

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/281346706>

# Apostila de Hematologia UFPR

Research · August 2015

CITATIONS

0

READS

28,522

1 author:



**Frederico Ramalho Romero**

Universidade Estadual do Oeste do Paraná

120 PUBLICATIONS 1,405 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



Prostate Cancer [View project](#)



Pós-doutorado em Clínica Cirúrgica [View project](#)

*UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ*  
Hematologia  
**Anemias**

Introdução

A Hematologia é uma especialidade relacionada à produção, função e patologia do sistema hematopoético. Desta forma, qualquer pessoa que tem um defeito no sangue deveria consultar um hematologista. Isso, porém, não ocorre.

Os hematologistas atendem mais os problemas relacionados com a medula óssea (MO), que quando alterada dá origem as doenças hematológicas. Assim, a Hematologia tem uma grande correlação com as outras disciplinas da clínica médica, principalmente a Gastroenterologia porque os constituintes proteicos plasmáticos, como os fatores de coagulação, são produzidos predominantemente no fígado.

Os elementos figurados (eritrócitos, leucócitos e plaquetas), por sua vez, que são os elementos de maior interesse para a Hematologia, são produzidos na MO. Apesar disso, esta disciplina não tem um órgão específico como as outras especialidades.

Por isso, hipotetizou-se o eritron, que seria um órgão virtual onde todos os elementos figurados do sangue seriam produzidos. Se nós calculássemos sua massa, o eritron teria um peso superior a qualquer outro órgão do organismo, que seria de aproximadamente 32 ml/Kg na mulher e de cerca de 36 ml/Kg no homem.

Ou seja, o tecido hematopoético tem uma massa realmente muito grande, com funções importantes, dentre as quais, levar oxigênio para os tecidos do organismo.

Para a produção de células sanguíneas, as células do tecido hematopoético são estimuladas, fundamentalmente, pelos chamados fatores de crescimento, monoespecíficos ou multiespecíficos, como por exemplo a eritropoetina (EPO) que é produzida nos rins e estimula a produção de eritrócitos.

Neste curso, nos vamos abordar algumas alterações na produção dessas células sanguíneas como:

- **Anemia**
- **Policitemia**
- **Leucopenia**
- **Leucocitose**
- **Trombocitopenia**
- **Trombocitose**
- **Déficit de fatores de coagulação**

Uma das manifestações mais importantes e mais comuns das doenças hematológicas é a anemia, que é definida como uma diminuição da massa eritrocitária, avaliada pela quantidade de hemoglobina, pelo volume globular e pelo número de eritrócitos.

Esses elementos variam com a idade, com o sexo (os hormônios fazem com que o homem tenha valores muito mais altos de hemoglobina do que a mulher) e com a altitude. Portanto, deve-se conhecer os valores adequados para cada pessoa, em cada região. Para Curitiba, os valores normais são os seguintes (Malvezzi).

**Tabela 1 - Hemograma normal**

	MULHERES	HOMENS
Hemoglobina (g/dl)	12,5 - 15,7	14,3 - 18,3
Volume Globular (ml/dl)	36,7 - 46,3	42,5 - 52,9
Eritrócitos (10 / $\mu$ l)	4,05 - 5,25	4,64 - 5,84
VCM (fentolitro)	82,4 - 96,4	83 - 99
HCM (picograma)	27,3 - 32,9	27,9 - 33,9
CHCM (g/dl)	32,2 - 35,4	32,5 - 35,7
Leucócitos (x1000/ $\mu$ l)	4,3 - 10	4,3 - 10

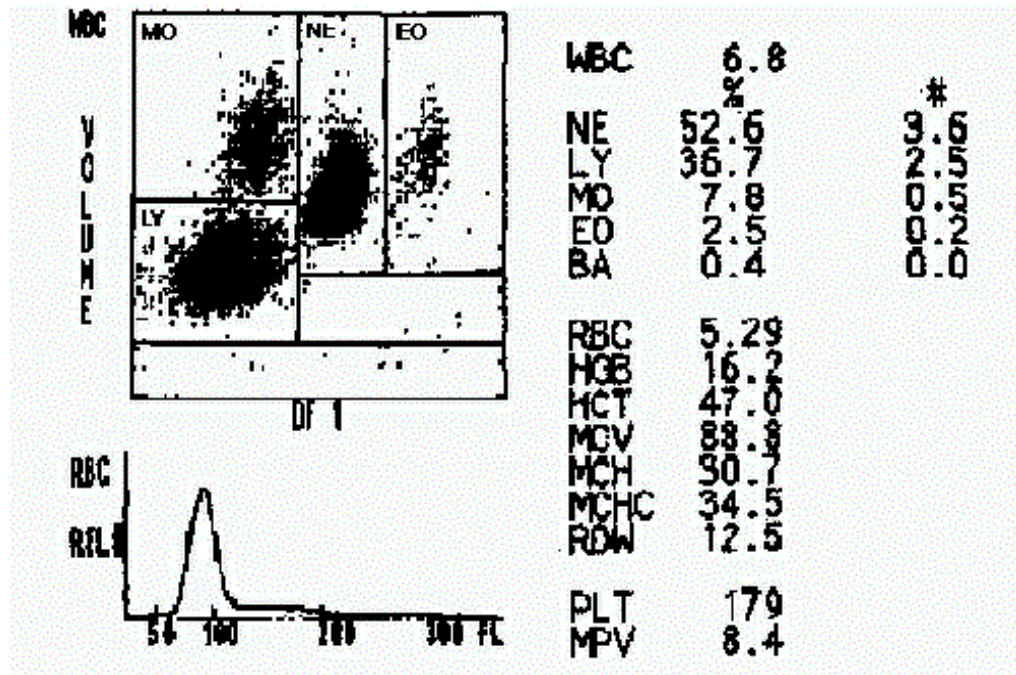


Figura 1 - Estes são os valores normais de um hemograma completo (nos Estados Unidos), realizado por instrumentos automatizados, incluindo a contagem diferencial dos leucócitos

Devemos ter sempre em mente que a anemia é sempre manifestação de alguma doença básica, responsável pelo desequilíbrio entre a produção e destruição eritrocitária. Assim, ela nunca é um diagnóstico por si mesma.

Por isso, é muito importante uma anamnese e um exame físico bem feitos para se chegar a patologia causadora do problema.

### Etiologia

Inúmeras são as causas que podem levar a uma produção diminuída ou a uma destruição excessiva de eritrócitos. Por isso, criou-se uma classificação etiológica das anemias.

