

## ANEMIA APLÁSTICA

## Tratamento Alternativo à Transplantação Medular

T. FONSECA, J. RAPOSO, B. GOMEZ, J.J.G.D'OLIVEIRA, J.M.FORJAZ DE LACERDA  
 Serviço Medicina I. Serviço de Medicina III. Hospital de Santa Maria. Lisboa

## RESUMO

Apresentamos o caso clínico de uma mulher de 25 anos de idade, com o diagnóstico de anemia aplástica severa, sem dador compatível para transplante medular. Foi adoptada terapêutica imunossupressora combinada com ciclosporina A e soro anti-timocitário, associada a factores de crescimento hematopoiéticos, após falência da corticoterapia. Obtivemos uma progressiva recuperação hematopoiética, com independência transfusional que persiste após 14 meses com redução progressiva da dose de ciclosporina A. São discutidos a fisiopatologia da anemia aplástica assim como o mecanismo de acção e os efeitos secundários da terapêutica utilizada.

## SUMMARY

## Aplastic anemia - Alternative treatment to bone marrow transplantation

We report a case of a 25-year-old woman, with the diagnosis of severe aplastic anemia without a histocompatible sibling donor for bone marrow transplantation. The patient has been treated successfully with a combination of two immunosuppressive agents, cyclosporine and antilymphocyte globulin, after not responding to primary therapy with corticosteroids and growth factors. She showed a complete response to treatment, with transfusional independence, after a follow-up of 14 months. The pathophysiology of aplastic anemia, the mechanism of action and secondary effects of these treatments are discussed.

## INTRODUÇÃO

Nos últimos anos tem-se conseguido melhorar significativamente o prognóstico da anemia aplástica adquirida, que, na sua forma grave, era outrora rapidamente fatal. Os tipos de tratamento actualmente disponíveis incluem a transplantação alogénica de medula óssea (AloTMO), e agentes imunossuppressores como os corticóides, o soro anti-timocitário e a ciclosporina A. Recentemente os factores de crescimento hematopoiético têm também contribuído para uma melhoria qualitativa da terapêutica.

A escolha de uma modalidade específica de tratamento depende de certo número de condições, tais como: 1) a existência ou não de um dador de medula óssea HLA-compatível (irmão ou não familiar), 2) idade do doente, 3) número de transfusões que tenham sido necessárias e 4) estado geral na altura do diagnóstico. Assim um jovem pouco transfundido, com dador compatível, terá o máximo benefício com o aloTMO. Inversamente um doente idoso, politransfundido, terá um grande risco de falência do transplante ou de complicações como a doen-

ça do enxerto contra hospedeiro (DECH), sendo melhor candidato para o tratamento imunossupressor.

O caso que apresentamos é demonstrativo do que pensamos ser a abordagem correcta deste tipo de situação clínica, sendo postos em destaque a instituição das modernas medidas de suporte, bem como a necessária rapidez da marcha diagnóstica e do pedido da tipagem dos antigénios de histocompatibilidade, na perspectiva de aumentar as probabilidades de sucesso de um eventual transplante medular. Também, como frequentemente acontece, não houve nesta doente possibilidade de recorrer à transplantação por falta de dador histocompatível, discutindo-se as terapêuticas alternativas, objecto de intensa investigação nos últimos anos.

## CASO CLÍNICO

Mulher de 25 anos de idade, raça branca, casada, funcionária administrativa, internada pelo Serviço de Urgência do Hospital de Santa Maria por um quadro de discrasia hemorrágica.

Doença actual: Saudável até cerca de um mês antes da admissão, altura em que refere o início de menometrorragias, astenia e adinamia intensas e o aparecimento de equimoses e petéquias nos membros inferiores. Recorre a este hospital onde um hemograma realizado revela pancitopenia grave com hemoglobina- 6,4 g/dl, leucocitos- 800/mm<sup>3</sup> (30/0/0/60/10) e plaquetas- 5000/mm<sup>3</sup>, ficando internada.

