

## Anemia Aplástica Adquirida: Revisão de Conceitos Fisiopatológicos

CONSTANÇA GOUVÊA PINTO, ANABELA FERRÃO, ANABELA MORAIS

Unidade de Hematologia Pediátrica. Clínica Universitária de Pediatria  
Hospital de Santa Maria

### Resumo

A anemia aplástica é uma doença rara, grave com etiologia habitualmente desconhecida, caracterizada por pancitopénia no sangue periférico, devido à ausência ou diminuição da produção das células sanguíneas na medula óssea. A falência das células progenitoras pode resultar de lesão das próprias células progenitoras, do estroma ou microambiente da medula óssea. Os autores abordam os novos conceitos fisiopatológicos, baseados nos mecanismos mediados imunologicamente e que fundamentam as actuais atitudes terapêuticas nesta patologia.

**Palavras-Chave:** Anemia aplástica; mecanismo de acção; fisiopatologia.

### Summary

#### Acquired Aplastic Anaemia: Review of Pathophysiological Concepts

Aplastic anaemia is a rare, severe disease of unknown origin, characterised by peripheral blood cytopenias, which results in reduced or absent production of blood cells in the bone marrow. This is the result of injury either to the stem cells themselves or the microenvironment or stroma that supports them within the bone marrow. The authors review the new pathophysiological concepts, based on reports implicating the immunologically mediated mechanisms leading to the current therapeutic strategies.

**Key-Words:** Aplastic anaemia; mechanism of action; pathophysiology.

### Introdução

A anemia aplástica (AA) foi inicialmente descrita por Ehrlich em 1988, numa grávida com discrasia cutânea e anemia grave, em que o resultado da autópsia mostrou uma medula óssea completamente substituída por gordura. Contudo, foi apenas em 1904 que Vaquez e Aubertin utilizaram o termo «Anemia Aplástica». A palavra «aplasia», deriva dum termo Grego e significa «criar, dar forma», enfatizando a alteração funcional na produção de células sanguíneas. Desde então foram criados critérios de diagnóstico e de gravidade da doença, os últimos dos quais com implicações na terapêutica e no prognóstico <sup>(1)</sup>.

É uma doença rara, com uma incidência anual oscilando entre 2 a 6 casos por milhão de habitantes e por ano, tendo por base dois grandes grupos de factores causais: adquiridas ou hereditárias <sup>(2, 3, 4)</sup>. Na maioria das séries, 70% a 80% dos casos são considerados idiopáticos <sup>(2, 3, 5)</sup>. As causas secundárias identificadas incluem infecções virais, fármacos e tóxicos, doenças imunológicas e timoma <sup>(6, 7, 8)</sup>. Os mecanismos imunes têm adquirido um papel central na fisiopatologia da AA causada por uma variedade de agentes. A falência hematopoiética parece ser mediada por linfócitos T citotóxicos que produzem  $\gamma$  interferão e factor de necrose tumoral (FNT). Estas citoquinas inibem a formação de células progenitoras hematopoiéticas <sup>(9, 10, 11)</sup>.

### Causas e Mecanismos da Doença

Na anemia aplástica adquirida (AAA) é difícil estabelecer um factor causal em grande número de casos. Estes casos classificaram-se, no passado, como idiopáticos mas actualmente tende-se a admitir uma patogenia imunológica <sup>(9, 11)</sup>. A incidência de fármacos na idade pediátrica é baixa porque a maior parte deles não são utilizadas na criança com excepção de alguns antibióticos, antiepilépticos e da

Correspondência: Anabela Morais  
Unidade de Hematologia Pediátrica  
Clínica Universitária de Pediatria  
Hospital de Santa Maria  
Av. Prof. Egas Moniz  
1699 Lisboa

Aceite para publicação em 12/12/2000.  
Entregue para publicação em 12/10/2000.

cimetidina. O modo de actuação é variável, mas na prática a maioria é idiossincrásico ou relacionado com a dose. Dentro dos tóxicos é de salientar, na idade pediátrica, os hidrocarbonetos aromáticos (insecticidas, herbicidas e tintas) (6, 8).

Algumas crianças com infecção bacteriana ou viral desenvolvem pancitopenia ligeira durante ou após a infecção. Nalguns casos não é claro se a AA é causada pela infecção, pelos fármacos ou pela associação de ambos. No entanto, alguns vírus têm um efeito hematopoiético específico como o Parvovirus B<sub>19</sub>, que replica apenas nas células progenitoras eritróides humanas, actuando como citotóxico directo (2, 10).