## Classificação Etiológica das anemias

### I - Produção deficiente

#### A - Deficiência de nutrientes essenciais

- Ferro
- Ácido fólico
- Vitamina B<sub>12</sub>
- Proteínas

#### B - Hipoplasia eritroblástica

##### 1. Anemias aplásticas

- Hereditárias
- Idiopáticas
- Induzidas

##### 2. Hipoplasia eritroblástica pura

- Timoma
- Agentes químicos
- Antagonistas do Ác. Fólico
- Anticorpos hereditários

#### C - Infiltração de medula óssea

- Leucemias e linfomas
- Mieloma múltiplo
- Carcinomas e sarcomas
- Mielofibrose

#### D - Anemia sideroblástica

E - Endocrinopatias \ A necessidade diminuída de oxigênio no hipotireoidismo primário e secundário leva a um certo grau de anemia. Neste caso, deve-se tratar também a causa básica

F - Insuficiência renal crônica \ Causa anemia por diminuição na produção de eritropoetina

#### G - Doenças inflamatórias crônicas

H - Hepatopatias \ Principalmente do grupo das anemias megaloblásticas

### II - Destruição excessiva

#### A - Fatores extracorpúsculares

- Anticorpos
- Agentes físicos e químicos
- Traumatismo eritrocitário
- Hiperseqüestração (baço)
- Hiperatividade do SRE
- Intoxicação pelo chumbo

**B - Fatores intracorpúsculares****1. Hereditários**

- Eritroenzimopatias
- Defeito qualitativo e quantitativo da síntese da globina
- Anormalidades da membrana celular
- Porfíria eritropoética

**2. Adquiridos**

- Hemoglobinúria paroxística noturna
- Deficiência de ferro/folatos/B<sub>12</sub>

**III - Perda de sangue****A - Anemia pós-hemorrágica \ Caso de emergência**

As causas mais comuns da diminuição da produção de eritrócitos são:

- Diminuição dos nutrientes essenciais como ferro, vitamina B<sub>12</sub>, folatos e outros;
- Hipoplasia eritroblástica, como acontece nas anemias aplásticas ou na hipoplasia eritroblástica pura;
- Infiltração da medula óssea por células neoplásicas. É a chamada anemia mielotósica.
- Outras como a anemia sideroblástica, anemia das endocrinopatias, das hepatopatias, da insuficiência renal e das doenças crônicas.

A outra grande causa de anemia é a destruição excessiva (hemólise). Esta decorre de defeitos estruturais da hemácia ou do meio em que a mesma circula. No primeiro caso são defeitos intrínsecos do eritrócito e, no segundo, o defeito é extrínseco. A maior parte dos primeiros são hereditários enquanto que os defeitos extrínsecos são, em sua maioria, adquiridos.

Outra causa importante de anemia é a perda aguda de sangue, corretamente avaliada somente depois de 24 a 48 horas do episódio. A perda crônica de sangue leva a anemia ferropriva.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas na anemia decorrem da diminuição da oxigenação tissular. Quanto maior a hipóxia, mais importantes são elas.

O nível de oxigênio tissular depende, basicamente, da captação do mesmo pelos pulmões e da sua liberação nos tecidos. A captação depende da tensão do oxigênio atmosférico e da função pulmonar, enquanto que a função cardíaca conservada facilita a liberação. A captação e a liberação dependem também da afinidade da hemoglobina pelo oxigênio e fundamentalmente da concentração de hemoglobina circulante.

Assim, nós podemos classificar a anemia de acordo com a quantidade de hemoglobina em g/dl do exame de sangue do paciente e, então, nós vamos ter:

1. **Anemia discreta** (Hb = 9 - 12 g/dl) - Os mecanismos compensadores vão fazer com que os pacientes não tenham praticamente nenhuma manifestação clínica. Por isso, é de difícil diagnóstico. Os sintomas, como a palpitação, a sudorese e a

dispnéia, ocorrem mais freqüentemente quando o paciente faz um exercício físico intenso.

2. **Anemia moderada** (Hb = 7 - 9 g/dl) - A sintomatologia é mais evidente e o paciente relata sudorese, palpitação e dispnéia com maior freqüência, além do que ele também pode apresentar fadiga muscular e sonolência.
3. **Anemia severa** (Hb = 3 - 7 g/dl) - Além dos sintomas anteriormente descritos, o paciente também pode apresentar hipotensão, síncope e anorexia.

As manifestações clínicas serão diferentes nos diversos pacientes. Elas dependem de:

- **Modo de instalação** - A anemia que se instala rapidamente provoca maior sintomatologia do que a que o faz lentamente devido ao tempo reduzido para a instalação dos mecanismos compensatórios.
- **Grau de anemia** - A anemia discreta (9 - 12 g/dl) raramente produz sintomas e mesmo a anemia severa (< 7 g/dl) pode ter poucos sintomas se for de instalação gradual em um paciente jovem e sadio.
- **Idade do paciente** - Os idosos toleram menos que os jovens, em geral devido a uma pior adaptação cardiovascular.
- **Dissociação hemoglobina/oxigênio** - Na anemia existe um aumento do 2,3 difosfoglicerato, com diminuição da afinidade da primeira pelo segundo, sendo este liberado mais facilmente aos tecidos.

Ao exame físico, nós vamos ter uma certa dificuldade principalmente nas anemias discretas porque na anemia severa, o diagnóstico muitas vezes está na cara.

Para observarmos a anemia, nós devemos inspecionar as conjuntivas, as gengivas, lábios, palmas das mãos e leitos ungueais. Contudo, nós vamos ver que em algumas disciplinas, como na endocrinologia, existem algumas doenças que podem simular o exame físico da anemia. O panhipopituitarismo é um exemplo.

### Mecanismos compensatórios

O aparelho cardiovascular é o que apresenta maiores adaptações na anemia como, por exemplo, o aumento do débito cardíaco, que pode aumentar em cerca de 3 a 4 vezes, no sentido de tentar aumentar o fornecimento de sangue para os tecidos. Esse aumento é facilitado pela diminuição da viscosidade sangüínea. Desta forma, deve-se tomar cuidado com as transfusões sangüíneas nesses pacientes porque caso se aumente abruptamente a viscosidade do sangue, o coração pode entrar em falência e provocar edema agudo de pulmão.

Outra adaptação importante acontece na curva de dissociação oxigênio/hemoglobina através do aumento do 2,3 difosfoglicerato que provém, como toda a energia das hemácias, do metabolismo da glicose e que diminui a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio.

