Tranplante de medula óssea na anemia aplástica

Elias Marques Silva
Academia de Ciência e Tecnologia, 2015

1.INTRODUÇÃO

Essa trabalho foi realizado com o propósito de enfatizar as principais caracteristicas da Amenia Aplasica Severa (AAS), tais como principais sintomas e diagnosticos com enfase no tratamento de escolha o TMO, bem como as complicações que levam rejeição do TMO e difcultando ainda mais o quadro clinico do paciente.

A anemia Aplasica (AA) é uma patologia rara e heterogênea caracterizada por pancitopenia (díminuiçao na cotagem de :hemacias leucócitos e plaquets) no sangue periferico , associada a medula óssea (MO) hipocelular e sem evidências de infiltração neoplásica, mieloproliferativa ou fibrose, cujos sintomas vão desde fadiga, fraqueza, hemorragias (pele, gengiva, nariz e trato gastrointestinal devido à plaquetopenia (WINTROBE; LEE, KEOHANE , 2004; PASQUINI; BITENCOURT; MEDEIROS, 2013).

Na decada de 50, o termo AA era caracterizado por pancitopenia e hipoplasia medular , sem outras evidencias de doenças primarias capaz de produzir uma supressão do tecido hematopoético.Posteriormente foi empregado metodos quando a medula apresentava hipocelulariedade e substituida por tecido adiposo (JANDL,1987; WINTROBE; LEE 1993; YOUNG, 2002; KEOHANE, 2004).

A intensidade das citopenias e gravidades da doença, esta relacionada com a gravidade da trombocitopenia e a neutropenia. .A forma que mas se manisfesta é a Anemia Aplasica severa de forma adquirida, e seu tratamento consiste em medidas de suporte, terapia imunossupressora (TI) e transplante de medula ossea (PASQUINI, 2000).

As principais causas de morte na doença são as infecções fungica; hemorragias, evolução para doenças clonais, e sobre carga de ferro transfusional são outras causas de morbidade e mortalidade (BRODSY et al., 2010. A terapia especifica deve ser iniciada tão logo o diagnostico seja confirmado.

O transplante de medúla ossea (TMO) é considerado de maior potencial de cura para AAS, porem em algumas literaturas apresenta resultados divergentes. Em alguns estutos a sobreviencia ultrapassa os 90 % em cinco anos, enquanto em outros estudos, os resultados são bem menos

favoráveis (YONG; CALADO 2006; GUINAN, 2009).

O tratamento por TMO consiste em grandes doses de quimioterápia ou radioterapia, cuja a finalidade e restabelecer a capacidade de reproduzir as células do sangue perdida com a destruição completa da medula ossea original, porem alguns casos leva a rejeição , agravando o quadro clinico do paciente (HEMORIO, 2014).

2. O METODO DA PEQUISA.

Trata-se de uma revisão bibliografica de pesquisas e artigos realizados nos ultimos anos. Foi pesquisado em bando de dados como, scielo , Google academico, livros e matérias em meio eletrônico, utilizando as seguintes palavras chaves:Anemia aplástica , aplasia medular, transplante de medula óssea.

3. DESENVOLVIMENTO.

O sangue consiste em parte celular e acelular , celular: glóbulos vermelhos(eritrocitos), leucócitos (glóbulos brancos) e as plaquetas, sendo que a diminuição desses três elementos chamamos de pancitopenia uma das principais caracteristicas hematologica da AAS. (LANDONE, 1974).

Essa patogia foi descrita pela primeira vez por Paul Ehrlich no final do seculo XIX, numa mulher jovem que morreu com anemia grave, hemorragia, hipertemia e deficiencia em celula da medula óssea, com a analise das celulas da medula óssea ele observou ausência dec celulas nucleadas a MO e substituição do tecido normal por godura amarelada (YOUNG, 2000).

Sendo assim nos anos 50 o termo AA passou a ser usado nos casos de pancitopenia e hipoplasia medular, sem outras evidências de doenças primarias capaz de de produzir uma supressão hematopoético.Posteriormente , passou a ser empregado quando a medula apresentava-se hipocelular e substituida por tecido adiposo (JANDL, 1987; WINTROBE; LEE 1993; YOUNG, 2002; KEOHANE, 2004).