**Antecedentes pessoais:** Contacto ocasional com pesticidas e herbicidas. Nega toma de medicamentos, hábitos tabágicos, alcoólicos ou toxicod dependência.

**Antecedentes familiares:** Irrelevantes.

**Observação:** Doente lúcida e colaborante, com bom estado geral. A temperatura axilar era de 37°C, o pulso radial de 84 p.p.m., amplo e rítmico, e a pressão arterial de 120/70mmHg. À inspecção da pele e mucosas destacavam-se palidez acentuada, equimoses e petéquias, mais acentuadas nos locais de venopunção e de declive. Palpavam-se microadenopatias generalizadas. A observação pulmonar, cardíaca, abdominal e dos membros não revelava outras alterações. O exame neurológico era normal.

**Exames complementares de diagnóstico iniciais:** Laboratorialmente salientava-se anemia normocítica e normocrômica de 6,4 g/dl de hemoglobina, arregenerativa, com reticulocitos <10 000/mm<sup>3</sup>; leucopenia de 800/mm<sup>3</sup>, com 30% de neutrófilos, 60% de linfocitos e 10% de monocitos; e

trombocitopenia de 5 000/ mm<sup>3</sup>. Os restantes exames laboratoriais eram normais, nomeadamente a glicemia, função renal, ionograma sérico, uricemia, FA, bilirrubinémias, proteinograma, estudo da coagulação e urina tipo II.

A teleradiografia do tórax e o ECG eram também normais.

**Evolução clínica:**

Face a este quadro clínico-laboratorial impunha-se detectar rapidamente a origem da pancitopenia, tendo sido admitidas como hipóteses de diagnóstico preliminares a Anemia Aplástica Adquirida e a Leucemia Aguda.

No primeiro dia de internamento foi colocado um catéter venoso central, e iniciada terapêutica antibiótica profilática com Ofloxacina e Fluconazol, uma vez que se estava em presença de uma doente gravemente imunossuprimida. Iniciou também a toma de Linesterenol, para interromper as metrorragias.

Foram realizados os seguintes exames complementares de diagnóstico: mielograma, biópsia óssea, siderémia, capacidade total de fixação do ferro, doseamento da vitamina B12 e folato sérico, teste de Coombs directo e indirecto, pesquisa de anticorpos antiplaquetários, teste de Ham, RA teste, ANA, PCR, Widal, Hudlesson, VDRL, serologia para Hepatite B e C, Citomegalovírus, Epstein Barr e Toxoplasmose.