Nos rins, a hipóxia produz um aumento na produção de eritropoetina, que vai tentar aumentar a produção de hemácias na MO e, finalmente, como o indivíduo vai estar com uma astenia intensa, ele vai diminuir o esforço físico no intuito de poupar o oxigênio para os tecidos nobres do organismo.

## Diagnóstico

Vale a pena lembrar que a anemia não é um diagnóstico e sim a manifestação de uma doença básica que muitas vezes exige minuciosa investigação clínica para a sua descoberta.

E como muitas vezes vai ser difícil estabelecer a comprovação da presença de anemia ao exame físico, é importante a realização do hemograma, porque um dado precioso dentro do diagnóstico das anemias são os índices eritrocitários, que comparam os valores do número de eritrócitos, do volume globular e da hemoglobina; a partir dos quais nós vamos poder classificar morfológicamente as anemias.

A maior parte dos laboratórios possuem aparelhos automatizados e nos fornece esses índices, que podem no entanto ser calculados através das seguintes fórmulas:

- **Volume corpuscular médio (VCM)** =  $VG \times 10 / N^{\circ}$  de eritrócitos =  $90 \pm 7$  fentolitros \ Volume médio ocupado por cada hemácia
- **Hemoglobina corpuscular média (HCM)** =  $Hb \times 10 / N^{\circ}$  de eritrócitos =  $29 \pm 2$  picogramas \ Quantidade média de hemoglobina existente em cada hemácia
- **Concentração da HCM** =  $Hb \times 100 / VG = 34 \pm 2$  g/dl(%) \ Concentração média de hemoglobina existente em todas as hemácias

A partir dos mesmos podemos dizer se uma anemia é macrocítica, microcítica, normocítica, hipocrômica ou normocrômica. Não existe hipercromia pois a concentração da hemoglobina nunca ultrapassa um terço do volume dos eritrócitos.

As anemias são classificadas em três grandes grupos:

- Anemias normocíticas e normocrômicas**
- Anemias microcíticas e hipocrômicas**
- Anemias macrocíticas**

### **Classificação morfológica das anemias**

#### **I - Anemias macrocíticas**

- **VCM = 98 - 160 fl**
- **HCM = 32 - 50 pg**
- **CHCM = 32 - 36 g/dl**

#### **A - Anemias megaloblásticas**

- **Deficiência de B<sub>12</sub>/folatos**
- **Síntese de DNA deficiente (hereditária)**
- **Síntese de DNA deficiente (drogas)**

#### **B - Não - megaloblásticas**

- **Eritropoese acelerada**
- **Miscelânea - Mixedema, hepatopatias, hipoplasia, etc.**

## II - Anemias microcíticas e hipocrômicas

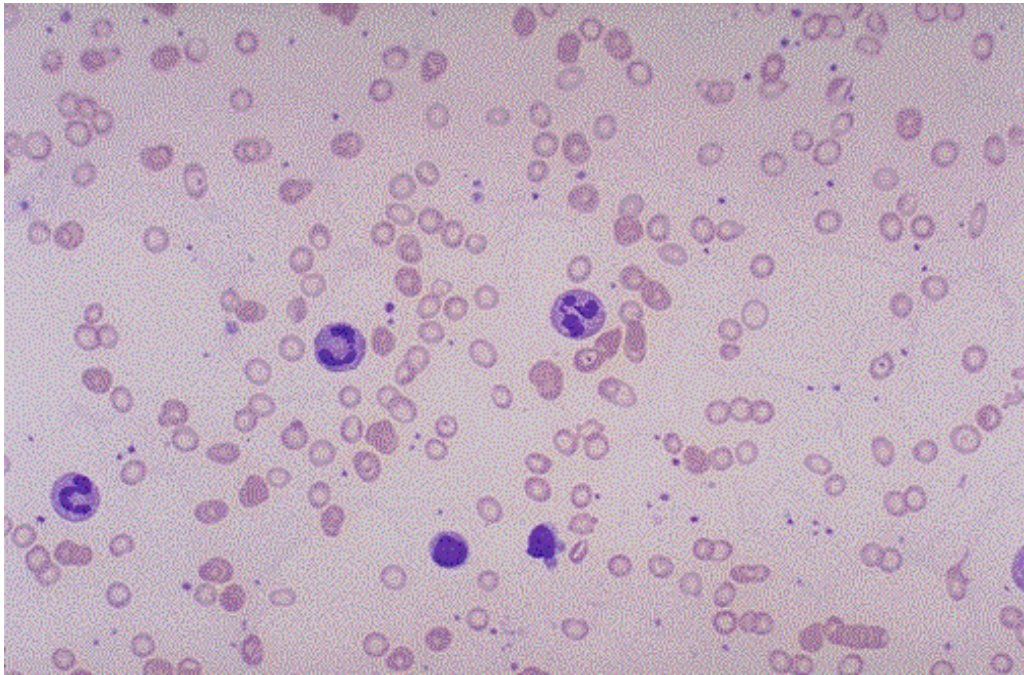


Figura 2 - Anemia hipocrômica e microcítica

- VCM = 50 - 82 fl
- HCM = 12 - 26 pg
- CHCM = 24 - 32 g/dl

- Depleção de ferro
- Talassemia
- Hemoglobinopatias
- Anemias sideroblásticas
- Doenças crônicas

## III - Anemias normocíticas e normocrômicas

- VCM = 83 - 97 fl
- HCM = 27 - 31 pg
- CHCM = 32 - 36 g/dl

- Pós hemorrágicas
- Hemolíticas
- Hipoplasia medular
- Doenças crônicas
- Endocrinopatias
- Anemias mielotísicas
- Excesso de volume plasmático

As anemias macrocíticas podem ser megaloblásticas ou não megaloblásticas. Desse grupo, as mais importantes são as megaloblásticas por deficiência de vitamina B<sub>12</sub> e/ou folatos. As anemias hipocrômicas e microcíticas são as mais comuns em todo o mundo, variando somente a sua etiologia. A anemia por deficiência de ferro é a mais importante delas



e deverá ser diferenciada da talassemia minor, da anemia sideroblástica e da anemia das doenças crônicas.

Nas anemias normocrômicas e normocíticas, as hemácias são normais, sendo anormal o seu número, o que caracteriza uma hipoprodução da medula óssea por infiltração, menores necessidades, etc.

A seguir, apresentaremos como se comportar na investigação das causas das anemias morfológicamente classificadas (Wintrobe).