A medula óssea é o tecido responsavel pela hematopoiese, processo de produção de células sanguineas, no casos das AA , tal função fica comprometida sendo as células sanguineas substituidas por tecido gorduroso prejudicando a produção de celulas hematopoéticas.

Essa disfunção pode ter origem congênita , identificada no nascimento ou nos primeiros meses de vida do indivíduo, ou origem adquirida, como uso de algum tipos de medicamentos, doenças auto-imunes ,infecções virais e exposição a substancia químicas como o benzeno e defencivos agricolas convencionais.

Alguns casos foram relatos por Kracke e Parker descrito em casos de agranulocitose em paciente que utilizaram diripona, e em 960 uma aparente epidemia de AA quando o clorafenicol foi introduzido como antibiótico (YOUNG, 2004).

Agentes cujo uso regularmente causa mielossupreção por radioterapia:

- Agentes alquilantes :melfalana ,ciclofosfamida, clorambucil.
- Antimetabolitos:azatioprina , 6-mercaptopurina, hidroxiurea, metotrexato.

Agentes cujo uso ocasionalmente causa miolossupressão:

- Toxinas :Benzeno vapores de cola.
- Infecções :Monucleose infecciosa ; infecção por parvovírus; HIV.
- Disturbios malignos:Leucemias de celulas pilosas;leucemia linfocítica aguda; leucemia mieloide aguda; sindrome mielodisplásicas.
- Disturbios clonais: Hemoglobinúria paroxistica noturna.
- Disturbios hereditários :Anemia de Fanconi.

3.1 CLASSIFICAÇÃO

As anemias são classificadas conforme os valores da hemoglobinas e conrelacionados com os indices hematimetricos (VCM, HCM, CHCM), em alguns casos achos como celulas brancas anormais podem apontar para alguma causa na medula óssea.

Podemos classificar quanto a gravidade em moderada, severa ou muito severa.

- Anemia Aplastica Severa (AAS) : neutrofilos < 500 uL, plaquetas < 20.000/uL e contagem de reticulocitos corrigida < 1% na presença da anemia com celulariedade da medula ossea inferior a 30 % (moderadamente hipocelular) ou 20% (intensamente hipocelular).
- Anemia Aplastica muito severa: neutrolfios < 200/uL,enquanto a forma moderada não atinge os valores acima discrimanados. (CAMITTA, 1979; BACIGALUPO, 1988; DEZERN; BRODSKY, 2011; PASQUINI; BITTENCOURT; MEDEIROS, 2013).

Os critérios para definição de AAS foram baseados nos estabelecidos por Camilla et al. (1979). Segundo esses autores , a doença é definida quando pelo menos dois dos seguintes achados estão presentes no sangue periférico eum na MO.

SANGUE PERIFERICO	MEDULA ÓSSEA
– Neutrofilos abaixo de 500/uL	Intensamente hipocelular (menor que 25% da celularidade normal).
– Plaquetas abaixo de 20.000/uL	Moderamente hipocelular (25 a 50 % da celularidade normal com menos de 30% de células hematopoéticas)
– Reticulócitos menor que 1%.	

3.2 SINTOMAS

Os sintomas clínicos das AA podem aparecer de maneira sintomatica ou assintomatica. Alguns sintomas podem ser sangramento , sintomas de anemias persistente , quadros infecciosos são menos comuns, mas podem vir ocorrer com avanço da mesma (WILLIAMS, 1998BRASIL, 2001a; YOUNG, 2002).

O sangramento da em nível de pele na forma de equimoses, superficies internas, ou apatir delas , órgãos internos podem ate mesmos causar hemorragia cerebral tendo como o principal risco (HOFFBRAND et al, 2000).