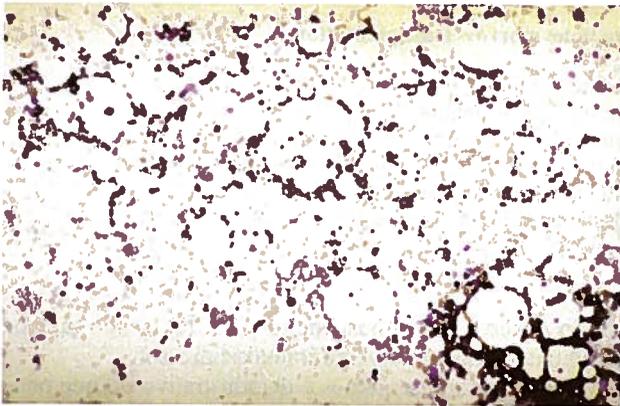


Fig. 1 – Mielograma

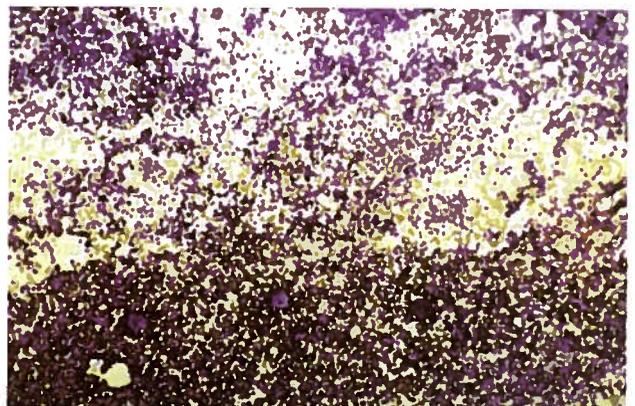


Fig. 3 – Mielograma

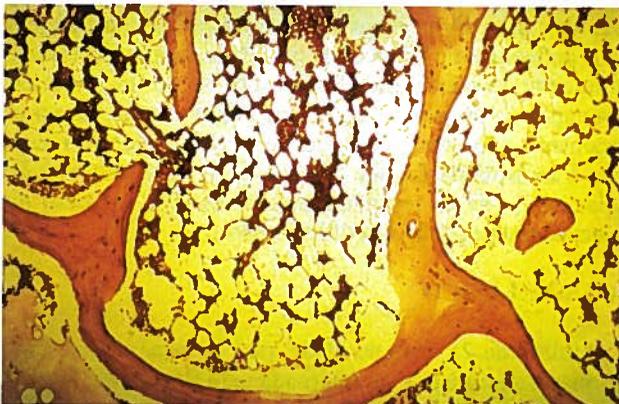


Fig. 2 – Biópsia Óssea

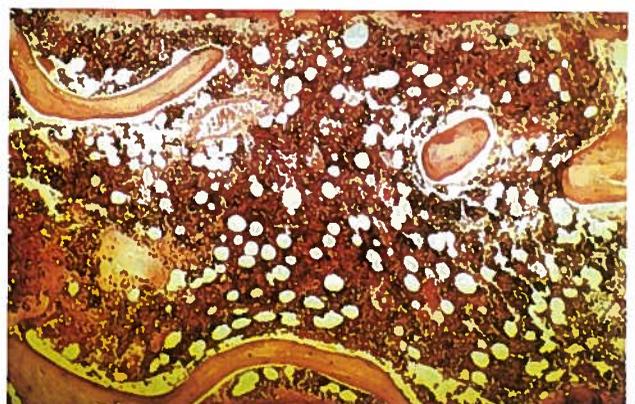


Fig. 4 – Biópsia Óssea

**Relatório do mielograma:**

– Hipocelularidade medular acentuada, com aumento do tecido adiposo. Sem infiltração por elementos atípicos. Alguns sinais de diseritropoiese e vacuolização de raros mieloblastos, (*Figura 1*).

**Relatório da biópsia óssea:**

– Hipocelularidade marcada, com aumento do tecido adiposo. Sem fibrose, (*Figura 2*).

Todos os restantes exames laboratoriais requisitados deram resultados normais ou negativos.

Diagnosticou-se assim uma Anemia Aplástica Grave, adquirida, provavelmente idiopática.

Uma vez que o tratamento de eleição desta entidade é o transplante alogénico de medula óssea, foi pedida a tipagem HLA. Na terceira semana de internamento concluiu-se que não existia dador familiar compatível e na pesquisa de painel também não se encontrou dador não familiar.

Tinha sido entretanto tentada uma recuperação medular com a introdução de factores de crescimento celulares: Eritropoietina, primeiramente numa dose de 5000 U/d, que foi aumentada para 10000 U/d, e G-CSF (Filgrastim), numa dose de 300 µg/d, que se elevou posteriormente para 900 µg/d. Não houve qualquer resposta ao fim de 3 semanas, persistindo uma grave pancitopenia. A doente mantinha-se, no entanto, apirética, sem foco infeccioso aparente e sem sinais de hemorragia activa. Foram necessários neste período de tempo 3 U de concentrado de eritrócitos (CE) e 40 U de concentrado de plaquetas (CP).

Numa segunda fase, decidiu-se iniciar corticoterapia com Metilprednisolona, na dose de 1 g/d, que foi sendo reduzida num período de cerca de 8 semanas. Observou-se alguma recuperação da série leucocitária, com possibilidade de redução das doses de G-CSF, e uma menor necessidade transfusional (3 U de CE e 44 U de CP em 8 semanas). Durante este período de tempo ocorreram três episódios febris, com hemoculturas positivas para *Pseudomonas aeruginosa*, que cederam à antibioterapia instituída.

