



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS – CCM
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA – DMI**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**APLASIA PURA ADQUIRIDA CRÔNICA DE SÉRIE VERMELHA PÓS-
REAÇÃO VACINAL: RELATO DE CASO**

**CAMILA LUCENA PATRIOTA DE PONTES
ORIENTADOR: PROF^o LUIS FÁBIO BARBOSA BOTELHO**

**João Pessoa – PB
2013**

APLASIA PURA ADQUIRIDA CRÔNICA DE SÉRIE VERMELHA PÓS-REAÇÃO VACINAL: RELATO DE CASO

PURE RED-CELL APLASIA AFTER VACINE: CASE REPORT

Resumo. A Aplasia Pura Adquirida Crônica da Série Vermelha, APASV, é uma síndrome clínica rara, caracterizada por anemia grave, hipoproliferativa (com reticulocitopenia importante) e marcada pela diminuição ou até inexistência de eritroblastos na medula óssea, com presença normal de precursores das outras séries celulares. Pode cursar com importante debilidade clínica, gerando significativo impacto sobre a vida do paciente acometido pela doença. Além disso, a APASV está associada a altas taxas de recidivas nos seus portadores, os quais necessitam de uma abordagem terapêutica especializada para o seu tratamento. Esta pesquisa é um estudo tipo relato de caso, que mostra a evolução de uma paciente, que desenvolveu a patologia após um episódio de vacinação, bem como as etapas diagnósticas e condutas terapêuticas empregadas no caso clínico. Espera-se, com esta pesquisa, contribuir estatisticamente e ajudar na construção e difusão de novos conhecimentos sobre a APASV, auxiliando posteriores estudos na área. Ademais, esta pesquisa se destaca por ser extremamente relevante e original, devido à escassez de estudos sobre o tema a nível nacional e internacional.

Palavras Chave. Aplasia pura de série vermelha. Anemia. Estudos de caso.

Abstract. Pure Red-Cell Aplasia, PRCA, is a rare clinical syndrome characterized by severe anemia, hypoproliferative (with significant reticulocytopenia) and marked decrease or the absence of erythrocytes in the bone marrow precursors in the presence of other normal cell series. It can be associated with significant clinical weakness, generating a significant impact on the lives of patients affected by the disease. Furthermore, PRCA is associated with high rates of recurrence in holders, which require a specialized therapeutic approach to treatment. This research study is a kind case report, which shows the evolution of a patient who developed the disease after an episode of vaccination, as well as diagnostic and therapeutic steps employed in the clinical case. It is hoped this research contribute statistically and help in the construction and dissemination of new knowledge about the PRCA, helping further studies in the area. Moreover, this research stands out as being highly relevant and unique, due to the scarcity of studies on the subject at national and international levels.

Key Words. Pure Red-Cell Aplasia. Anemia. Case Studies.

INTRODUÇÃO

A Aplasia Pura Adquirida Crônica da Série Vermelha, APASV, é uma síndrome clínica rara, caracterizada por anemia grave, hipoproliferativa (com reticulocitopenia importante) e marcada pela diminuição ou até inexistência de eritroblastos na medula óssea, com presença normal de precursores das outras séries celulares¹.

APASV pode se manifestar de maneira aguda e autolimitada, frequentemente observada em crianças, e de maneira crônica, mais comum em adultos². Pode ocorrer como doença primária (também chamada de idiopática) ou secundária a diversas outras doenças (Figura 1). Dentre as causas secundárias, desenvolve-se mais comumente em associação com tipos específicos de malignidade, infecções ou uso de determinados medicamentos³.

Figura 1 - Causas Secundárias de Aplasia Pura Adquirida Crônica da Série Vermelha

Medicamentos
Fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, sulfametoxazol-trimetoprim, zidovudina, cloranfenicol, linezolida, dapsona, penicilina, rifampicina, lamivudina, clorpropamida, estimulantes da eritropoese, micofenolato de mofetila, azatioprina, tacrolimo, fludarabina, cladribina, alopurinol e metildopa.
Infecções
Parvovírus B19, HIV, hepatites virais.
Causas autoimunes
Anemia hemolítica autoimune, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, transplante de medula óssea ABO incompatível.
Neoplasias linfoides
Leucemia linfocítica crônica, leucemia de grandes linfócitos granulares, doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, mieloma múltiplo.
Neoplasias mieloides
Leucemia mieloide crônica, metaplasia mieloide agnogênica com mielofibrose, pródromo de síndrome mielodisplásica.
Outras causas
Timoma, gestação

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – APASV⁴

Entretanto, outras causas, até então desconhecidas, podem estar implicadas na gênese da patologia. Neste estudo, sugere-se que uma reação vacinal pós-imunização contra H1N1 pode ter desencadeado a deficiência medular eritrocitária. A OMS estima

uma incidência de 10 a 100 eventos adversos/100.000 doses distribuídas da vacina, sendo 0,5 a 2% eventos graves.