Fadiga e falta de ar é um dos sintomas que leva o paciente a buscar ajuda medica. A tronbocitopenia concomitante pode causar petéquias , bolhas de sangue orais, sangramento gengival e hematuria , dependendo do nivel de contagem de plaquetas, mas o maior problemas das AAS sçao as infecções bacterias devido a baixa neutropenia. As infecções fungicas invasivas podem causar a morte do paciente , principalmente nas neutropenias severas (PRICE, 2008).

3.3 DIAGNÓSTICO

Diagnostico de anemia aplástica são:

- Hemograma completo e contagem de reticulocitos:graus variaveis de pancitopenia e reticulocitopenia;
- Mielograma: hipocelulariedade global com substituição do tecido normal por gordura;

- Biopsia de medula ossea :hipoplasia intensa e reposição gordurosa são requisitos indispensaveis para o diagnosticos;
- Eletroforese de hemoglobina:a hemoglobina fetal pode estar aumentada nas anemias aplasticas constitucionais;
- Ferro sérrico , indice de saturação da transferrina, ferritina:podem estar aumentadas pela diminuição do clearence urinário do ferro e em casos de pacientes previamente transfundidos.
- Teste de Ham, Ham com sacarose, CD55 e CD59 por citometria de fluxo:são solicitados para o diagnostico diferencial com hemoglobinuria paroxística noturna.Os teste de Ham são positivos nesta condição, enquanto CD55 e CD59 são negativos.
- Dosagem de vitamina B12 e do Folato eritrocitario: a anemia megaloblastica pode causar com pancitopenia periférica , como na anemia aplástica. Porem os pacientes apresentam dosagem de vitamina B12 e/ou ácido fólico diminuídas;
- Sorologia para infecções virais;são solicitadas na busca dos possíveis, agentes etiológicos, incluindo os vírus citomegalovirus, parvovirus, Epstein Baar, HIV e das hepatites A,B,C; (PITA , 2008).

O diagnostico de anemia aplásica requer o exame de amostras de aspirado e biópsia de medula, bem como a obtenção de uma historia abrangente das exposições farmacológicas, infecções virais e exames sorológico para hepátites, mononucleose infecciosa, HIV e parvovirus e a imunofenotipagem da expressão de CD59 nas hemacias é útil para o diagnóstico de hemoglobinúria paroxistica noturna.

3.4 TRATAMENTO DA ANEMIA APLÁSICA.

Hoje como tratamento para as AAS temos o transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) alogênico e a terapia imunossupressora com globina antitimocítica (GAT), globulina antilinfocítica (GAL), ciclosporina-A (CSA) e corticoesteróide (BACIGALUPO, 2000; FRICKHOFEM, 2003; LOCASCIULLI, 2007; PEINEMANN, 2011; PASQUINI; BITENCORT; MEDEIROS, 2013). Decisões relacionadas ao tratamento devem ser baseadas na toxicidade precoce e complicações tardias da doença (SOCIÉ et, al. 2000, DEZERN; BRODSKY, 2011).

A terapia imunossupressora é recomendada para pacientes que não encontram doador irmão HLA compativel ou não são candidatos elegíveis para o TCTH (MARSH et, al. 2009; BRODSKY

et al., DEZERN ; BRODSKY, 2011). O regime imunosspressor composto de GAT e CSA , induz a uma resposta hematopoética em 60 a 70 % dos pacientes e a probabilidade de sobrevida em cinco anos varia de 60 a 85 %. Todavia , mais de 40%dos pacientes eventualmente recaem e um adicional de 10 a 40 % desenvolvem uma doenca clonal secundária. Uma vantagemto TCTH sobre o tratamento imunossupressoré uma redução acentuada tando do risco de recaída como a evolução tardia para uma doença clonal como a MDS e a HPN (FRICKHOFEN et al. 2003; ROSENFELD et al. 2003; MACIEJEWSKI; RISTANO, 2005; BRODSKY et al. 2010; DEZERN; BRODSKY, 2011).

3.4.1 TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA

O STMO do HC-UFPR foi o pioneiro em transplante de MO sendo o primeiro em 1979 se tornando referencia em transplante de MO.

