-IL-2 recombinante, transplante de medula óssea (TMO) (LORENZI, 2006).

#### 3.5.7 Prognóstico e Evolução

O tratamento das anemias aplásticas deve ser realizado em centros hematológicos que estejam aptos a oferecer todos os recursos para o completo acompanhamento dos pacientes, desde as medidas de suporte até as específicas (LORENZI, 2006).

A AA não é considerada um estado pré-leucêmico, mas com alguma frequência evolui para uma doença clonal, como a mielodisplasia, a hemoglobinúria paroxística noturna e a leucemia aguda. O espaço de tempo em que esta transformação pode acontecer é muito variável, motivo pelo qual os pacientes devem ser acompanhados, mesmo aqueles que mostram completa remissão da doença (LORENZI, 2006).

Com frequência, há dificuldade em se firmar o diagnóstico de AA em casos de hipoplasia medular que são limítrofes entre esta doença e a hemoglobinúria paroxística noturna ou a mielodisplasia (LORENZI, 2006).

### 3.6 Aplasia medular constitucional

Sob essa denominação incluem-se várias doenças em que se considera que haja certa predisposição para ocorrer a insuficiência medular. Esta pode aparecer quando os indivíduos entram em contato com certas drogas ou toxinas, mesmo em doses pequenas (LORENZI, 2006).

Algumas vezes a doença acomete mais de um membro de uma mesma família, rotulando-se então de *aplasia medular familiar*. De modo geral, a aplasia medular constitucional incide em crianças ou adolescentes (LORENZI, 2006).

#### 3.6.1 Anemia de Fanconi

É uma rara *anemia aplástica constitucional*, autossômica recessiva. Casos com expressão completa apresentam severa pancitopenia já nos primeiros anos de vida, anomalias variadas (pigmentação *café-com-leite*, deformidades esqueléticas, falta de crescimento, alterações renais, etc.) e fragilidade cromossômica, com fragmentação e rearranjos. A citogenética é necessária ao diagnóstico. Havendo doador compatível, o Transplante de Medula Óssea (TMO) é indicado (FAILACE, 2009).

É uma doença que se manifesta logo nos primeiros anos de vida. Há sempre uma sintomatologia associada ao quadro de anemia:

- Malformações esqueléticas: sindactilia, ausência ou hipodesenvolvimento dos polegares, ausência do rádio e dos ossos do carpo, microcefalia, osteoporose, spina bífida, escoliose, anomalia de ossos da face. Baixa estatura.
- Retardo mental.
- Anomalia renal, surdez, hiperpigmentação cutânea, microftalmia, estrabismo, hipogonadismo, divertículo, ânus imperfurado (LORENZI, 2006).

Com frequência, a doença acomete mais de um membro da mesma família, sendo comum a incidência quando há casamentos consanguíneos. A herança é de tipo autossômico recessivo, havendo pacientes homozigóticos e heterozigóticos. Em familiares de pacientes com anemia de Fanconi são frequentes o diabetes melito, a leucemia e os tumores em geral. Descreve-se como defeito básico da aplasia medular, em casos de anemia de Fanconi, a lesão da célula pluripotente medular (CFU-C) (LORENZI, 2006).

A síndrome é geneticamente heterogênea com 13 diferentes genes envolvidos: A, B, C, D1, D2, E, F, G, I, J, L, M e N em diferentes famílias. As proteínas codificadas cooperam em uma via celular comum, que resulta em ubiquidade de FANCD2, que protege células contra dano genético. Células de pacientes com anemia de Fanconi mostram uma frequência anormalmente elevada de quebras cromossômicas espontâneas, e o teste diagnóstico demonstra essa quebra excessiva *in vitro*, após incubação de linfócitos sanguíneos com diepoxibutano, agente que ocasiona ligações cruzadas no DNA (teste DEB). (HOFFBRAND, 2013).

A aplasia da medula óssea pode manifestar-se tardiamente em indivíduos que têm o quadro clínico anterior compatível com a doença de Fanconi, após exposição a agentes ambientais. Assim, tem sido descrita a instalação da aplasia medular em crianças que manifestaram antecedentes de algum tipo de virose, como a hepatite. (fator desencadeante) (LORENZI, 2006).

### 3.6.1.1 Diagnóstico Laboratorial

O hemograma e o mielograma são semelhantes àqueles da aplasia medular adquirida. A anemia costuma ser de tipo macrocítico, com poiquilocitose marcada. A neutropenia e a plaquetopenia podem ser acentuadas. Com frequência são encontrados aumentos de hemoglobina fetal e de expressão do antígeno *i* nos eritrócitos. Os dados de ferrocinética são superponíveis aos da aplasia medular adquirida (LORENZI, 2006).

As anomalias hematológicas encontradas com maior frequência são pancitopenia com plaquetopenia e hipoplasia medular. É alta a incidência de anomalias citogenéticas, e são frequentes achados hematológicos sugestivos de síndrome mielodisplásica (SMD). Na verdade, a evolução para SMD ou para leucemia mielóide aguda é alta, em torno de 50% dos casos. As alterações genéticas de base são complexas e acompanham a diversidade do quadro clínico (LORENZI, 2006).

O diagnóstico da anemia de Fanconi costuma ser complementado pela pesquisa citogenética de suscetibilidade à fragmentação cromossômica pela exposição de células hematopoéticas a agentes clastogênicos (diepoxibutano e mitomicina C). Um exame mais econômico e eficaz é a dosagem sérica de  $\alpha$ -fetoproteína; ela está aumentada na maioria dos pacientes e não se eleva nas demais síndromes de insuficiência da medula (BAIN, 2016).