### **Anemia microcítica e hipocrômica**

#### **Ferro sérico**

- 4 Elevado → Sideroblastos e Fe medular aumentados  
**Conclusão → Anemia sideroblástica congênita ou adquirida**
  
- 4 Normal → Eletroforese de hemoglobina  
**Conclusão → Talassemia**  
**→ Hemoglobinopatias (SCDE)**
  
- 4 Diminuído → Ferro medular ausente e/ou ferritina sérica baixa  
**Conclusão → Anemia ferropriva**  
**→ Ferro medular aumentado e/ou ferritina sérica normal ou elevada**  
**Conclusão → Anemia de doença crônica**

### **Anemia macrocítica**

#### **Reticulócitos aumentados ???**

- 4 Sim  
**Conclusão → Hemorragia prévia**  
**→ Hemólise prévia**  
**→ Doença tratada (Deficiência de vitamina B<sub>12</sub>/folatos)**
  
- 4 Não → Medula óssea megaloblástica  
**Conclusão → Deficiência de vitamina B<sub>12</sub>/folatos**  
**→ Síntese alterada de DNA (hereditária ou adquirida)**  
**→ Medula óssea não megaloblástica**  
**Conclusão → Hipotireoidismo**  
**→ Hipoplasia medular**

**Anemia normocítica e normocrômica****Reticulócitos**

- 4 Aumentados** → Produção eritrocitária aumentada
  - História, evolução, esfregaço e bilirrubinas
  - Conclusão** → **Anemia hemolítica**
  - **Anemia pós-hemorrágica**
  
- 4 Normal ou diminuídos** → Produção eritrocitária normal ou diminuída
  - Ferro sérico baixo
    - Conclusão** → **Anemia de doença crônica**
    - **Anemia ferropriva inicial**
  - Ferro sérico normal
    - Conclusão** → **Endocrinopatias**
    - **Doença renal**
    - **Hepatopatia**
  - Ausência de doença → Medula óssea
    - Conclusão** → **Mielodisplasia**
    - **Anemia megaloblástica mascarada**
    - **Anemia aplástica**
    - **Infiltração**
    - **Anemia diseritropoética**

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
 Hematologia  
 Hematopoese

Introdução

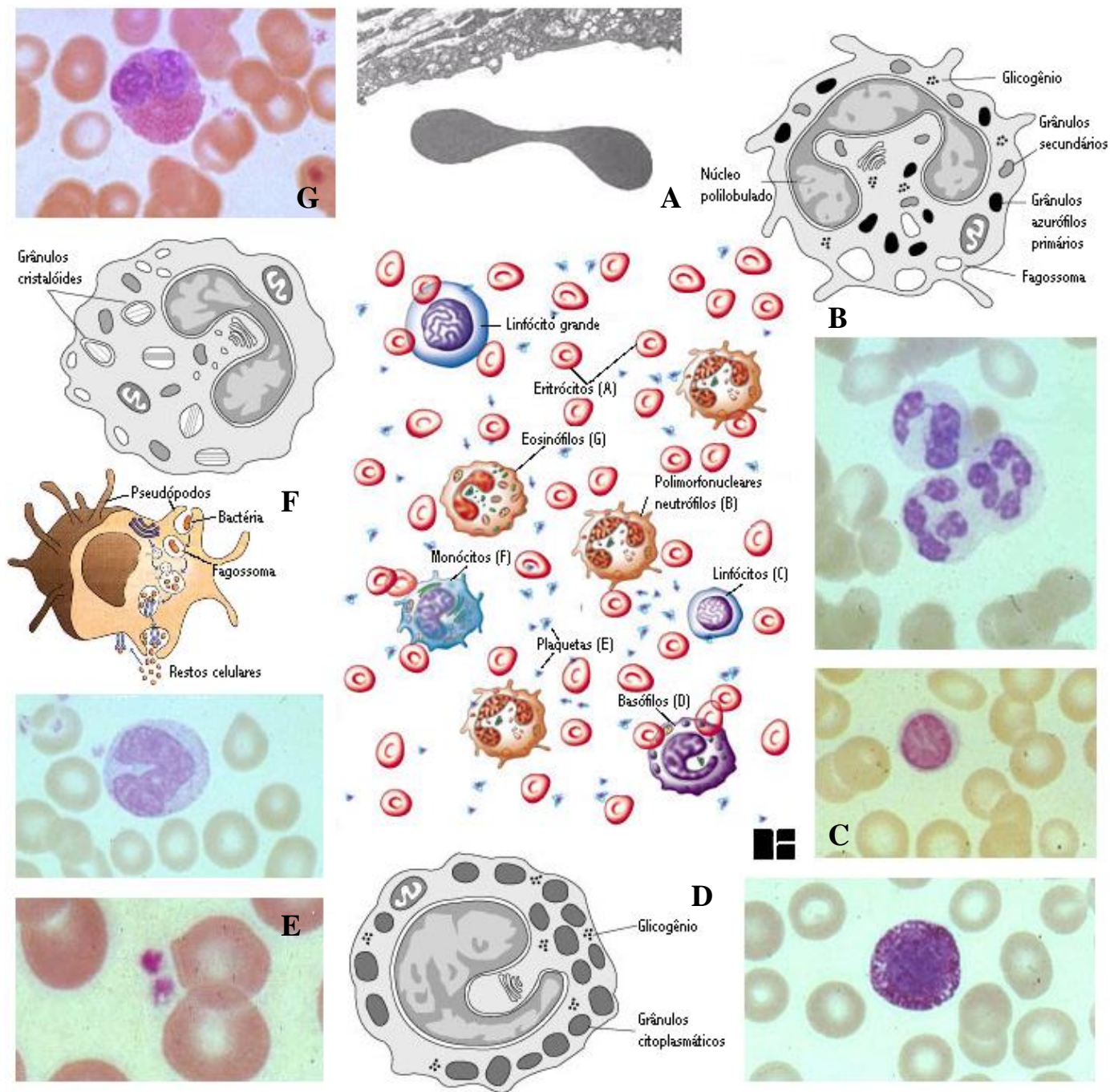


Figura 1 - Células sanguíneas normais

A hematopoese é extremamente importante para a vida e corresponde a formação dos elementos do sangue.

Todas as células circulantes no sangue são descendentes de um número muito pequeno de células tronco pluripotentes, que compreendem menos de 0,01% das células nucleadas da medula óssea.

Essas células tem uma capacidade única de auto-renovação e um grande potencial de crescimento e diferenciação em linhagens granulocítica, monocítica, eritróide, megacariocítica e linfóide.