Atualmente o TMO vem se oonstituindo como uma alternativa de tratamento para diversos tipos de neoplasias, doenças hematologicas ou não , doenças metabólicas e deficiências imunologicas(VOLTARELLI; STRACIERI, 2000). O TMO é uma forma de tratamento no qual se utilizam altas doses de quimioterapia associada ou não a radioterapia, seguido de infusão venosa da medula óssea do doador, cuja a finalidade é de restabelecer a capacidade de reproduzir as células do sangue perdida com a destruição completa da medula óssea original.

Para os pacientes que possuem doador HLA compatível, o transplante de Mo é o tratamento de escolha , especialmente para o grupo de pacientes com menos de 40 anos e com poucas ou sem transfuções prévias. A taxa de resposta ao TMO é de 80 a 90 %.A mortalidade tende aumentar com a idade com uma sobrevida de 50% para pacientes com idade acima dos 40 anos, mesmo assim ainda se considera o TMO como tratameto de primeira linha para paciente com idade inferior aos 40 anos (PITA et al., 2008). Para o TMO alogênico a taxa de sobrevida destes pacientes cai para 60 % e 80%.

3.4.2 Complicações do transplante de medula óssea.

As principais complicações de TMO referente a morbidade e à mortalidade compreendem as infecções e a rejeição sendo essas primárias, secundárias e tardias.

A rejeição primária se quando a falha de pega do enxerto. Rejeição secundária quando ela ocorre após uma pega transitória, na falha secundária , especialmente nas formas tardias , o

retransplante e o tratamento imunossupressor isolado são capazes de recuperar a hematopoese na maioria dos pacientes, tais medidas não se aplicam a rejeição precoce com o mesmo êxito (PASQUINI;BITENCOURT; MEDEIROS, 2013).

Os processos infecciosos , ao lado dos quadros hemorragicos , constituem a princiapl causa de morbidade e mortalidade dos pacientes com AA graves. Considerando-se que as infecções bacterianas podem ser rapidamente progressivas e fatais, se não tratadas , é importante administração de antibioticos de amplo espectro quando a febre for detetada (PITA et al. 2008).

Com o surgimento de novos antibióticos e antifúngicos , ao uso da ciclosporina na profilaxia da DECH e outros fatores difíceis de mensurar.

O sucesso do transplante de medula óssea na AA implica em adequada função do estroma, pois após o procedimento permanecerão importantes elementos do estroma original do paciente. Em geral não se observam alterações nas células do estroma dos pacientes com AA. Por exemplo , o estroma suporta a hematopoese normal quando a células CD34 normais , entretando nenhuma colônia hematopoética se desenvolve quando as células CD34 do paciente são cultivadas em um estroma anormal (MARCH , 1991), (NOVITZKY; JACOB, 1995). Além do mais as células do estroma dos pacientens com AA produzem , in vitro uma quantidade normal ou aumentada de fatores de crescimento hematopoético (KOJIMA ; MATSUYAMA; KODERAY, 1992; GIBSON, 1995; STARK , 1993).

O regime de condicionamento com a associação de ciclofosfamida e bussulfano é eficaz para os pacientes politransfundidos transplantados por anemias aplástica.Apresenta um índice de rejeição de 12% e uma sobrevida global de aproximadamente de 75%. Os pacientes que rejeitam apresentam uma sobrevida de aproximadamente 35%. A falha primaria de pega está relacionada a um mal prognostico, não havendo diferença estatística entre as médias das variáveis estudadas relacioanadas à falha primária de pega e a não rejeição (SILVA et al., 2005).

Antes do desenvolvimento do tratamento de suporte e dos novos antibióticos , a forma grave da AA era quase invariavelmente fatal.Hoje , no entanto, a maioria dos doentes tem a possibilidade de recuperar a hematopoese ou pelo menos conseguir a independência transfusional (FONSECA et al, 1997).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tipo de tratamento para a AA depende de sua causa e gravidade. Se é uma morbidade a curto prazo relacionada com drogas , gravidez, doses baixas de radiação ou a mononucleose infecciosa , é provavel que recupere sem qualquer tratamento.No entanto , os sintomas podem ser tratados . O diagnóstico é confirmado através da biopsia de MO , que irá revelar de 30% do espaço medular ocupado por células e o restante ocupado por tecido adiposo.