Os vírus são obrigatoriamente parasitas intracelulares, variando na complexidade e nas estratégias de replicação. Necessitam da maquinaria bioquímica do hospedeiro para a síntese proteica e para a metabolização dos açúcares. O vírus liga-se através de receptores específicos e esta especificidade identifica o tropismo do vírus para um hospedeiro particular da célula. Após a entrada, o vírus descapsula e é libertado o ácido nucleico, ocorrendo a transcrição seguido pela produção de proteínas víricas. O genoma viral é replicado e cria novas partículas virais que são libertadas para as células vizinhas (Fig. 1). Após a infecção viral o vírus dissemina para os outros tecidos através da corrente sanguínea. É produzido como resposta imune Interferão (IFN) IFN $\alpha$  IFN $\beta$  e IFN $\gamma$  o que torna as células vizinhas resistentes à infecção. Há também resposta de anticorpos (controla os vírus livres) e as células T e NK são eficazes na destruição das células infectadas (12) (Fig. 2).

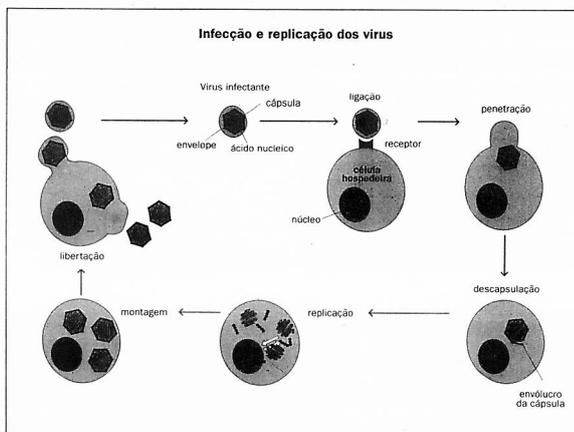


FIG. 1 – Os vírus têm que infectar as células do hospedeiro para se replicarem.

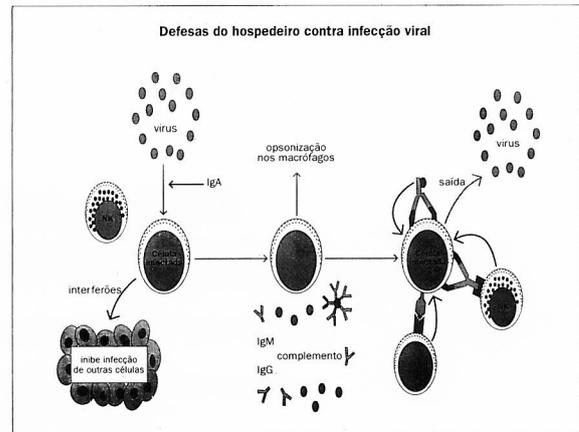


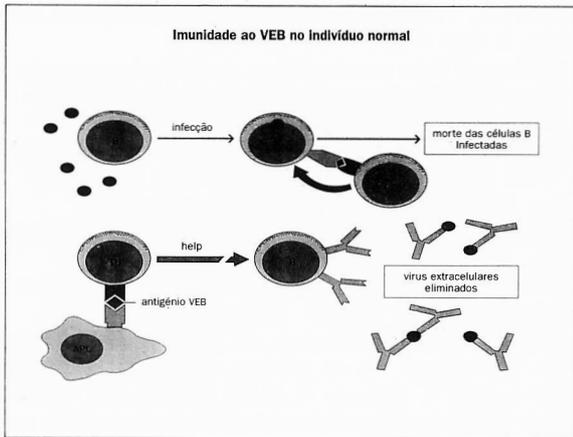
FIG. 2 – Os anticorpos são importantes no controle dos vírus livres, enquanto as células T e NK são eficazes na morte das células infectadas.