### 3.6.1.2 Tratamento

O tratamento sintomático é importante e aumenta a sobrevida dos pacientes. Além disso, podem ser usados corticosteróides e andrógenos, que também não têm efeito curativo. Como o defeito hematológico básico está na célula pluripotente medular, é recomendado o transplante de medula óssea compatível como única manobra terapêutica corretiva, ou o transplante de *stem-cells* isoladas do sangue periférico (LORENZI, 2006).

### 3.6.2 Anemia Aplástica Familiar, Púrpura Trombocitopênica Amegacariocítica e Disqueratose Congênita

São doenças muito próximas da anemia de Fanconi, de difícil diagnóstico, uma vez que o número de casos observados é pequeno. Há pancitopenia periférica associada à aplasia medular (LORENZI, 2006).

Na *aplasia familiar* há sempre o relato de mais de um membro da mesma família com a doença (LORENZI, 2006). Na *púrpura amegacariocítica* predomina o quadro hemorrágico por plaquetopenia, que leva à morte antes mesmo de se instalar uma aplasia medular total (LORENZI, 2006).

A *disqueratose congênita* se caracteriza pela predominância de um quadro cutâneo de hiperpigmentação da pele e dos anexos, além de presença de placas brancas nas mucosas. Outros sinais clínicos menos frequentes são: perturbações pulmonares, estatura baixa, retardo mental e alterações dentárias. Trata-se de moléstia congênita, com herança variável, normalmente ligada ao sexo masculino, mas também podendo se apresentar com caráter autossômico dominante ou recessivo (LORENZI, 2006). O diagnóstico da disqueratose congênita pode ser facilitado pela demonstração de encurtamentos dos telômeros nos linfócitos do sangue periférico, por reação em cadeia da polimerase, citometria em fluxo ou Southern blotting (BAIN, 2016).

O quadro hematológico é de medula hipoplásica ou aplástica, geralmente, com pancitopenia periférica. Outro aspecto descrito é a alta incidência, em parentes próximos dos pacientes, de anemia de Faconi ou de leucemia. Por esse motivo, essas aplasias medulares constitucionais são consideradas estados pré-leucêmicos, e a forma de leucemia que pode vir a se manifestar é, mais frequentemente, a leucemia mieloide aguda (LORENZI, 2006).

### 3.6.3 Anemia aplástica adquirida

A anemia aplástica adquirida pode ser (i) um efeito dose-dependente de irradiação ou de certos fármacos e agentes químicos (p. ex., fármacos antitumorais e benzeno); (ii) reação idiossincrásica a um fármaco (p. ex., cloranfenicol, sulfonamidas

e fármaco correlatos, incluindo fármacos antitireóideos); e (iii) resultado de infecção por certos vírus, possivelmente hepatite não A, não B, não C e, certamente, o vírus de Epstein-Barr em pacientes com imunidade defeituosa. Em muitos casos, cuja causa permanece obscura, a condição é classificada como idiopática. A anemia aplástica pode ser fatal; a morte sobrevém por infecção ou hemorragia (BAIN, 2016).

É o tipo mais comum de anemia aplástica, correspondendo a pelo menos dois terços do número global de casos adquiridos. Na maioria dos casos, o tecido hematopoético é alvo de um processo imunológico, dominado pela expressão oligoclonal de linfócitos T citotóxicos, que secretam interferon- $\gamma$  e fator de necrose tumoral. Em cerca de um terço dos casos, são encontrados telômeros curtos nos leucócitos, especialmente em casos de longa duração. Foram descritas mutações no complexo de reparação do telômero, mas seu significado não é claro. As respostas favoráveis à globulina antilinfocítica (ALG) e à ciclosporina sugerem que dano autoimune, mediado por células T, a células-tronco funcional ou estruturalmente alteradas, seja importante na patogênese (HOFFBRAND, 2013).

#### 3.6.3.1 Hemograma

Há pancitopenia com diminuição acentuada da contagem absoluta de reticulócitos. Os eritrócitos são normocrômicos, normocíticos ou macrocíticos; às vezes há acentuada pecilocitose. Os neutrófilos podem mostrar granulação grosseira. As plaquetas têm tamanho e aspecto normais. Contrastando com a pancitopenia decorrente de infiltração da medula óssea, não se observam precursores granulocíticos e eritroblastos no sangue periférico (BAIN, 2016).

#### 3.6.3.2 Diagnóstico diferencial

Deve ser feito com as anemias aplásticas congênitas— especialmente quando estas têm começo tardio e anomalias associadas discretas ou ausentes —, com a apresentação aplástica de leucemia linfoblástica aguda, com casos hipoplásticos de



LMA e de SMD, com a infecção por HIV e com as demais causas de pancitopenia (BAIN, 2016).

### 3.6.3.3 Exames adicionais

Exames da medula óssea por aspiração e biópsia são indispensáveis para o diagnóstico. É indicada análise citogenética, embora a detecção de um clone anormal não indique necessariamente progresso rápido para SMD ou LMA. Pacientes com menos de 35 anos devem ser testados para anemia de Fanconi, mesmo na ausência de anomalias constitucionais; isso é particularmente necessário se houver perspectiva de transplante de células-tronco. A citometria em fluxo detecta um pequeno clone de HPN no sangue periférico em mais de 60% dos casos; o achado é preditivo de melhor resposta a tratamento imunossupressivo e de melhor sobrevida livre de recaída (BAIN, 2016).