Para doentes com anemia adquirida severa a escolha do tratamento depente da idade do paciente e da disponibilidade de doador compativel. Se o transplante for possível deve ser considerado como tratamento de primeira linha no caso de haver doador irmão do paciente quando este tem até 55 anos.Para pacientes jovens basta ter doador compatível e não necessita se pertencente à família. Ter anemia aplástica enfraquece o sistema imunologico ficando a pessoa mais susceptível a infecções.Assim nos casos de AAS podem ser prescritos antibioticos.

De acordo com o levamtamento bibliografico para a realização deste trabalho , o transplante de medula óssea é o tratamento eficaz na cura da AAS.Existem fatores que influenciam a rejeição do transplante , porem estes fatores estão bem definidos e já estão sendo controlados, prevenido as rejeições e o agravamento da doença.

REFERECIAS

ALVAREZ, A ; FONSECA, T.;CARVALHO.L:Pancitopenia como manifestação de doença do conectivo.Serviço de Medicina 1.Hospital Universitário de Santa Maria . Lisboa. ACTA medica portuguesa, v7, p.35-38, 1994;

ARRUDA, M. M. D:Aloimunidade contra os antigenos HLA de classe I em pacientes portadores das síndromes mielodisplásticas e de anemia aplástica. Dissertação de mestrado – Universidade Federal do Ceara. Fortaleza, 2005.

SANDERS, J. E. Late effects pedatric patienst followed for nearly 4 decades after transplantation for severe aplastic anemia. Blood, Seatle, v118, n. 5 , ago., 2011.

SILVA, L. C. et al. Analise da rejeição nos pacientes transplantados por anemia aplástica severa condicionados com ciclofosfamida ou a associação desta ao bussulfano. Rev. Bras. Hematologia Hemotes, v.27, n.1, p,5-11, 2005.

FIDALGO, F. P. A: Analise clínicas associadas a anemia. Relátorio de estagio do cusro de licenciatura em Bioquimica. 2007/2008.

LORENZI, Therezinha Ferreira. Manual de hematologia:propedeutica e clinica . Rio de Janeiro :Guanabara, koogan, 2006.

OLIVEIRA , Raimundo Antonio Gomes. Hemograma como fazer e interpretar. São Paulo , 2007.

PASQUINI R. Transplante de medula óssea em anemia aplastica. Medicina , Ribeirão preto , v. 33 219-231, jul/set 2000.

ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA: AC&T

FATORES QUE INFLUENCIAM A REJEIÇÃO DO TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA.

Elias Marques Silva

Cuiaba – MT

Elias Marques Silva

FATORES QUE INFLUENCIAM A REJEIÇÃO DO TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA.

Revisão de artigo apresentado à Academia de Ciências e Tecnologia AC&T como exigência para obtenção de Titulo de Especialista em Hematologia Clinica Laboratorial.

Cuiabá.

2015

FATORES QUE INFLUENCIAM A REJEIÇÃO DO TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA.

RESUMO

A anemia aplástica é uma falência do processo de hematopoiese, potencialmente fatal, caracterizada por uma depleção nas reservas medulares acompanhada de anemia grave, neutropenia e trombocitopenia. É uma anemia normocrômica, normocítica. É uma doença que quando não tratada tem uma taxa média de sobrevivência inferior dez meses devido a infecções e hemorragias. A anemia aplástica pode ser congênita ou de causas adquiridas. O sintomas da anemia aplástica resultam da diminuição de umou mais tipos de células. Pode aparecer subitamente ou desenvolver-se lentamente ao longo de semanas ou meses. A doença pode durar pouco tempo ou torna-se crônica .Na ausencia de tratamento pode progredir e tornar-se fatal. O diagnostico é feito através de hemograma e biópsia da medula óssea. O tratamento resulta em transfusões sanguineas, imunossupresoras e transplante de medula óssea.

Palavra chave:Anemia aplástica; transplante de medula óssea.