



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

**TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

**APLASIA PURA DE CÉLULAS VERMELHAS IDIOPÁTICA: RELATO DE CASO**

**DIEGO VITOR BARBOSA FERNANDES**  
**ORIENTADOR: PROF. LUIS FÁBIO BARBOSA BOTELHO**

João Pessoa – PB

2016

## **APLASIA PURA DE CÉLULAS VERMELHAS IDIOPÁTICA: RELATO DE CASO**

### **IDIOPATHIC PURE RED-CELL APLASIA: CASE REPORT**

**Resumo.** A Aplasia Pura de Série Vermelha, APSV, é uma síndrome clínica rara, caracterizada por anemia normocítica grave, reticulocitopenia e diminuição ou ausência de eritroblastos na medula óssea, com normalidade de precursores das outras séries celulares. Pode cursar com importante debilidade clínica e está associada a altas taxas de recidivas nos seus portadores, os quais necessitam de uma abordagem terapêutica especializada. Este trabalho é um estudo tipo relato de caso, que mostra a evolução de uma paciente que desenvolveu a patologia sem causa aparente, bem como as etapas diagnósticas e condutas terapêuticas empregadas no caso clínico. Espera-se, com este estudo, contribuir estatisticamente e ajudar na construção e difusão de novos conhecimentos sobre a APSV, auxiliando posteriores estudos na área. De fato, este relato se destaca por ser extremamente relevante e original, devido à escassez de estudos sobre o tema em âmbitos nacional e internacional.

**Palavras-chave.** Aplasia pura de série vermelha. Anemia. Transfusão de sangue. Prednisona. Ciclosporina.

**Abstract.** Pure Red-Cell Aplasia, PRCA, is a rare clinical syndrome characterized by severe normocytic anemia, reticulocytopenia and decrease or absence of erythroblasts in the bone marrow however other precursors cells series remains the same. It might be associated with significant clinical feebleness and is associated with high rates of recurrence in carriers, who require a specialized therapeutic approach. This work is a case report study, which shows the evolution of a patient who developed the disease without apparent cause, as well as diagnostic and therapeutic steps employed in the clinical case. This study is supposed to contribute statistically and help in the construction and dissemination of new knowledge about the PRCA, helping further studies in the area. Hence, this case report stands out as being highly relevant and unique, due to the scarcity of studies on the subject on national and international scopes.

**Keywords.** Pure Red-Cell Aplasia. Anemia. Blood transfusion. Prednisone. Cyclosporine.

## INTRODUÇÃO

A Aplasia Pura de Série Vermelha (APSV) é uma síndrome clínica rara, caracterizada por anemia normocítica grave, reticulocitopenia e diminuição ou ausência de eritroblastos na medula óssea, com normalidade de precursores das outras séries celulares<sup>1</sup>.

APSV pode ocorrer como (1) doença congênita, (2) primária, frequentemente de fisiopatologia autoimune, mas também de forma idiopática, e (3) pode ser secundária a diversas outras doenças<sup>1,2,3,4</sup> (Tabela 1). Dentre as causas secundárias, desenvolve-se mais comumente em associação com tipos específicos de malignidade (timoma), infecções (parvovírus B19) ou uso de determinados medicamentos<sup>3</sup>.

Tabela 1 – Classificação da APSV

APSV congênita (anemia de Diamond-Blackfan)
APSV primária autoimune
APSV primária idiopática
APSV secundária (adquirida), por conta de timoma
APSV secundária, relacionada às infecções (parvovírus B19, EBV, HIV, CMV, hepatites virais, leishmaniose, estafilococemia)
APSV adquirida, relacionada à gestação
APSV secundária, relacionada à autoimunidade (síndrome de Sjögren, LES, DMTC, hepatite autoimune)
APSV secundária, relacionada a tratamento prévio com eritropoietina recombinante humana ou outras drogas (Azatioprina, Alopurinol, Penicilina, Linezolida, estrogênios, Ticlopidina, Lamivudina, Fludarabina)
APSV adquirida, relacionada a tumores sólidos (câncer de tireoide, carcinoma de células renais)
APSV adquirida, por conta de deficiências nutricionais severas

Fonte: Adaptado de Vlachaki et al.<sup>2</sup>

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 eritroides ainda na medula óssea<sup>3,4</sup>.

Neste estudo, os autores relatam um caso de APSV sem aparente fator causal com remissão da patologia após introdução da Ciclosporina.

## RELATO DE CASO

DKSS, 26 anos, feminino, parda, caixa de frigorífico, evangélica, previamente hígida, sem medicações em uso atual. 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 Senador Humberto Lucena, onde foi realizado hemograma inicial que constatou: hemoglobina (Hb) 7,8 g/dL, leucograma sem alterações, reticulócitos baixos e plaquetas normais; apresentava-se anictérica e sem visceromegalias. Na ocasião, para a exclusão do diagnóstico de acidente vascular encefálico, realizou-se uma tomografia computadorizada de crânio, cujo resultado foi normal, e uma punção liquórica, cujo resultado também foi dentro dos padrões da normalidade. Recebeu dois concentrados de hemácias, permanecendo internada por dois dias; obteve alta hospitalar, com Hb de 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 deveras comprometido e apresentando valores de hemoglobina extremamente baixos (3,7 g/dL; 5,32 g/dL; 4,8 g/dL); foi hemotransfundida em diversas ocasiões.