## 3.7 Aplasia de linhagem medular única

### 3.7.1 Aplasia Pura da Série Vermelha

É uma doença em que só os precursores eritroblásticos da medula óssea não são capazes de diferenciar-se. Ocorrem anemia e oligocitemia, mas o número dos leucócitos e das plaquetas é normal no sangue periférico. Esse tipo de anemia pode ser *constitucional* ou *adquirida* (LORENZI, 2006).

- Constitucional

A anemia de Diamond-Blackfan é um distúrbio das células primitivas da hematopoese, cuja primeira manifestação é aplasia eritroide pura. Mais tarde, podem

surgir também neutropenia e trombocitopenia. A genética geralmente é autossômica dominante, mas, em algumas famílias, é recessiva. A condição decorre de mutação ou deleção de um número considerável de genes, todos codificando proteínas ribossômicas, entre os quais os mais implicados são RPS19, RPS26 e RPL11. A expressão fenotípica das mutações é variável. Além da aplasia eritroide, há indivíduos nas famílias afetadas nos quais o gene mutante não tem efeitos aparentes; em outros, causa apenas macrocitose, aumento de atividade da adenosina desaminase eritrocítica, ou ambos. Há relato de anemia intrauterina tão grave a ponto de causar hidropisia fetal. Cerca de 40% dos pacientes têm anomalias congênicas associadas. Há aumento de incidência de leucemia mielóide aguda (LMA). A prevalência é da ordem de 5-7 em cada 100.000 nascidos vivos (BAIN, 2016).

É também denominada *anemia hipoplástica* e diferencia-se da anemia de Fanconi por não haver outras malformações, exceto discretas alterações das extremidades ósseas das mãos, com baixa estatura. Raramente há anomalias cardíacas. O defeito básico dessa anemia se localiza na célula jovem medular já comprometida com a linhagem eritroblástica, a BFU-E. A medula óssea exibe hipoplasia mais ou menos acentuada e diminuição de eritroblastos. O sangue periférico mostra anemia macrocítica, neutropenia variável e plaquetas normais (LORENZI, 2006).

A síndrome de Diamond-Blackfan (TABELA 5) é herdada como doença recessiva. Está associada a vários defeitos somáticos. A maioria dos casos associa-se a mutação de um gene no cromossomo 19 ou de outros genes que codificam proteínas ribossômicas. Corticosteroides constituem a primeira linha de tratamento, e o Transplante de Células-Tronco (TCT) pode ser curativo. Andrógenos também causam melhora, mas os efeitos colaterais no crescimento são sérios (HOFFBRAND, 2013).

**Tabela 5** – Classificação da aplasia eritroide pura

Aguda, transitória	Congênita crônica	Adquirida crônica
Infecção por parvovírus Fármacos (p. ex., azatioprina, cotrimoxazol) Idiopática em lactentes e crianças	Síndrome de Diamond-Blackfan	Idiopática Associada a timoma, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, linfoma, leucemia linfocítica crônica, linfocitose T de linfócitos

		grandes e granulares, mielodisplasia, infecção viral, fármacos
--	--	--

Fonte: HOFFBRAND, 2016

### 1) Hemograma

Inicialmente, há anemia e macrocitose, com baixa contagem de reticulócitos. A contagem de neutrófilos é normal ou um pouco reduzida; a contagem de plaquetas é normal ou aumentada. Com a progressão, podem surgir neutropenia e/ou trombocitopenia, evoluindo para pancitopenia (BAIN, 2016).

### 2) Diagnóstico diferencial

Deve ser feito com a eritroblastopenia transiente da infância e com infecção persistente por parvovírus B19 (BAIN, 2016).

### 3) Exames adicionais

A dosagem de receptores solúveis de transferrina livre no soro mostra considerável redução em todos os tipos de aplasia eritroide pura. A atividade de adenosina desaminase nos eritrócitos está aumentada em 40 a 80% dos pacientes de síndrome de Diamond-Blackfan e é normal na eritroblastopenia transiente da infância; entre pacientes com insuficiência genética da medula óssea, a especificidade é 95%. A hemoglobina F pode estar aumentada. O exame da medula óssea mostra redução de proeritroblastos e extrema redução de eritroblastos mais tardios. Em uma minoria de pacientes, os proeritroblastos estão em número normal, faltando só os eritroblastos tardios. As células das demais linhagens estão inicialmente normais. Na

eritroblastenia transiente, a hemoglobina A1C pode estar aumentada, em consequência do aumento da idade média dos eritrócitos, e costuma ser normal na síndrome de Diamond-Blackfan, pois nesta o declínio da eritropoese foi muito gradual. O diagnóstico pode ser confirmado por análise de DNA em cerca de 90% dos pacientes (BAIN, 2016).

- Adquirida

A forma adquirida crônica pode ocorrer sem doença óbvia associada ou fator precipitante (idiopática) ou pode estar associada a doenças autoimunes (sobretudo lúpus eritematoso sistêmico), timoma, linfoma ou leucemia linfocítica crônica (HOFFBRAND, 2016).

É secundária a uma série de causas, entre elas: presença de timoma; uso de drogas como cloranfenicol, fenilidantoína, penicilina, aminopirina, fenilbutazona, isoniazida, azatioprina; presença de viroses (mononucleose infecciosa); lúpus eritematoso sistêmico, leucemia linfática crônica, linfoma não-Hodgkin. É encontrada em indivíduos adultos e em crianças. Nestas, a doença costuma ser autolimitada, daí a denominação *eritroblastopenia transitória da infância* (LORENZI, 2006).