TC-linfócitos T citotóxicos; NK-linfócitos Natural Killer

Nos indivíduos normais o vírus leva assim à produção de anticorpos com formação de imunocomplexos que causam «rash» e as artralguas do eritema infeccioso. Noutros indivíduos, como nos doentes com anemia hemolítica, em que os eritrócitos têm uma sobrevivência diminuída e uma medula óssea expandida, com um reservatório maior para a replicação viral, existe um excesso viral com reinfeção de outras células eritróides. Ocorrem crises de AA transitórias, até que os doentes sejam capazes de produzir anticorpos suficientes para eliminar o vírus (2). Nos indivíduos com imunodeficiência ocorre persistência viral com supressão da medula óssea continuada, o que só é interrompido com imunoglobulina, que contém anticorpos contra o Parvovírus devido à prevalência do vírus na população em geral.

Outro exemplo é a infecção pelo vírus Epstein Barr. Nesta infecção o alvo são as células B, apesar dos linfócitos T também estarem afectados. A disseminação é prevenida pelas células T citotóxicas (através do reconhecimento do antígeno específico, processado e apresentado pelo complexo major de histocompatibilidade-MHC) que eliminam as células infectadas pelo vírus (Fig. 3). A activação das células T helper (CD4) levam à produção de Interleucina (IL)-IL2 que promove a divisão das células T e a libertação de mediadores como o IFN $\gamma$ , potencia o crescimento das células B com produção de anticorpos e activa os *Natural Killer* (NK) e os monócitos ampliando a resposta (13). As células T supressoras são activadas o que poderá justificar o mecanismo de depressão hematopoiética.

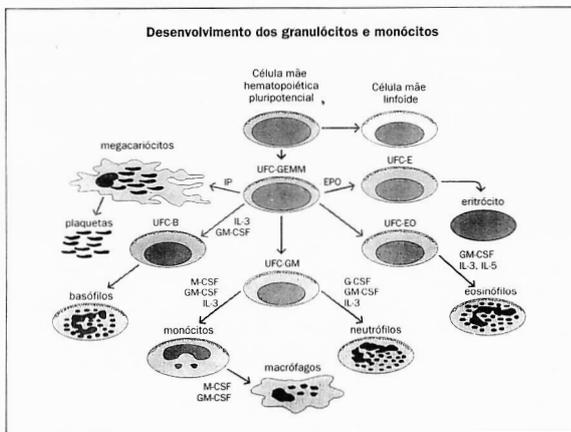
Mas quais são os mecanismos de acção na AAA idiopática? O conhecimento dos mecanismos de falência da eritropoiese implica o conhecimento da hematopoiese normal e da influência do sistema imune.



**FIG. 3** – Nos indivíduos normais o vírus Epstein Barr infecta os linfócitos B, mas a disseminação da infecção é prevenida pelas células T citotóxicas e anticorpos.  
 B-lyfócitos B; TC-lyfócitos T citotóxicos; TH-lyfócitos T helper; APC-célula apresentadora de antígeno; VEB-vírus Epstein Barr

**Estroma e Factores de Crescimento Hematopoiéticos**

A maior parte das células derivam da célula mãe pluripotente. A *stem cell* gera Unidades Formadoras de Colónias (UFC). A UFC-GEMM (granulócitos, eosinófilos, monócitos e macrófagos) tem o potencial de originar todas as células sanguíneas exceptuando os linfócitos. A UFC-GEMM tem um marcador de maturação CD34<sup>+</sup> que é perdido nos neutrófilos, nos monócitos e nos macrófagos. Esta cascata de diferenciação é regulada por um grupo de glicoproteínas (citoquinas hematopoiéticas), IL3, IL5 e factores de crescimento das colónias dos granulócitos e macrófagos (2, 14, 15) (Fig. 4).



**FIG. 4** – As células hematopoiéticas pluripotenciais geram Unidades Formadoras de Colónias. Os factores de estimulação e outras citoquinas promovem a diferenciação celular.

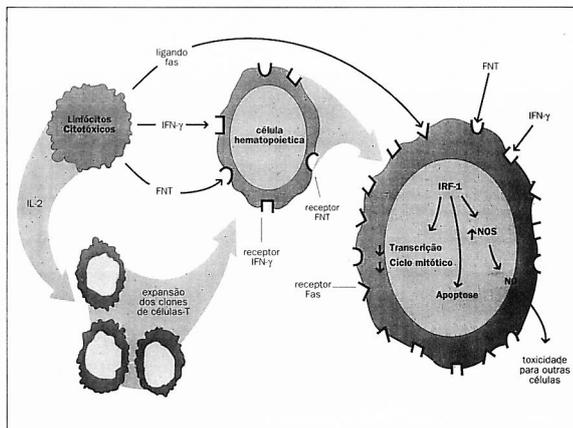
UFC-GEMM: Unidades Formadoras de Colónias granulócitos, eosinófilos, monócitos e macrófagos; UFC-E: Unidades Formadoras de Colónias de eritrócitos; UFC-B: Unidades Formadoras de Colónias de basófilos; GM-CSF: factor de crescimento de colónias de granulócitos e macrófagos; M-CSF: factor de crescimento de colónias de macrófagos; IL: interleucina; Epo: eritropoietina; TP: trombopoietina.