A paciente prosseguiu em acompanhamento clínico inespecífico. Em um serviço de saúde, recebeu o diagnóstico de anemia hemolítica autoimune, por conta de 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. Neste contexto, foi iniciada Azatioprina e realizada pulsoterapia por três dias com Metilprednisolona.

Realizou mielograma no Hospital Universitário Lauro Wanderley, 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 tireoidiana normais; pesquisa de parvovírus B19 negativa; ultrassonografia de abdome e radiografia torácica normais; imunofenotipagem de medula óssea normal. Paciente continuou evoluindo de forma insatisfatória. Em 13/01/2012, foram suspensas Prednisona e Azatioprina e introduzida Ciclosporina 150 mg/dia. Após introdução da Ciclosporina, os valores de Hb atingiram a faixa de normalidade: 9,58 g/dL; 12,71 g/dL; 12,38 g/dL. Paciente encontra-se em remissão da doença desde o uso de ciclosporina até os dias atuais, com últimos resultados de Hb: 12,80 g/dL; 13,69 g/dL; 11,67 g/dL; 12,32 g/dL; 12,57 g/dL e 13,51 g/dL.

## **DISCUSSÃO**

A APSV é um tipo restrito de insuficiência medular, na qual apenas um único tipo de célula circulante é acometido: a linhagem eritroide. Em geral, e ao contrário da anemia aplásica e da mielodisplasia, as linhagens ílesas parecem quantitativamente e qualitativamente

normais<sup>4</sup>. Tal fato pode ser observado neste caso, onde as demais linhagens hematológicas encontravam-se sem alterações.

Em adultos, a doença é adquirida. Sua semelhante congênita é a anemia de Diamond-Blackfan, diagnosticada ao nascimento ou no início da infância e com frequência responde ao tratamento com glicocorticoides<sup>4</sup>.

APSV 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, linfoma não-Hodgkin ou um distúrbio autoimune como artrite reumatoide ou lúpus eritematoso sistêmico<sup>2,5</sup>. Leucemia linfocítica crônica de células B ou T pode ter seu curso complicado por fenômenos autoimunes, dentre os quais APSV, porém, é bastante incomum (< 1% dos casos)<sup>4,6</sup>.

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” e adenopatia, associado a sinais e sintomas importantes de anemia, evidenciando evolução rápida do déficit medular.

Para investigação das causas secundárias de APSV, 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 patologia subjacente<sup>3,4,7</sup>. 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 APSV 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.

Desde Edward Jenner, a vacinação é considerada um dos maiores sucessos da saúde pública. Além disso, em termos econômicos, tem ótima relação custo-efetividade para os sistemas de saúde, haja vista que inúmeras patologias limitantes e dispendiosas podem ser prevenidas com o ato da vacinação. Em situações de pandemia, a produção de vacinas de forma acelerada, que utiliza incontáveis adjuvantes, pode acarretar aumento, junto à Vigilância Epidemiológica, de notificação de eventos adversos pós-vacinais<sup>8</sup>.

Em nossa pesquisa, não foi encontrado nenhum relato de APSV após vacinação contra H1N1 ou relação com vacinação de qualquer tipo. Embora possa se suspeitar que o evento tenha agido como gatilho, esta suposição é difícil de ser provada. A ausência de dados na literatura e de relatos atuais semelhantes nos aproxima mais de um evento com uma relação maior de casualidade do que causalidade. Por conseguinte, somos levados a crer que o quadro de APSV aqui relatado não teve qualquer causa aparente, configurando um quadro de APSV idiopática.

Para a elucidação diagnóstica, levou-se em consideração a presença dos achados laboratoriais (anemia; contagens baixas de reticulócitos; plaquetas e leucócitos normais), bem