Outras vezes a aplasia pura da série vermelha é idiopática. Essa condição é um pouco mais frequente no sexo feminino do que no masculino. Nessa aplasia podem ser detectados anticorpos no soro que são capazes de inibir a maturação das células precursoras eritroblásticas ou anticorpos inibidores da eritropoetina. Trata-se de uma doença de auto-agressão. A remoção do timoma ou o uso de imunossupressores provoca melhora da anemia (LORENZI, 2006).

Aplasia eritroide causada por anticorpos antieritropoietina tem sido raramente descrita em pacientes com insuficiência renal crônica recebendo eritropoietina recombinante. Em alguns casos, um tratamento imunossupressor com corticosteroides, ciclosporina, azatioprina ou Globulina Antilinfocítica (ALG) mostra-se eficaz. Timectomia é útil em casos com timoma e tratamento da doença subjacente é necessária nos casos secundários a linfoma ou LLC. Anticorpos monoclonais, como alemtuzumabe (anti-CD52) ou rituximabe (anti-CD20), estão sendo usados, cada vez com mais frequência, em casos de aplasia eritroide pura adquirida refratária, bem

como em outras citopenias autoimunes. Se houver necessidade de transfusões regulares de sangue, um tratamento de quelação de ferro será igualmente necessário (HOFFBRAND, 2016).

### 1) Hemograma

Há anemia macrocítica ou normocítica caracterizada por extrema reticulocitopenia. Dependendo da etiologia, podem estar presentes aspectos displásicos em células de outras linhagens ou linfocitose, com linfócitos grandes e granulares. Em pacientes com anemia hemolítica subjacente, podem estar presentes esferócitos ou eliptócitos. Na eritroblastopenia pura transiente da infância, o Volume Corpuscular Médio (VCM) é normal; em até 20% dos casos, associa-se com neutropenia abaixo de  $1 \times 10^3/\mu\text{L}$  e, em cerca de 5% dos casos, com trombocitopenia (BAIN, 2016).

### 2) Diagnóstico diferencial

Deve ser feito com as demais causas de anemias normocíticas e macrocíticas.

### 3) Exames adicionais

O exame da medula óssea é diagnóstico; a citologia por aspiração (mielograma) costuma ser suficiente. Dependendo do contexto clínico, outros exames podem incluir sorologia para herpes-vírus humano 6 e parvovírus B19, para o DNA do parvovírus, triagem para autoanticorpos, radiografia de tórax (para excluir timoma), imunofenotipagem de linfócitos e exame citogenético (BAIN, 2016).

- Forma transitória

O parvovírus B19 infecta precursores de eritrócitos via antígeno P e causa uma aplasia eritroblástica transitória (5 a 10 dias), com rápido estabelecimento de anemia grave em pacientes com sobrevida eritroide mais curta preexistente, como pacientes de anemia de células falciformes ou de esferocitose hereditária. Aplasia eritroide pura transitória, com anemia, também pode ocorrer associada a fármacos e em lactentes e crianças normais, quase sempre com história de infecção viral nos três meses precedentes (HOFFBRAND, 2016).

### **3.8 Anemia aplástica secundária**

A anemia aplástica secundária quase sempre é causada por lesão direta à medula hematopoética por radiação ou fármacos citotóxicos. Os antimetabólitos (como o metotrexato) e os inibidores mitóticos (daunorrubicina) causam apenas aplasia temporária, mas os agentes alquilantes, em particular bussulfano, podem causar aplasia crônica, muito semelhante à doença idiopática crônica. Alguns indivíduos desenvolvem anemia aplástica como efeito colateral idiossincrásico raro à fármacos, como o cloranfenicol ou ouro, que não são citotóxicos. A doença também pode aparecer alguns meses depois da hepatite viral (raramente hepatite A, B ou C, em geral não A, não B, não C). Como a incidência de toxicidade à medula óssea por cloranfenicol é alta, esse fármaco deve ser reservado para tratamento de infecções que põem a vida em risco e nas quais ele é o antibiótico de escolha. Produtos químicos, como benzeno, também podem ser implicados; raramente a anemia aplástica é o quadro clínico de apresentação da leucemia aguda linfoblástica ou mielóide, em especial na infância (HOFFBRAND, 2016).

### 3.8.1 Aspectos clínicos

A anemia aplástica pode surgir em qualquer idade, mas há um pico de incidência em torno dos 30 anos e uma leve predominância no sexo masculino. Pode ser insidiosa ou aguda, com sintomas e sinais resultantes de anemia, neutropenia ou trombocitopenia. Infecções, particularmente da boca e da garganta, são comuns, e infecções generalizadas colocam a vida em risco. Equimoses fáceis, sangramento gengival, epistaxe e menorragia são as manifestações hemorrágicas mais frequentes e fazem parte do quadro clínico à apresentação, quase sempre também com sintomas de anemia. Os linfonodos, o fígado e o baço não estão aumentados (HOFFBRAND, 2016).

### 3.8.2 Achados laboratoriais

- A anemia é normocrômica, normocítica ou macrocítica (volume corpuscular médio em geral entre 95 e 110 fL). A contagem de reticulócitos costuma ser extremamente baixa em relação ao grau de anemia.
- Leucopenia. Há queda seletiva nos granulócitos, geralmente (mas nem sempre) abaixo de  $1.500/\mu\text{L}$ . Em casos severos, a contagem de linfócitos também é baixa. Os neutrófilos têm aparência normal.
- Trombocitopenia está sempre presente; em casos graves, a contagem de plaquetas está abaixo de  $20.000/\mu\text{L}$ .
- Não há células anormais no sangue periférico.
- A medula óssea mostra hipoplasia, com perda de tecido hematopoético e substituição por gordura, que compreende mais do que 75% dos espaços medulares. A biópsia com trefina é essencial ao diagnóstico e pode mostrar pequenos aglomerados celulares em um fundo hipocelular. As principais células presentes são linfócitos e plasmócitos; os megacariócitos, em particular, estão muito diminuídos ou ausentes.