Todavia, na maioria dos casos, não é possível identificar um fator etiológico específico para a doença, a qual pode estar associada a diversos mecanismos, sobretudo os imunológicos. Postula-se que um mecanismo envolvendo autoimunidade (autoanticorpos da classe IgG) e ativação de linfócitos T citotóxicos e *natural killers* esteja implicado no desenvolvimento da aplasia, com destruição dos precursores eritróides ainda na medula óssea⁵.

RELATO DE CASO

DKSS, 26 anos, feminino, parda, caixa de frigorífico, evangélica, hígida; não fazia uso de nenhuma medicação. Recebeu imunização contra H1N1 em junho de 2010 e, uma semana após a vacinação, começou a manifestar queixas de mialgia, fadiga, inapetência, dor na garganta, cefaleia, dispneia, tontura e desmaios, acompanhados por sinais de adenomegalia cervical, febre e palidez.

Foi atendida no Hospital de Trauma, onde foi realizado hemograma inicial que constatou: Hb = 7,8g/dL, leucograma sem alterações, reticulócitos baixos e plaquetas normais; apresentava-se anictérica e sem visceromegalias. Na ocasião, para a exclusão do diagnóstico de AVE, realizou-se uma TC de Crânio, cujo resultado foi normal, e uma punção de LCR, cujo resultado também foi dentro dos padrões da normalidade. Foi hemotransfundida com 2 unidades de hemácias. A paciente permaneceu internada por 2 dias e obteve alta hospitalar (Hb = 10,4 g/dL).

Durante os meses de julho a novembro de 2010, alternou momentos de discreta melhora e de exacerbação do quadro. Nesse período, buscou atendimento em vários hospitais, sempre com estado geral comprometido e apresentando valores de hemoglobina bastante baixos (3,7g/dL; 5,32g/dL; 4,8g/dL); foi transfundida em diversas ocasiões.

A paciente prosseguiu em acompanhamento clínico. Em um serviço de saúde, recebeu o diagnóstico de anemia hemolítica autoimune, por ter um teste de coombs direto positivo (coletado após algumas transfusões), a despeito de apresentar reticulócitos e DHL baixos.

Em vista desse quadro, foi iniciada Prednisona, mas não houve resposta clínica favorável. Por conseguinte, iniciou-se terapia com Imunoglobulina, porém, também não houve melhora e a droga foi suspensa. A posteriori, foi iniciada Azatioprina e realizada pulsoterapia por 3 dias com metilprednisolona.

Realizou mielograma no HULW (24/11/2010) que revelou hiperplasia de série granulocítica, com maturação preservada.

Em 28/01/2011, já em acompanhamento pelo Serviço de Hematologia do HULW, apresentava: sorologias para hepatite e HIV negativas; DHL baixo; haptoglobina sérica, vitamina B12, ácido fólico e função tireoideana normais; pesquisa de parvovírus negativa; USG de abdome e Raio-X de tórax normais; imunofenotipagem de medula óssea normal. Paciente continuou evoluindo de forma insatisfatória. Em 13/01/2012: Prednisona e Azatioprina foram suspensas; introdução de Ciclosporina 150 mg/dia. Valores de hemoglobina após uso de Ciclosporina: 9,58g/dL; 12,71g/dL; 12,38 g/dL. Paciente encontra-se em remissão da doença desde o uso de ciclosporina.

DISCUSSÃO

A APASV é um tipo restrito de insuficiência medular, na qual apenas um único tipo de célula circulante é acometido: a linhagem eritróide. Em geral, e ao contrário da anemia aplásica e da mielodisplasia, as linhagens ilesas parecem quantitativamente e qualitativamente normais⁶. Tal fato pode ser observado neste caso, onde as demais linhagens hematológicas encontravam-se sem alterações.

Em adultos, a doença é adquirida. Uma síndrome idêntica pode ocorrer constitucionalmente: a anemia de Diamond Blackfan, forma congênita diagnosticada ao nascimento ou no início da infância e com frequência responde ao tratamento com glicocorticoides⁶.