Assim, a doença poderá resultar da diminuição do número ou de defeito da função dos componentes celulares ou solúveis necessários para a produção de células sanguíneas (2). Apesar de se encontrar, em alguns casos, defeitos das células do estroma e dos factores de crescimento não parece ser esta a causa, na medida em que após transplante de medula óssea (TMO) o estroma é adequado para receber as células do dador e os factores hematopoiéticos do crescimento estão aumentados em vez de diminuídos (16). Por outro lado, o sucesso com a terapêutica imunossupressora na AA, sugere que apesar da diminuição do número de células detectadas fenotipicamente como CD34<sup>+</sup>, as células progenitoras são suficientes para a produção de células sanguíneas.

O que se coloca actualmente em questão é como é que estas células são lesadas. Foi proposto um modelo que dá ênfase aos fenómenos imunológicos para a explicação da AAA idiopática. Neste modelo os linfócitos T citotóxicos têm um papel major na lesão tecidual, actuando através da secreção de linfoquinas como o IFN $\gamma$  e o FNT (11, 17, 18). O aumento de produção de IL2 leva à expansão policlonal dos linfócitos T. Por outro lado, aumenta a expressão de antígeno Fas na célula alvo (o ligand Fas na células T citotóxica causa agregação do Fas às células alvo), o que permite a associação intracelular com proteínas, desencadeando os eventos que levam à apoptose. Os outros efeitos do IFN $\gamma$  ocorrem mediados pelo FRI-1 (factor regulador de interferon 1, que inibe a transcrição celular dos genes e entra no ciclo celular) (2, 10, 11, 16, 19). O IFN $\gamma$  é um potente indutor da síntese de genes celulares, induzindo a sintetase do óxido nítrico e produção de gás com toxicidade para as células (11) (Fig. 5). Assim o IFN $\gamma$  e o FNT têm um efeito supressor hematopoiético por efeito no ciclo celular mitótico e por um componente de morte celular (17). No entanto os eventos imunológicos que precedem esta destruição ainda não são claros. A exposição inicial ao antígeno que origina toda esta activação é desconhecida.

A AA tem uma elevada mortalidade como resultado de infecções ou de episódios hemorrágicos e as medidas de suporte (transfusões e terapêutica antibiótica) melhoraram a sobrevivência. A etiopatogenia atribuída à AAA fundamenta os tipos de intervenção terapêutica: transplante de medula óssea ou supressão do sistema imunológico (5, 16, 20). Têm sido utilizados vários esquemas de imunosu-

pressão, com base nos mecanismos imunes de interação do sistema imunológico com as células hematopoiéticas, em doentes com AA, que modificaram dramaticamente o prognóstico das crianças com AA e sem dadores familiares compatíveis (21, 22, 23).



**FIG. 5** – Destruição imunológica das células hematopoiéticas.  
IFN: interferon; IL-interleucina; FNT: fator de necrose tumoral; NOS: sintetase do óxido nítrico, NO: óxido nítrico.