Algumas células tronco dividem-se e dão origem a progenitoras que perdem a habilidade em se diferenciar nas múltiplas linhagens descritas acima e que se comprometem com uma única e específica linhagem hematopoética.

Essas células progenitoras continuam a se proliferar e a se diferenciar em células precursoras morfológicamente bem definidas que, então, terminam seu processo de maturação e desenvolvem funções altamente especializadas, perdendo sua habilidade em se proliferar.

O sangue periférico adulto contém cerca de 24 trilhões de células, ou seja, 1/3 das células do organismo. A tabela abaixo contém algumas características da hematopoese.

**Tabela 1 - Características da hematopoese**

Células	Vida média	Morte por dia	Produção por hora
Eritrócitos	120 dias	240 bilhões	10 milhões
Leucócitos	dias a anos	24 bilhões	1 bilhão
Plaquetas	10 dias	100 bilhões	4 bilhões

As principais características da hematopoese são as seguintes:

1. **Sustentação da vida** - Uma das funções básicas da hematopoese é a eritropoese, que é encarregada, em última análise, de fornecer o oxigênio para os tecidos do organismo.

- Nutrição
- Energia básica
- Renovação do pool de “stem cells” \ As células tronco tem capacidade de auto-renovação e diferenciação.
- Manutenção do “status quo”

2. **Resposta a agressões**

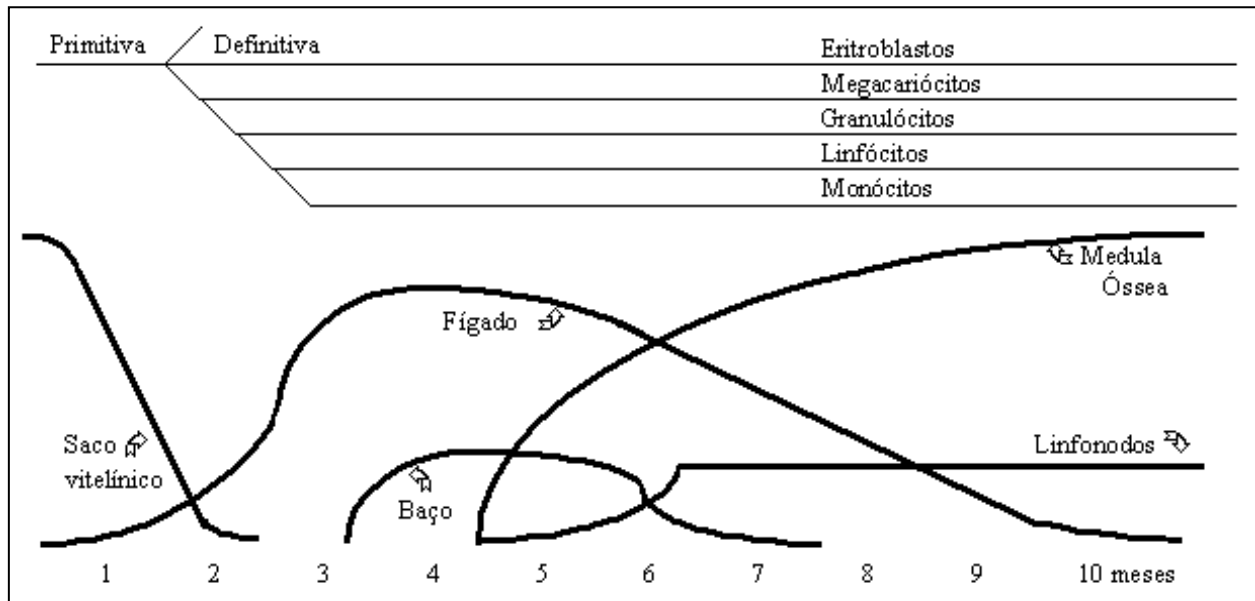
- Sangramento \ A eritropoese pode aumentar em até sete vezes para tentar controlar a hipóxia.
- Anemia
- Infecção

3. **Ação em locais distantes**

Tabela 2 - Histórico da hematopoese

1924 - Maximov propôs a existência de uma única célula progenitora;
1938 - Downey hipotetizou uma célula pluripotente;
1961 - Till e MaCulloch demonstraram a hipótese de Downey “in vivo” através da implantação de medula óssea em ratos previamente irradiados;
1965 - Sminowitch demonstrou a auto-renovação das “stem-cells”;
1966 - Bradley e Metcaef observaram “in vitro” uma proteína estimuladora do crescimento;
1968 - Wolf e Trentin realizaram estudos sobre o microambiente da medula óssea;
1976 - Dexter e cols também realizaram estudos sobre o microambiente da MO

Figura 2 - Estágios da hematopoese no embrião e no feto



No embrião, a hematopoese é realizada pelo saco vitelínico (período mesoblástico). No feto, ela ocorre no fígado e no baço inicialmente (período hepático) e, a partir dos 4 meses de vida intra-uterina, na medula óssea e nos linfonodos (período mielóide).

Quando o indivíduo nasce, porém, o principal local de produção das células sanguíneas é a MO. Apesar disso, também existem outros locais em que ocorre hematopoese como o timo, principalmente de linfócitos, o fígado, o baço, os linfonodos e MALT.