Numa terceira fase, uma vez que se mantinha a pancitopenia, foi alterada a estratégia terapêutica, com início de Ciclosporina A em combinação ao Soro Anti-timocitário de origem equina (ATG). A Ciclosporina iniciou-se na dose de 10 mg/kg/d, tendo havido o cuidado de otimizar os seus níveis séricos, através de determinações seriadas. O ATG foi dado na dose de 20 mg/kg/d, durante 10 dias consecutivos. Durante este período, de 10 semanas, pode-se observar uma recuperação medular progressiva das três séries, com possibilidade de suspensão dos factores de crescimento celulares e independência transfusional. Realizou novo mielograma e biópsia óssea que revelaram uma medula de celularidade completamente normal. (*Figuras 3 e 4*)

Manteve-se a terapêutica com Ciclosporina em baixa dose (1 mg/kg/d), durante 6 meses.

Após um follow-up de 14 meses, a doente está em remissão hematológica aparente, revelando o último hemograma que realizou: hemoglobina = 13,2 g/dl, leucócitos = 2500/mm<sup>3</sup> (N=50; E=1; B=0; L=46; M=3) e plaquetas = 108000/mm<sup>3</sup>. Reiniciou a sua actividade profissional e faz uma vida sem restrições significativas.

Como efeitos secundários da terapêutica registaram-se a hipertricose, o acne e a fácies cushingóide.

**DISCUSSÃO**

Apesar dos muitos anos de investigação em torno da causa subjacente à Anemia Aplástica (AA), ela continua desconhecida. Tem-se, no entanto, progredido algo na sua compreensão, sendo encarada na actualidade como uma doença heterogénea, em que coexistem um defeito hematológico intrínseco e um defeito imunológico. A observação de que a AA pode ser curada pelo transplante de medula óssea (MO) sugere que na etiologia esteja uma anomalia das células precursoras pluripotenciais. In vitro, as células da MO têm uma capacidade proliferativa baixa e a resposta aos factores de crescimento celulares é geralmente fraca. Por outro lado a recuperação após uma terapêutica imunossupressora em alta dose não ocorreria se a MO estivesse sem capacidade de produzir células precursoras pluripotenciais, apontando para a existência de um mecanismo imunológico. No entanto, enquanto que o transplante cura geralmente a doença, a imunossupressão melhora a função medular, mas salvo raras excepções não a faz recuperar completamente, o que mostra que os mecanismos imunológicos não são os únicos envolvidos<sup>1,2</sup>.

Os agentes imunossupressores que se utilizam na terapêutica da AA apresentam mecanismos de acção, eficácia e efeitos adversos distintos.

Os Corticóides têm uma acção inespecífica a nível do sistema imunológico, alterando a distribuição das células da série branca. Há um aumento dos neutrófilos circulantes, que são mobilizados a partir da medula, enquanto os outros leucócitos diminuem. Inibem a secreção de interleucina<sup>1</sup> pelos monócitos e macrófagos, inibindo a sensibilização dos linfócitos T. Descreve-se ainda uma discreta acção a nível dos linfócitos B, com diminuição da síntese de imunoglobulinas. Os efeitos secundários bem conhecidos da corticoterapia não são de desprezar<sup>3</sup>.

A Ciclosporina A e o ATG são imunossupressores selectivos dos linfócitos T. A ciclosporina inibe o reconhecimento adaptativo a moléculas estranhas, principalmente por inibição da síntese de linfocinas, em particular da interleucina 2. Apresenta efeitos tóxicos importantes dos foros neurológico, renal, hepático, etc., que no entanto são reversíveis com a sua interrupção. A determinação cuidadosa dos seus níveis séricos vai reduzir bastante a incidência de efeitos adversos<sup>3,4</sup>.