A APASV pode desenvolver-se por motivos desconhecidos, porém é comum o desenvolvimento da doença em associação com tipos específicos de malignidade infecção ou drogas, além de guardar importante relação com doenças do sistema imunológico. Dessa forma, mais comumente, desenvolve-se como uma complicação de um processo neoplásico como um timoma, leucemia linfocítica crônica de células B ou T, linfoma não-Hodgkin ou um distúrbio autoimune como artrite reumatoide ou LES³.

As manifestações clínicas da doença decorrem da anemia ou da doença de base causadora, quando presente. Em geral, a anemia tem início insidioso, sendo comum que os pacientes tenham sintomatologia leve ou ausente por ocasião do diagnóstico. No caso em estudo, a sintomatologia foi iniciada com quadro “gripal”, associado a sinais e sintomas importantes de anemia, mostrando uma evolução rápida do déficit medular.

Para investigação das causas secundárias de APASV deve-se pesquisar, à anamnese, o uso de medicamentos, exposição a fármacos e infecções; ao exame físico, devem ser investigados sinais clínicos indicativos de alguma doença de base. Entretanto, no presente caso, a paciente não apresentava história patológica pregressa de infecções, doenças malignas ou autoimunes nem uso de medicamentos susceptíveis ao desenvolvimento da patologia; os parâmetros hematológicos da paciente prévios à APASV sempre estiveram dentro dos padrões da normalidade. Cronologicamente, o

único fator que guarda relação com o surgimento do quadro é o episódio de vacinação contra H1N1.

A prevenção de enfermidades infecciosas mediante a vacinação é considerada um dos maiores sucessos da saúde pública e, também, têm sido uma das medidas mais seguras e de melhor relação custo-efetividade para os sistemas de saúde. Em situações de pandemia, a exemplo da atual influenza pandêmica (H1N1), produzindo vacinas de forma acelerada usando novas tecnologias de produção e adjuvantes e que serão administradas em milhões de indivíduos, incluindo grupos anteriormente não vacinados, como as gestantes, podem ocorrer aumentos no número de notificações de eventos adversos pós-vacinais⁷.

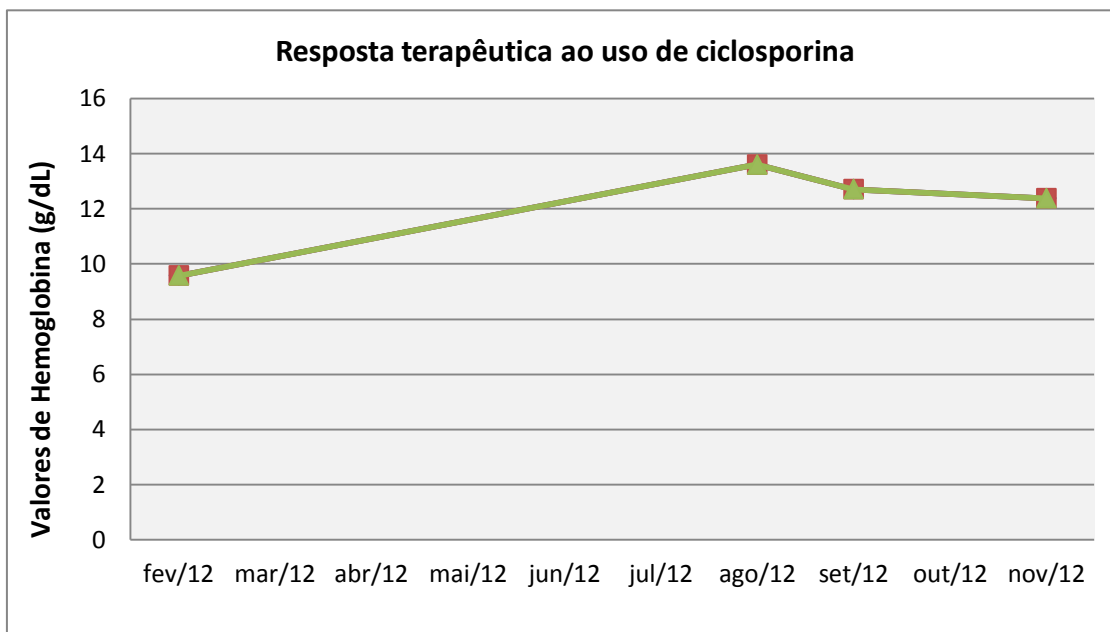
Na literatura, não foi encontrado nenhum relato semelhante de desenvolvimento de APASV após vacina contra H1N1. Há poucos dados sistematizados sobre eventos adversos da vacina contra influenza no Brasil. Os eventos adversos mais frequentemente associados à vacina são os de efeitos locais. Ensaio clínico duplo-cego mostraram não haver diferença entre os grupos de vacinados e placebo nas taxas de sintomas sistêmicos pós-vacinais. Como exemplo, podemos citar Mangolis *et al.*, que identificaram 27,7% de eventos adversos após a vacina da gripe, sem diferença com o grupo que recebeu placebo⁸.