### Tecido hematopoético

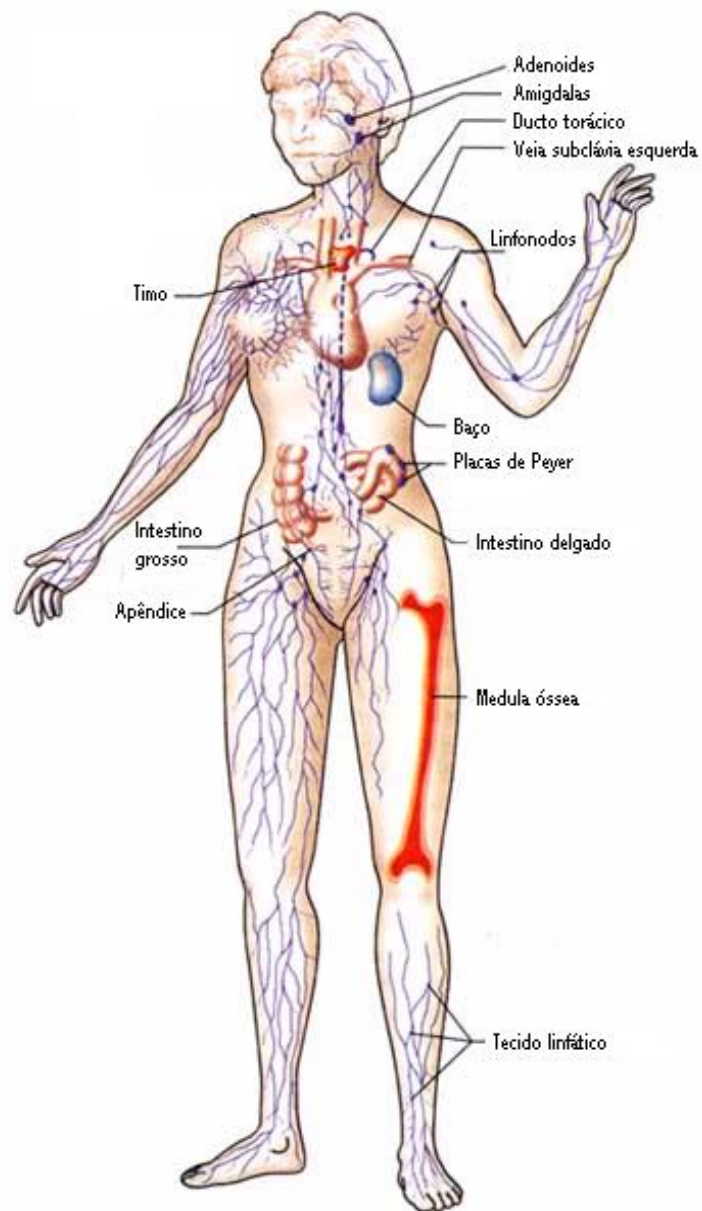
Depois da medula óssea, que é o local onde se encontra o maior número de “stem cells”, o segundo responsável pela hematopoese, principalmente de linfócitos, é o timo. Por isso eles são chamados de tecidos centrais ou primários.

Ainda, na linhagem linfóide, todos os linfócitos T devem sofrer maturação no timo antes de dirigirem-se para os tecidos secundários.

Semelhantemente, o baço também entra na fase de maturação final de algumas células como os basófilos e os eosinófilos. Ele também tem a função de filtração das células sanguíneas com reparação e/ou destruição das células anormais que não foram reparadas na medula óssea e passaram para o sangue periférico.

Além disso, o baço torna os linfócitos imunocompetentes através de uma série de antígenos nele encontrados e, ainda, age como um depósito de plaquetas.

Finalmente, os linfonodos e MALT, que são agregados de linfócitos com atividade imunológica, atuam como filtros impedindo a disseminação antigênica pela circulação.



**Figura 3 - Tecido linfóide do corpo humano**

## Medula óssea

Nas crianças, a medula óssea está mais distribuída nos ossos longos enquanto que, nos adultos, ela encontra-se em:

■ Ossos da pelve	34 %
■ Vértébras	18 %
■ Crânio e mandíbula	13 %
■ Esterno e costelas	10 %
■ Úmero, escápula e clavículas	8 %
■ Fêmur	4 %

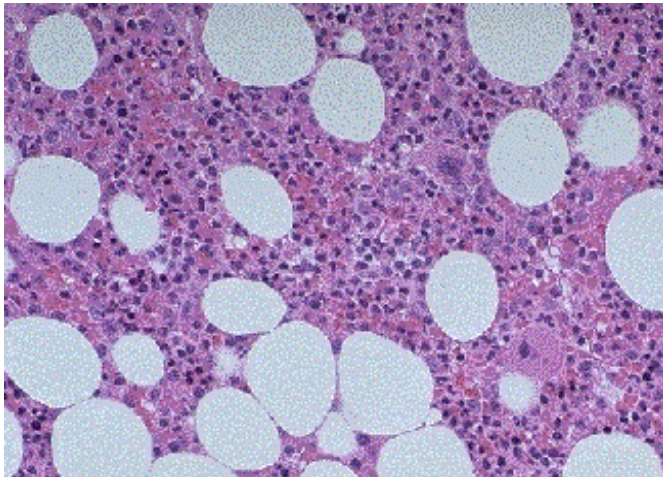


Figura 3 - Esta é a aparência de uma medula óssea normal em grande aumento. Observe a presença de megacariócitos, ilhas de eritrócitos e precursores de granulócitos. Esta medula foi retirada da espinha ilíaca póstero-superior de uma pessoa de meia idade e, portanto, é cerca de 50% celular, com esteatócitos adjuntos aos elementos medulares.

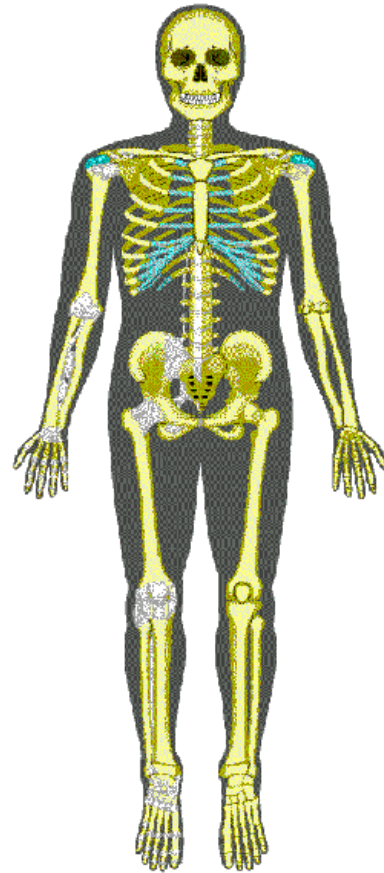


Figura 4 - Esqueleto humano

Ela apresenta dois compartimentos, um vascular e um hematopoético.

Microscopicamente, observam-se sinusóides venosos perto dos quais se encontra o tecido hematopoético. Cada sinusóide venoso tem uma única camada de células endoteliais pelas quais passam as células produzidas para o sangue. O controle mecânico da saída dessas células para os sinusóides venosos se faz pelas células adventícias reticulares, que sustentam as células endoteliais.

Ao conjunto de células da medula óssea que não faz parte do tecido hematopoético dá-se o nome de microambiente. Dele, fazem parte:

### ■ Compartimento vascular e estroma

São as células que tem a função de nutrir as outras.

### ■ Células adventícias reticulares

Sustentam o endotélio vascular e controlam a saída de células hemáticas.

### ■ Adipócitos

Responsáveis pelo armazenamento de nutrientes, pela ocupação de espaço e pela produção de alguns dos fatores de crescimento hematopoéticos.