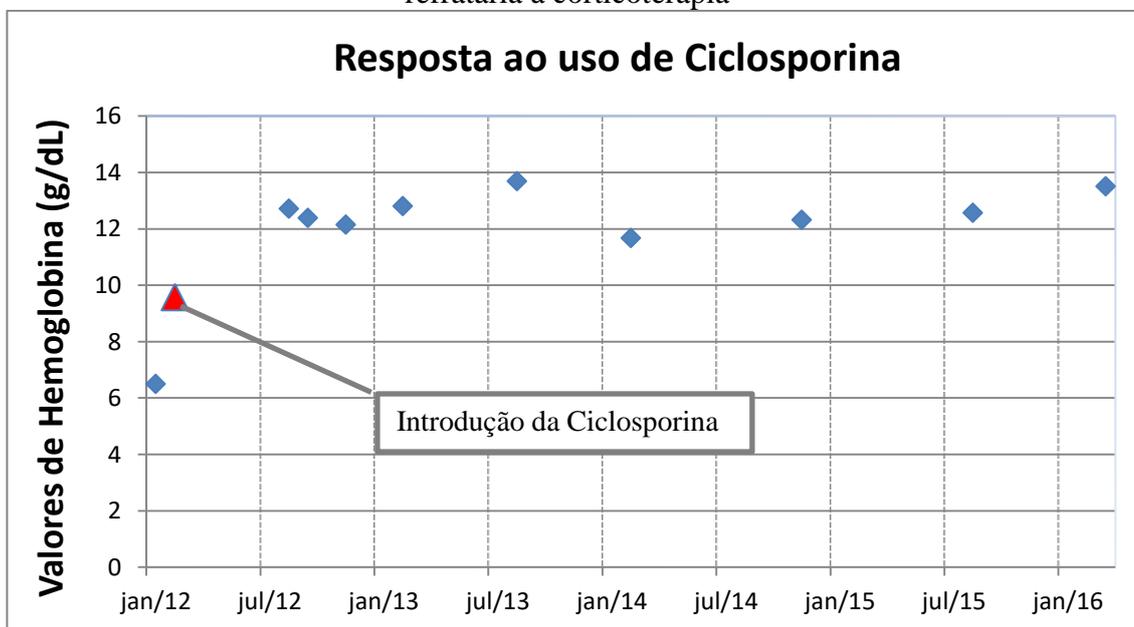
como o resultado do mielograma, onde a hiperplasia de série branca observada, na verdade, no contexto clínico, foi entendida como hipoplasia da série vermelha. A exclusão de outras hipóteses também corroborou para o diagnóstico final.

A terapia da APSV é usualmente sugerida pelo distúrbio associado com o seu desenvolvimento e tratamento de suporte (hemotransfusões e quelação do ferro)<sup>4,5</sup>. 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 eritropoiese. Pacientes refratários também podem responder à Ciclosporina ou Ciclofosfamida em baixas doses, sendo a primeira sugerida como primeira linha<sup>9</sup>. Em um estudo com 150 pacientes, dos quais 38 receberam Ciclosporina, a taxa de resposta foi de 82%; em uma coorte onde a remissão foi de 74% com Ciclosporina, demonstrou-se maior tempo livre de recaída<sup>10</sup>.

Outros imunossuppressores (Rituximab, Daclizumab) e outras modalidades terapêuticas (imunoglobulina antitimócitos, imunoglobulina intravenosa, timectomia, plasmaférese) podem ser aventados<sup>1,2,4,5</sup>.

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 APSV refratária à corticoterapia



Fonte: Dados do prontuário da paciente.

## CONCLUSÃO

A APSV 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, com significativo impacto sobre a vida do paciente.

A base da terapia é a identificação e exclusão da patologia subjacente e terapia de apoio. Na APSV idiopática, a maioria responde favoravelmente à imunossupressão com corticoides. A evolução para pancitopenia ou leucemia (ou surgimento como complicação desta) é incomum.

Nos casos refratários, é necessário o uso de outros imunossupressores, como a Ciclosporina, primeira linha de tratamento, cujo tempo livre de recaída, comparado com outros imunossupressores, é maior. Nossa paciente, que não fora responsiva aos corticoides, imunoglobulina intravenosa e Azatioprina, mantém-se estável e em remissão há mais de 48 meses com o uso da Ciclosporina 150 mg/dia.

Ademais, ratifica-se que a recidiva da doença é bastante comum com os esquemas terapêuticos atualmente disponíveis e que, mesmo quando alcançarem remissão, é recomendado o acompanhamento longitudinal especializado em serviços de Hematologia e Hemoterapia.

## REFERÊNCIAS

1. Sawada K, Fujishima N, Hirokawa M. Acquired pure red cell aplasia: updated review of treatment. *Br J Haematol*. 2008 Aug. 142(4):505-14.
2. Vlachaki E, Diamantidis M D, Klonizakis P, Haralambidou-Vranitsa S, Ioannidou-Papagiannaki E, Klonizakis I. Pure red cell aplasia and lymphoproliferative disorders: An infrequent association. *The Scientific World Journal*. 2012 Apr.
3. Bagby G C. Anemia aplástica e condições de insuficiência da medula óssea relacionadas. In: Goldman L, Schafer A I (Org). *Cecil medicina*. 24.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. cap. 168, p. 1240-1247.
4. Young N S. Anemia aplásica, mielodisplasia e síndromes relacionadas à insuficiência da medula óssea. In: FAUCI, A. S. et al. *Harrison medicina interna*. 18.ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2013. cap. 107, p. 887-897.
5. 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.
6. D'Arena G, Guariglia R, La Rocca F, Trino S, Condelli V, De Martino L, De Feo V et al. Autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leucemia. *Clin Dev Immunol*. vol 2013. 2013. 8p.
7. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Aplasia pura adquirida crônica da série vermelha. Portaria SAS/MS n° 227, de 10 de maio de 2010. 18p.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação. Brasília. 2010.
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, Hirokawa M, Fujishima N, Teramura M, Bessho M, Dan 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.