Diz-se que a anemia aplástica é severa quando o hemograma mostra neutrófilos  $< 500/\mu\text{L}$  (muito severa quando  $< 200/\mu\text{L}$ ), plaquetas  $< 20.000/\mu\text{L}$ , reticulócitos  $< 20.000/\mu\text{L}$  e celularidade medular  $< 25\%$  (HOFFBRAND, 2016).

### 3.8.3 Diagnóstico

A doença deve ser diferenciada de outras causas de pancitopenia, o que não é difícil, desde que seja obtida uma amostra adequada de medula óssea à biópsia. Deve ser feita análise citogenética do material medular. O diagnóstico alternativo de hemoglobinúria paroxística noturna (PNH) deve ser excluído por citometria em fluxo, testando-se os eritrócitos para CD55 e CD59. Em pacientes idosos, a mielodisplasia hipoplástica pode mostrar aspectos semelhantes. Anomalias qualitativas das células e alterações clonais citogenéticas sugerem mielodisplasia em vez de anemia aplástica. Alguns pacientes com diagnóstico de anemia aplástica desenvolvem PNH, mielodisplasia ou leucemia mielóide aguda nos anos subsequentes, o que pode ocorrer até em pacientes que responderam bem ao tratamento imunossupressor (HOFFBRAND, 2016).

### 3.8.4 Tratamento

#### 3.8.4.1 Geral

O tratamento inicial é de suporte, com transfusões de sangue, concentrado de plaquetas, e tratamento e prevenção de infecções. Todos os derivados de sangue devem ser filtrados para diminuir o risco de aloimunização e irradiados para evitar enxerto de linfócitos vivos do doador. Em pacientes gravemente trombocitopênicos (contagem de plaquetas  $< 10.000 \mu\text{L}$ ) e neutropênicos (neutrófilos  $< 500 \mu\text{L}$ ), o tratamento é semelhante ao de suporte de pacientes sob quimioterapia, com isolamento reverso. Um agente antifibrinolítico (ácido tranexâmico) pode ser usado



em pacientes com trombocitopenia severa prolongada. Em algumas unidades de tratamento, a rotina inclui profilaxia de infecções com antifúngicos e antibióticos por via oral (HOFFBRAND, 2016).

#### 3.8.4.2 Específico

O tratamento específico deve ser estabelecido conforme a gravidade da doença, a idade do paciente e a disponibilidade de irmãos doadores potenciais de células-tronco. A gravidade é avaliada pelas contagens de reticulócitos, neutrófilos e plaquetas, e pelo grau de hipoplasia da medula óssea. Casos severos têm alta mortalidade nos primeiros 6 a 12 meses, salvo se responderem ao tratamento específico. Casos menos severos podem ter evolução transitória aguda ou um curso crônico e ulterior recuperação, embora a contagem de plaquetas quase sempre fique abaixo do normal durante muitos anos. Podem ocorrer recidivas, algumas vezes graves e às vezes fatais, e raramente a doença transforma-se em mielodisplasia, leucemia aguda ou PNH (HOFFBRAND, 2016).

### 3.9 Síndrome de Schwachman-Diamond

É uma síndrome autossômica recessiva rara, caracterizada por grau variável de citopenias, especialmente neutropenia, com uma propensão a evoluir para mielodisplasia ou leucemia mieloide aguda. Um aspecto associado com frequência é a disfunção exócrina do pâncreas, mas anomalias esqueléticas, doença hepática e baixa estatura também são frequentes (HOFFBRAND, 2016).

### 3.10 Anemia diseritropoética congênita

Anemias diseritropoéticas congênitas (CDAs) consistem em um grupo de anemias hereditárias refratárias, caracterizadas por eritropoese ineficaz e

multinuclearidade dos eritroblastos. O paciente pode ter icterícia e expansão da medula óssea. As contagens de leucócitos e plaquetas são normais. A contagem de reticulócitos é baixa para o grau de anemia, apesar do aumento da celularidade da medula óssea. A severidade da anemia é variável, mas é quase sempre notada na infância. Pode desenvolver-se sobrecarga de ferro, e esplenomegalia é comum. As anemias diseritropoéticas são classificadas em quatro tipos, com base no grau de alterações megaloblásticas, eritroblastos gigantes e alterações diseritropoéticas presentes. A CDA tipo I está associada a anormalidades somáticas. É causada por mutação do gene *CDAN1* no cromossomo 15q15, ativo durante a fase S do ciclo celular. O tipo II é conhecido como HEMPAS (*hereditary erythroblast multinuclearity with a positive acidified serum lysis test*). A hemólise em soro acidificado ocorre só com alguns soros, nunca com o do paciente. A lesão básica na HEMPAS é uma mutação no gene *SEC23B* em 20q, codificando uma proteína envolvida na síntese das vesículas derivadas do retículo endoplasmático, destinadas ao compartimento de Golgi. Com interferon- $\alpha$  foram induzidas remissões em alguns casos (HOFFBRAND, 2016).