Para a elucidação diagnóstica, levou-se em consideração a presença dos achados laboratoriais (anemia; contagens baixas de reticulócitos; plaquetas e leucócitos normais), bem como o resultado do mielograma, onde a hiperplasia de série branca observada, na verdade, no contexto clínico, foi entendida como hipoplasia da série vermelha. A exclusão de outras hipóteses também corroborou para o diagnóstico final.

A terapia da APASV é usualmente sugerida pelo distúrbio associado com o seu desenvolvimento. O tratamento de uma malignidade subjacente ou a cessação de uma droga provocadora pode induzir remissão. Nos pacientes com formas autoimunes, o tratamento com prednisona usualmente melhora a eritropoese. Pacientes refratários também podem responder à ciclosporina ou ciclofosfamida em baixas doses². Em um estudo com 150 pacientes, dos quais 38 receberam ciclosporina, a taxa de resposta foi de 82%, sendo que 87% apresentavam a APASV primária e 73% possuíam a doença por causas secundárias^{9,10}.

No presente caso, a paciente não respondeu satisfatoriamente à corticoterapia com prednisona nem ao uso de azatioprina, porém, houve melhora clínica e laboratorial expressiva com ciclosporina, fato que é compatível com o diagnóstico. (Gráfico 1).

Gráfico 1 – Resposta terapêutica ao uso de ciclosporina em paciente com APASV refratária à corticoterapia



Fonte: Dados do prontuário da paciente.

CONCLUSÃO

A APASV trata-se de uma rara entidade patológica, cuja etiologia ainda não é plenamente conhecida, fato que pode dificultar o diagnóstico da doença. Está associada ao desenvolvimento de anemia grave e cursa com importante debilidade clínica, gerando significativo impacto sobre a vida do paciente acometido pela doença.

Em relação ao presente caso, dado o quantitativo de vacinas contra H1N1 aplicadas, podem surgir eventos adversos, incluindo eventos raros não detectados nos ensaios clínicos, o que torna ainda mais necessário vigiar rigorosamente a segurança desse produto. Muita especulação e controvérsias sobre o tema têm sido levantadas e ainda não se tem total conhecimento sobre os efeitos em longo prazo da vacina, que pode ter desencadeado a APASV.

Ademais, ratifica-se que a recidiva da doença é bastante comum com os esquemas terapêuticos atualmente disponíveis e que a ciclosporina é uma alternativa eficaz nos casos refratários. Por fim, os pacientes devem seguir em acompanhamento especializado, em serviços de Hematologia e Hemoterapia.

REFERÊNCIAS

1. Sawada K, Fujishima N, Hirokawa M. Acquired Pure Red Cell Aplasia: Updated Review of Treatment. *J Haematol.* 2008; 142(4): 505-14.
2. Sawada K, Hirokawa M, Fujishima N. Diagnosis and Management of Acquired Pure Red Cell Aplasia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009; 23(2):249-59.
3. Goldman L, Ausiello D. *Cecil: Tratado de Medicina Interna.* 22ª Edição. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005. 1215 p.
4. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – APASV. Portaria SAS/MS n° 227, de 10 de maio de 2010.
5. Schier SL. Acquired Pure Red Cell Aplasia [Internet]. Waltham (Ma): Uptodate; 2009 [Cited 2013 May 25]. Available From <http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topickey=~Zbpxaekdjzkxz&selectedtitle=1~150>.
6. Kasper DL. *et al.* Harrison Medicina Interna. 16ª Edição. Rio de Janeiro: Mcgrawhill; 2006. 741 p.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação. Brasília. 2010.
8. Prass L. *et al.* Eventos Adversos da vacina contra influenza em uma amostra de idosos de Porto Alegre/RS. *Revista da AMRIGS.* 2007. 51 (4): 259-264.
9. Mamiya S, Itoh T, Miura AB. Acquired Pure Red Cell Aplasia in Japan. *Eur J Haematol.* 1997;59(4):199-205.
10. Sawada K. *et al.* Long-Term outcome of patients with Acquired Primary Idiopathic Pure Red Cell Aplasia receiving Cyclosporine A. *Haematologica.* 2007;92(8):1021-8.