### ■ Macrófagos

São as células mais importantes do microambiente da medula óssea. Fazem a fagocitose das células anormais, têm função de célula apresentadora de antígenos (CAA) e também produzem alguns dos fatores de crescimento.

### ■ Células interdigitantes

Têm função de CAA.

Desta forma, dentro desse microambiente, nós podemos observar que há uma constante e complexa interação célula/célula, célula/matriz e célula/fatores de crescimento.

### Fatores de crescimento

Os fatores de crescimento, até agora são em número de 19 e o interessante é que esses fatores não agem sobre um grupo específico de células mas sim sobre várias linhagens hematopoéticas. Além disso, eles tem atividades concordantes e sinergistas.

Os fatores de crescimento hematopoéticos agem através da sua ligação com receptores específicos presentes na superfície das células alvo. A expressão de um receptor específico ou uma combinação de receptores na superfície celular pode determinar a via terminal de diferenciação desta célula.

O primeiro fator descoberto foi a eritropoetina (EPO), que é produzida nos rins, principalmente, e em menor intensidade no fígado.

Ela atua na unidade formadora de eritrócitos dos tecidos hematopoéticos quando há um estímulo como a hipóxia, por exemplo, estimulando a proliferação e a diferenciação celular.

Isso resulta em um aumento na capacidade de transporte de oxigênio pelo sangue, que alivia a hipóxia e produz um feed-back negativo na sua produção.

Nos pacientes com função renal normal, os níveis de eritropoetina sérica são inversamente proporcionais à concentração de hemoglobina.

Hoje em dia já se consegue produzir a EPO laboratorialmente para utilização no tratamento de algumas doenças como na anemia por insuficiência renal crônica.

Os fatores de crescimento mielóides agem conjuntamente para estimular a proliferação e diferenciação dos granulócitos e dos macrófagos. Eles também agem, em menor intensidade, estimulando a formação de plaquetas e a eritropoese.

Seu uso pode diminuir a incidência de infecção em pacientes recebendo terapia mielossupressora no tratamento do câncer, assim como em pacientes com neutropenia congênita, mielodisplasias, AIDS, infiltração da medula óssea, etc.



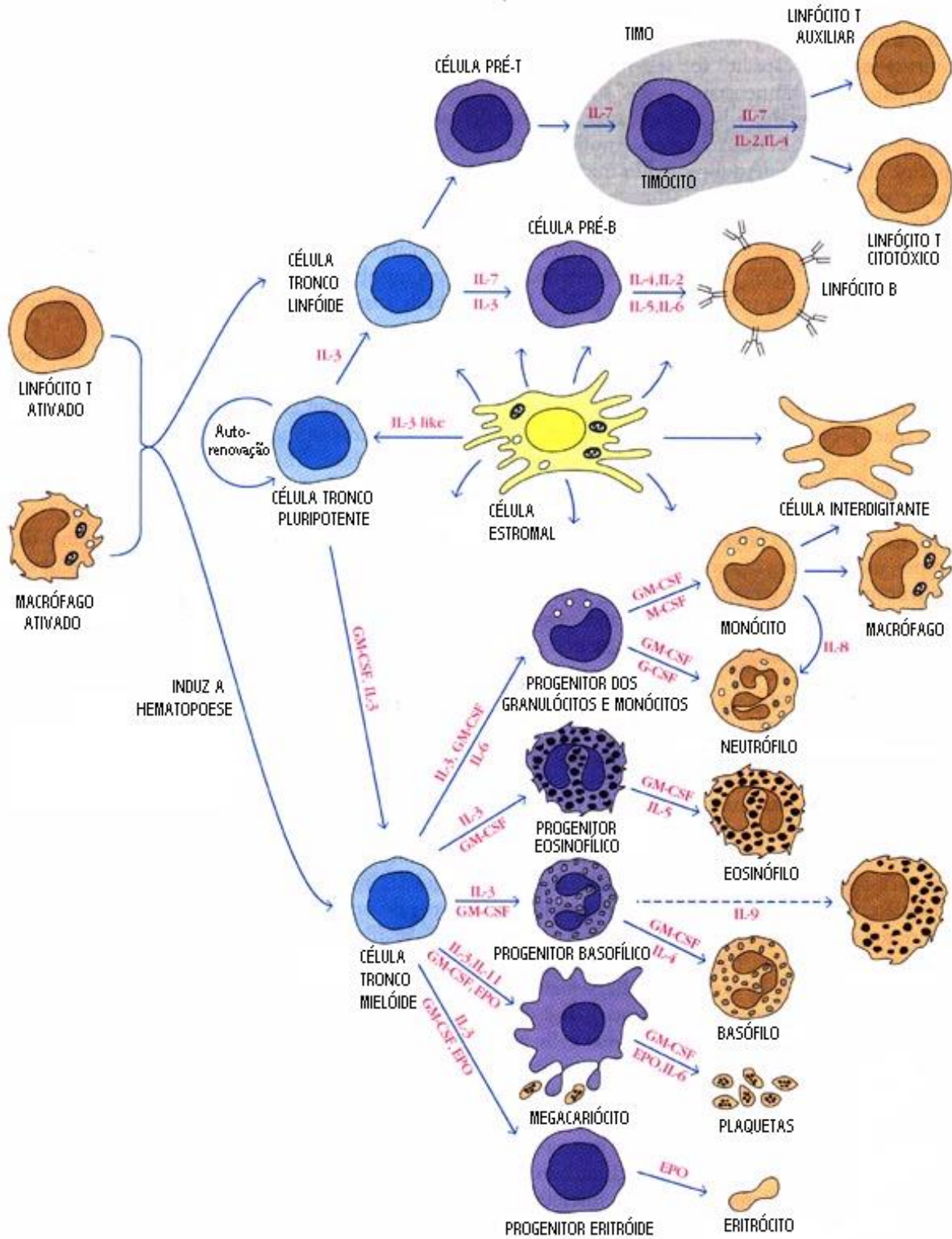
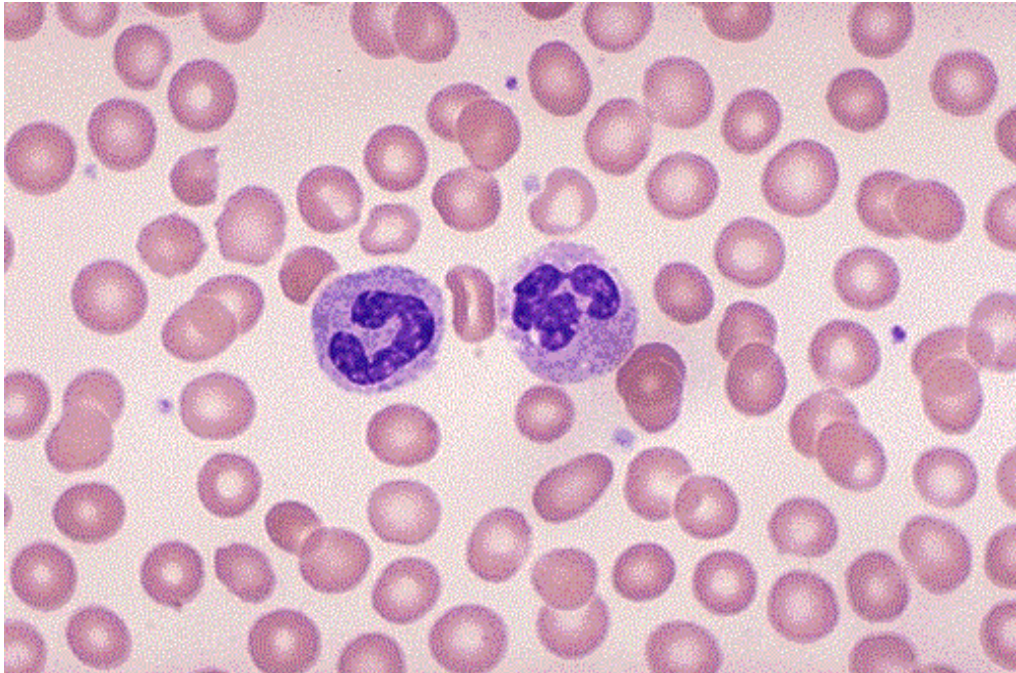