### 3.11 Outras causas de insuficiência da medula óssea

Na desnutrição extrema, inclusive na *anorexia nervosa*, a medula pode sofrer *transformação gelatinosa*, com substituição do parênquima e das células gordurosas pela substância serosa matriz do estroma; é reversível. Na *anorexia nervosa*, o hemograma mostra pancitopenia apenas moderada e presença de acantócitos no eritrograma. Em casos de doenças graves rapidamente progressivas, com múltipla falência de órgãos, uma atrofia serosa similar pode ocorrer em poucos dias (FAILACE, 2009).

Na rara *síndrome hemofagocítica*, relacionada a viroses, há febre, linfonodomegalias, hepatoesplenomegalia e coagulopatia. A medula mostra-se hiper celular, mas insuficiente; há grande número de macrófagos em fagocitose de eritrócitos e núcleos celulares. O hemograma é pancitopênico; reação leucoeritroblástica não é comum. Os agentes etiológicos mais implicados são o EBV, o CMV, o vírus varicela-zóster e os adenovírus. A evolução é grave, com significativa

mortalidade inicial, mas a cura, em algumas semanas, é a regra; nos pacientes imunossupressos, é mais frequente e particularmente grave (FAILACE, 2009).

Na *doença de Gaucher*, a medula é infiltrada por macrófagos cheios de glicocerebrosídeo. Pode haver pancitopenia, mas esta é mais dependente do hiperesplenismo do que da falta de tecido hematopoético. Na *osteopetrose*, a medula é comprimida, ou enclausurada, pela osteogênese excessiva (FAILACE, 2009).

A *granulomatose na medula* pode causar pancitopenia. A tuberculose, no passado, era uma causa comum; às vezes, desencadeava reação leucemóide. As granulomatoses infecciosas da medula ressurgiram com a aids; a biópsia da medula tornou-se auxílio diagnóstico aos infectologistas (FAILACE, 2009).

### **3.12 Parvovírus B19**

O Parvovírus B19 é um vírus muito pequeno (25nm de diâmetro), constituído por uma cadeia de DNA sem envelope, com elevado tropismo específico para as células precursoras eritropoiéticas, devido à presença nessas células do receptor globosídeo P. A replicação viral ocorre apenas nas células progenitoras eritroides da medula óssea, que expressam tanto o receptor antigênico P como a integrina correceptora  $\alpha 5\beta 1$ , os quais permitem a entrada do vírus no interior da célula. Como consequência, há inibição da eritropoiese e efeitos citotóxicos. Os indivíduos que não têm o antígeno P são resistentes à infecção pelo Parvovírus B19 (AGUDO *et al*, 2016).

O antígeno P também ocorre em megacariócitos, células endoteliais, células sinoviais, células trofoblásticas das vilosidades placentárias, e nas células hepáticas e cardíacas do feto (AGUDO *et al*, 2016).

O período de incubação da infecção é de 4 a 14 dias, mas pode durar até 21 dias. A maioria das infecções é assintomática ou manifestam só sintomas inespecíficos de infecção viral, podendo ocorrer alguns quadros característicos. Nas crianças, é relativamente comum o eritema infeccioso da chamada quinta doença, frequente em surtos em creches e escolas, manifestando-se como uma doença febril com exantema característico na face, a “bochecha bofeteada”. Podem ocorrer quadros de artropatia, erupções papulares purpúricas das mãos e pés (síndrome das luvas e meias) e petequiais, crises aplásicas transitórias a maioria das vezes tão só

da série eritroide, mas podendo acompanhar-se de leucopenia e trombocitopenia (AGUDO *et al*, 2016).

Quando ocorre o exantema, ele não é contagioso, porque, nessa altura, a viremia já não persiste. A maioria dos sintomas resulta da formação de imunocomplexos. Raramente a infecção por Parvovírus B19 tem sido referida associada a quadros de encefalopatia, epilepsia, meningite, miocardite, cardiomiopatia dilatada, hepatite autoimune e síndrome hemofagocitária. Os doentes com doenças hematológicas de base podem apresentar quadros de anemia grave aguda. Nas grávidas, a infecção fetal pode ter consequências graves, como a hidrúpsia fetal não imune, morte fetal intrauterina ou aborto (AGUDO *et al*, 2016) .

Os doentes imunodeprimidos podem manifestar anemia crônica por aplasia eritrocitária persistente como resultado da manutenção da infecção por ausência de ocorrência de anticorpos. Nestes casos, não ocorrem exantema e artropatia por ausência de formação de imunocomplexos (AGUDO *et al*, 2016).

Os indivíduos saudáveis podem raramente desenvolver aplasia eritroide pela interrupção da maturação da eritropoiese medular durante 5 a 7 dias acompanhada de exantema e artralgia (AGUDO *et al*, 2016).

O diagnóstico confirmativo de doença aguda baseia-se na demonstração de presença no soro de anticorpos IgM antiparvovírus B19 ou de DNA B19 nos doentes imunodeprimidos que não produzem anticorpos (AGUDO *et al*, 2016).