### Bibliografia

1. Camitta BM, Thomas ED, Nathan DG. Severe aplastic anemia: a prospective study of the effect of early marrow transplantation on acute mortality. *Blood* 1976; 98: 63-70.
2. Alter BP, Young NS. Bone marrow failure syndrome. In: Nathan DG, Oski SH, eds. *Nathan and Oski's - Hematology of Infancy and Childhood*. 5th edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 1995: 237-335.
3. Mary JY, Baumelou E, Guiguet M, and the French Cooperative Group Epidemiological Study Aplastic Anemia. Epidemiology of aplastic anemia in France: a retrospective multicentric study. *Blood* 1990; 75 (8): 1646-53.
4. The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Studies: Risk of agranulocytosis and aplastic anemia. *JAMA* 1986; 256: 1748-54.
5. Young NS, Barret J. The treatment of severe acquired aplastic anemia. *Blood* 1995; 85: 3367-77.
6. Baumelou E, Guiguet M, Mary JY and French Cooperative Group Epidemiological Study Aplastic Anemia. Epidemiology of aplastic anemia in France: a case-control study. I. Medical history and medication use *Blood* 1993; 81 (6): 1471-78.
7. Brown KE, Tisdale J, Barrett J, Dunbar CE, Young NS. Hepatitis associated aplastic anaemia. *N Engl J Med* 1997; 336: 1059-64.
8. Sanchez ML, Castanedo JP, Garcia RF. Insecticides and aplastic anemia. *N Engl J Med* 1963; 269: 1365-7.
9. Lanzkowsky P. Bone marrow failure. In: Philip Lanzkowsky, eds. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 2nd edition. New York: Churchill Livingstone, 1999: 77-96.
10. Doyle JJ, Freedman MH. Acquired aplastic anemia. In: Lilleyman JS, Hann IM, Blanchette VS, eds. *Pediatric Hematology*. 2nd edition. London: Churchill Livingstone, 1999: 5-63.
11. Young NS, Maciegewski J. The pathophysiology of acquired aplastic anemia. *N Engl J Med* 1997; 336 (19): 1365-72.
12. Nash T. Immunity to virus. In: Roit I, Brostoff SJ, Male D eds. *Immunology*. 5th ed. London: Mosby, 1998: 221-6.
13. Beverley P. Tumour Immunology. In: Roit I, Brostoff SJ, Male D eds. *Immunology*. 5th ed. London: Mosby, 1998: 273-80.
14. Scoper J, Daly S, Atkinson R, Ball S, Gordon EG, Gilson FP. Aplastic anemia: evidence for dysfunctional bone marrow progenitor cells and the corrective effect of granulocyte colony-stimulating factor in vitro. *Blood* 1996; 87 (8): 3179-85.
15. Antin JH, Smith BR, Holmes W, Rosenthal DS. Phase I/II study of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in aplastic anemia and myelodysplastic syndrome. *Blood* 1988; 72: 705.
16. Young NS. Hematopoietic cell destruction by immune mechanism in acquired aplastic anemia. In: Young NS, Beris P eds. *Acquired aplastic anemias*; WB Saunders Company, 2000: 15-29.
17. Maciegewski J, Sellenic C, Young NS. Faz antigen expression on CD34 + human marrow cell induced by interferon gamma and tumor necrose factor alpha and potentiates hematopoietic supression «in Vitro». *Blood* 1995; 85: 3183-90.
18. Nistilo A, Young NS. Alpha interferon gene expression in the bone marrow of patients with acquired aplastic anemia. *Ann Intern Med* 1994; 120: 463-70.
19. Sato T, Sellenic C, Young NS, Maciegewski JP. Hematopoietic inhibition by interferon gamma is partially mediated through interferon regulatory factor 1. *Blood* 1995; 86: 3373-80.
20. Doney K, Leisenning W, Storb R, Apperbaem R. Primary treatment of acquired aplastic anemia: outcomes with bone marrow transplantation and immunosuppressive therapy. *Ann Intern Med* 1997; 126: 107-15.
21. Marsh J, Schrezenmeir H, Marin P, Ilham O, Ljungman P, McCann S et al. Prospective randomized multicenter study comparing cyclosporin alone versus the combination of antilymphocyte globulin and cyclosporin for treatment of patients with non severe aplastic anemia: a report from the european Blood and Marrow transplant (EBMT) Severe Aplastic Anaemia Working Party. *Blood* 1999; 93 (7): 2191-5.
22. Bacigalupo A, Broccia G, Corda G, Arcese W, Carotenuto M, Gallamini A et al. Antilymphocyte globulin, cyclosporin and granulocyte colony-stimulating factor in patients with acquired severe aplastic anemia (SAA): a pilot study of the EBMT SAA Working Party. *Blood* 1995; 85(5): 1348-53.
23. Rosenfeld SJ, Kimball J, Vining D, Young NS. Intensive immunosuppression with antithymocyte globulin and cyclosporin as treatment for severe acquired aplastic anemia. *Blood* 1995; 85: 3058-65.