O Soro Anti-timocitário consiste em IgG de soro de cavalo ou coelho imunizados com timócitos humanos. Pode dar reacções anafiláticas agudas, descrevendo-se também um aumento da incidência a longo prazo de doenças hematológicas clonais, tais como a Hemoglobinúria Paroxística Nocturna, Síndrome Mielodisplásico e Leucemia Mieloblástica Aguda. Com o emprego do ATG têm-se obtido remissões completas ou parciais na AA, numa percentagem de 50-80 %, sendo no entanto mais frequentes as remissões parciais. Em alguns estudos recentes observa-se que a combinação de ATG e Ciclosporina origina melhores resultados que cada um dos agentes isolado<sup>5-8</sup>.

## CONCLUSÃO

Antes do desenvolvimento do tratamento de suporte e dos novos antibióticos, a forma grave da Anemia Aplástica era quase invariavelmente fatal. Hoje, no entanto, a maioria dos doentes tem possibilidade de recuperar a hematopoiese ou de pelo menos conseguir a independência transfusional.

O alotransplante de medula óssea é actualmente o tratamento de escolha da Anemia Aplástica grave em doentes jovens, com cerca de 70% de sobreviventes a longo prazo. O tratamento imunossupressor com ciclosporina A, soro anti-timocitário ou corticosteróides é a alternativa para doentes sem dador de medula óssea HLA-compatíveis, com resultados parcialmente sobreponíveis aos da transplantação<sup>2,6-8</sup>.

Dos estudos que ultimamente foram publicados<sup>6,8</sup> parece ressaltar que os melhores resultados da terapêutica imunossupressora ocorrem com uma combinação de soro anti-timocitário com a ciclosporina, tendo os corticóides um papel discutível, embora sejam ainda muito utilizados como terapêutica de primeira linha entre nós.

O caso clínico que acabámos de descrever, em que se obteve uma resposta hematológica completa com o tratamento imunossupressor combinado, foi bastante gratificante para os clínicos que o seguiram e levanta precisamente essa questão. Será que é de continuar a tentar uma resposta da AA à corticoterapia, com os efeitos adversos e prolongamento do período de pancitopénia que isso

pode acarretar, ou dever-se-á iniciar o tratamento com o ATG e Ciclosporina? Defendemos a última alternativa.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Margarida Carneiro de Moura, do Laboratório Central de Hematologia, e a Afonso Fernandes, do Serviço de Anatomia Patológica, toda a colaboração prestada no diagnóstico deste caso clínico.

## BIBLIOGRAFIA

1. C NISSEN-DRUEY: Patophysiology of aplastic anemia. in: Baillière's Clinical Haematology 1989 Ed: 2 (1): 37-49
2. M BJORKHOLM: Aplastic anemia: pathogenetic mechanisms and treatment with special reference to immunomodulation. J Intern Med 1992; 231(6): 575-562
3. DRENS J: Immunosuppression-Glucocorticoids, Cyclosporine A. in: Immunopharmacology. Principles and perspectives. Drens J.ed Basel, Editiones Roche, 1990, chp 4: 140-58
4. B D KAHAN: Cyclosporine. N Engl J Med 1989; 321: 1725-1738
5. R CHAMPLIN, W HO, RP GALE: Antithymocyte globulin treatment in patients with aplastic anemia. N Engl J Med 1983: 113-118
6. N FRICKHOFEN, J KALTWASSER, H SCHREZENMEIER, et al: Treatment of aplastic anemia with antilymphocyte globulin and methylprednisolona with or without cyclosporine. N Engl J Med 1991; 324: 1297-1304
7. M CRUMP, L LARRAT, J LIPTON, H MESSNER et al: Treatment of adults with severe apastic anemia: Primary therapy with antithymocyte globulin (ATG) and rescue of ATG failures with bone marrow transplantation. Am Journ Med 1994; 92 : 596-602
8. E GLUCKMAN, H Esperou-Bourdeau, A. Baruchel et al. A multicenter randomized study comparing cyclosporine A alone and antithymocyte globulin with prednisone for treatment of severe aplastic anemia. Blood 1992;79 (10): 2540-2546