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 RELATO DE CASO

Mulher de 40 anos, caucasiana, solteira, sem filhos, trabalhava em central telefônica. Recorreu ao Serviço de Urgência por quadro evolução de febre (38,7°C), cefaleia frontal intensa, mialgias e mal-estar geral que já durava 3 dias. Tinha antecedentes de anemia crônica por menorragias abundantes. Da história epidemiológica, apurou-se viagem, com regresso há 15 dias, à Ilha da Madeira (zona onde existe o mosquito *Aedes aegypti*). Na observação no Serviço de Urgência estava febril (39,1°C) e tinha taquicardia (frequência cardíaca de 111bpm), não havendo alterações ao nível da cabeça, pescoço, boca e orofaringe, auscultação cardíaca sem sopros e auscultação pulmonar normal, palpação abdominal sem alterações, sem adenomegalias e com exame neurológico normal. As análises revelaram: anemia microcítica hipocrômica ferropênica com padrão inflamatório (hemoglobina 12,3g/dL – 11,5 a 15,5g/dL; volume globular médio 76,1fL – 78-96fL; hemoglobina globular média 24,9pg – 26 a 33pg; concentração hemoglobina globular média 32,7x10<sup>9</sup>/L – 31 a 36g/L; sideremia 53µg/dL – 65 a 175µg/dL; transferrina 2,74g/L – 1,74 a 3,64g/L; saturação da transferrina 15,9% – 20-40%; ferritina 366,6ng/mL – 21,81 a 274,66ng/mL; leucopenia: leucócitos 1,50x10<sup>9</sup>/L – 4,5-11,0x10<sup>9</sup>/L, neutrófilos 1,03x10<sup>9</sup>/L – 2,0-8,5x10<sup>9</sup>/L, linfócitos 0,19x10<sup>9</sup>/L – 0,9-3,5x10<sup>9</sup>/L; trombocitopenia: plaquetas 135x10<sup>9</sup>/L – 150-450x10<sup>9</sup>/L; proteína C-reativa aumentada 38,4mg/dL – <5,0mg/dL); glicemia, função hepática, renal e tiroideia normais, sedimento urinário normal, cultura de sangue e de urina negativos) (AGUDO *et al*, 2016).

Admitida na Enfermaria de Medicina Interna para estudo de causalidade da síndrome febril. No primeiro dia, referia cefaleia frontal intensa, sem fotofobia. Mantinha febre (38,8°C) e constatou-se a presença de petéquias no terço inferior das duas pernas (FIGURA 2). Verificaram-se ligeiro agravamento da anemia (hemoglobina 11,2g/dL) com reticulocitopenia de 10,06x10<sup>9</sup>/L (25 a 100x10<sup>9</sup>/L), e diminuição do número de plaquetas (106x10<sup>9</sup>/L). A avaliação do esfregaço do sangue periférico não demonstrou outras alterações, além da microcitose eritrócitária. Outros exames analíticos: estudo serológico negativo do vírus da imunodeficiência humana adquirida

(HIV) 1 e 2, vírus das hepatites B e C, vírus do dengue e sífilis (Venereal Disease Research Laboratory – VDRL), estudo serológico negativo para infecção por *Rickettsia conorii*, *Borrelia burgdoferi* e *Coxiella burnetti* (AGUDO *et al*, 2016).

Perante o quadro súbito de febre, cefaleia e petéquias, decidiu-se realizar punção lombar, que excluiu o diagnóstico de meningite por Meningococos (AGUDO *et al*, 2016).

Ao segundo dia de admissão ocorreu melhoria da febre e da cefaleia, mas apareceu um exantema maculopapular não pruriginoso na face interna dos joelhos, dorso e tórax (FIGURA 3). Análises revelaram agravamento da pancitopenia: hemoglobina 10,7g/dL, leucócitos:  $1,00 \times 10^9/L$  (neutrófilos  $0,37 \times 10^9/L$ , linfócitos  $0,037 \times 10^9/L$ ) e plaquetas  $90 \times 10^9/L$ . Verificava-se, porém, alguma resposta hematológica medular traduzida por aumento do número de reticulócitos ( $39,0 \times 10^9/L$ ). A doente permaneceu com hemodinâmica estável, no dia seguinte já com menos febre; as petéquias não alastraram, não se verificando sinais de discrasia hemorrágica. Estava medicada apenas com paracetamol (AGUDO *et al*, 2016).

Perante o quadro clínico de febre e exantema, sem outros sintomas de doença grave, e de pancitopenia, foi considerada a hipótese de infecção por parvovírus B19, tendo sido positiva a serologia: IgM 27,90 (negativo se  $<0,9$ ), significando a presença de infecção aguda. Foi realizado mielograma ao quinto dia de admissão, numa fase em que a doente já começava a sentir melhoria clínica, tendo sido observada celularidade normal da medula óssea (AGUDO *et al*, 2016).

À alta, no oitavo dia, a doente estava assintomática, sem petéquias e com resolução parcial do exantema, restrito à face interna dos joelhos. Também se encontrava em fase de recuperação hematológica, mantendo apenas anemia ligeira (hemoglobina de 11,4g/dL) e já com um número normal de leucócitos e plaquetas. Na reavaliação em consulta, 1 mês após a alta, o hemograma era completamente normal (AGUDO *et al*, 2016).

Realizou-se estudo complementar de exclusão de patologias que condicionam maior suscetibilidade de desenvolvimento de crises aplásticas no contexto de infecção por parvovírus B19: eletroforese das hemoglobinas sem frações anômalas; teste de falciformação negativo; níveis de glucose-6-fosfato desidrogenase e de piruvato quinase normais; teste de Coombs negativo, doseamento de haptoglobina normal (AGUDO *et al*, 2016).



**Figura 2-** Petéquias em ambas as pernas.

Fonte: AGUDO *et al*, 2016



**Figura 2-** Exantema maculopapular não pruriginoso na face interna dos joelhos.

Fonte: AGUDO *et al*, 2016

## 4.2 DISCUSSÃO

A infecção por Parvovírus B19 apresenta uma fase inicial assintomática, em que o risco de contágio é maior, já que corresponde à fase ativa de replicação viral. A viremia ocorre aproximadamente 5 a 10 dias após a exposição e dura aproximadamente 5 dias. Durante essa fase, os doentes podem estar assintomáticos ou apresentarem sintomas gripais inespecíficos. Posteriormente nos pacientes imunocompetentes, são produzidos anticorpos antiparvovírus B19 e formam-se imunocomplexos antígeno-anticorpo, podendo apresentar, nesta fase, sinais e sintomas específicos de doença, altura em que desaparece o risco de contágio. A doente foi admitida na fase de seroconversão (AGUDO *et al*, 2016).

As alterações hematológicas traduzem-se por reticulocitopenia, redução na concentração da hemoglobina, podendo associar-se leucopenia e/ou trombocitopenia. Indivíduos com história prévia de alterações hematológicas, que incluam aumento da destruição eritrocitária (por exemplo: drepanocitose, talassemia e esferocitose hereditária) ou diminuição da produção eritrocitária (por exemplo: anemia ferropênica) podem ter crises aplásicas transitórias e anemia grave. Na *propositus* apresentada, os níveis de ferro sérico em valores limítrofes, causados por perdas hemáticas significativas de causa ginecológica, podem ter constituído fator de risco contributivo para as manifestações laboratoriais hematológicas da doença (AGUDO *et al*, 2016).

O período de latência estimado desde a exposição até ao aparecimento do exantema é normalmente de 1 a 2 semanas, podendo estender-se até às 3 semanas (AGUDO *et al*, 2016).

A duração média da resposta IgM é de 2 a 4,8 meses, enquanto a positividade do B19 DNA geralmente dura de 2 a 4 meses. A duração dos sintomas na maioria dos doentes é menor que 6 meses (AGUDO *et al*, 2016).

Na maioria dos casos, a crise aplásica transitória restringe-se à aplasia pura da série eritrocitária. No entanto, as contagens das outras linhagens celulares podem também ser comprometidas (AGUDO *et al*, 2016).

Na biópsia da medula, na fase de incubação da doença, pode ser encontrada aplasia grave da linhagem eritróide, surgindo, por vezes, pronormoblastos gigantes com inclusões virais (AGUDO *et al*, 2016).



Nos últimos anos, tem sido demonstrada a capacidade do parvovírus B19 afetar a produção de células eritróides, mielóides e plaquetas em indivíduos anteriormente saudáveis (AGUDO *et al*, 2016).

Na literatura, existem casos de crises aplásicas transitórias tanto em doentes previamente saudáveis como naqueles com anemia ferropênica, como foi o caso desta doente (AGUDO *et al*, 2016).

Na maioria dos casos, as infecções são habitualmente ligeiras, assintomáticas ou com manifestações de pouca gravidade, restringindo-se a intervenção apenas a tratamento sintomático (AGUDO *et al*, 2016).

No entanto, a infecção pode estar associada a complicações graves, obrigando a tratamento dirigido, como transfusões de concentrado de eritrócitos, enquanto se aguarda recuperação medular; globulina imune endovenosa nos casos de aplasia eritrocitária crônica (AGUDO *et al*, 2016).

## 5 CONCLUSÃO

O artigo e o relato do caso nos demonstra que, apesar da anemia aplásica apresentar-se idiossincrática em grande parte dos casos, a dificuldade de diagnóstico e posterior tratamento geram grandes dificuldade para o clínico e analista laboratorial. Além disso, trata-se de casos de difícil diagnóstico, pois além da importância da análise dos sinais clínicos (em casos da anemia de Fanconi, por exemplo) e do sangue periférico, necessita-se de uma biópsia da medula óssea para a realização do mesmo (VARGAS, 2013).

Por outro lado, pesquisas sobre as possíveis causas da falência medular e sua relação com fatores de crescimento das células pluripotentes hematopoéticas avançam bem como o sucesso do tratamento da doença seja através de drogas imunossupressoras ou transplante halogênico de medula óssea (VARGAS, 2013).

O caso clínico exposto chama a atenção para a necessidade de pensar na possibilidade de infecção por parvovírus B19 em situações de aplasia eritrocitária aguda, mesmo em adultos até então clinicamente saudáveis, face ao risco de infecção nosocomial que estes doentes comportam, se admitidos em fase contagiosa da doença (AGUDO *et al*, 2016).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGUDO, I.; VALENTE, A.; BURGI-VIEIRA, C.; SERRANO, A.; MURINELLO, A. Aplasia medular transitória associada a infecção por parvovírus B19. **Rev. Soc. Bras. Clin. Med.**, v. 14, n.3, p. 159-162, jul./set., 2016.

BAIN, B.J. **Células sanguíneas: um guia prático**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.

FAILACE, R.; FERNANDES, F.B.; FAILACE, R. **Hemograma: manual de interpretação**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2009.

HOFFBRAND, A.V.; MOSS, P.A.H. **Fundamentos em hematologia**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

LORENZI, T.F. **Manual de hematologia: propedêutica e clínica**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

NAOUM, P.C. **Doença dos Eritrócitos**. São José do Rio Preto: Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto, 2005.

OLIVEIRA, R.A.G. **Hemograma: Como fazer e interpretar**. 2. ed. São Paulo: Red Publicações, 2015.

VARGAS, D.M. **Anemia aplásica**. 2013. 33f. Artigo de Conclusão de Curso de Pós-Graduação - Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul (UNIJUI), Rio Grande do Sul, 2013.

WINTROBE LEE, G.R.; BITHEL, T.C.; FORESTER, J.; ATHENS, J.; LUKENS, J. **Hematologia clínica**. São Paulo: Manole, 1998.