Figura 3 - Hematopoese

Eritropoese

Pró-eritroblasto<sup>TM</sup> Eritroblasto basófilo<sup>TM</sup> Eritroblasto policromático<sup>TM</sup>  
 Eritroblasto ortocromático<sup>TM</sup> **Reticulócito<sup>TM</sup>** **Hemácia**



**Figura 7 - As hemácias normais tem um halo central de aproximadamente 1/3 do seu tamanho. Os eritrócitos demonstram mínimas variações quanto ao seu tamanho (anisocitose) e sua forma (poiquilocitose). Algumas poucas plaquetas coradas de azul podem ser observadas. No meio do campo estão um bastonete (a esquerda) e um neutrófilo segmentado (a direita).**

O eritrócito é uma das células formadas a partir da célula tronco pluripotente encontrada nos tecidos hematopoéticos.

A célula precursora do eritrócito mais primitiva é a BFU<sub>e</sub>, que é responsiva às altas doses de eritropoetina e a outros fatores de crescimento que agem sinergicamente.

A CFU<sub>e</sub>, uma célula progenitora mais madura, é mais sensível a eritropoetina.

A eritropoetina, como já foi dito, age em receptores específicos da superfície celular dos precursores eritróides, fazendo-os se diferenciarem em pro-eritroblastos, a célula eritróide mais primitiva que pode ser diferenciada ao exame da medula óssea.

Os pró-eritroblastos são células grandes, com bastante citoplasma e um núcleo volumoso.

A seguir, o núcleo vai diminuindo cada vez mais e sua cromatina se condensa até que ocorre picnose e o citoplasma vai produzindo uma quantidade crescente de hemoglobina.

Finalmente, o núcleo picnótico é removido do eritroblasto ortocromático e transforma-se em reticulócito, que ainda permanece na medula óssea por cerca de 3 dias.

O reticulócito é, então, liberado para a circulação sanguínea, onde ele permanece por mais 24 horas antes de perder suas mitocôndrias e ribossomos para assumir a aparência morfológica de uma hemácia madura.

A hemácia não tem núcleo porque ela deve ser maleável o suficiente para poder passar pelos mais finos capilares.

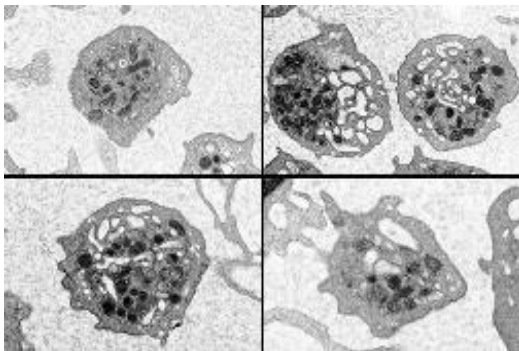
A medula óssea normal é capaz de aumentar sua eritropoese em cerca de 3 a 7 vezes sua taxa normal para compensar algumas formas de anemias.

Para isso, a medula que a medula óssea se expande, seus adipócitos são substituídos por células eritróides, e a medula previamente amarela transforma-se em uma medula ativa ou vermelha.



Figura 8 - Eritropoese

### Formação de plaquetas



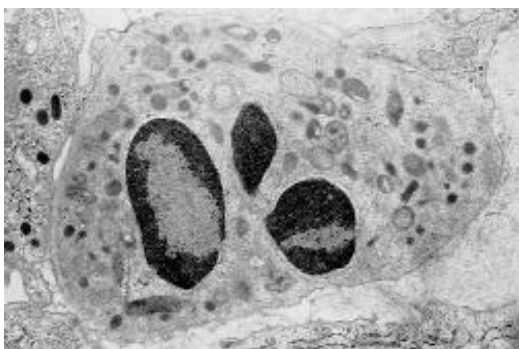
As plaquetas originam-se a partir da fragmentação dos megacariócitos, que são células imensas produzidas na medula óssea através de vários ciclos de duplicação cromossômica sem divisão citoplasmática.

Depois de deixarem a medula óssea, cerca de  $\frac{1}{3}$  das plaquetas é seqüestrada pelo baço, enquanto os outros  $\frac{2}{3}$  circulam por cerca de 7 a 10 dias.

Figura 9 - Microscopia eletrônica de plaquetas normais

### Formação de granulócitos

**Mieloblasto<sup>TM</sup> Pró-mielócito<sup>TM</sup> Mielócito<sup>TM</sup> Metamielócito<sup>TM</sup> Granulócitos**



- **Neutrófilos** - Segmentados e bastonetes;
- **Mieloblastos** - Indiferenciáveis. Não contém grânulos;
- **Pró-mielócitos** - Indiferenciáveis. Possuem poucos grânulos;
- **Mielócitos** - Já são diferenciados em cada linhagem e têm muitos grânulos.

Figura 10 - Microscopia eletrônica de um neutrófilo normal

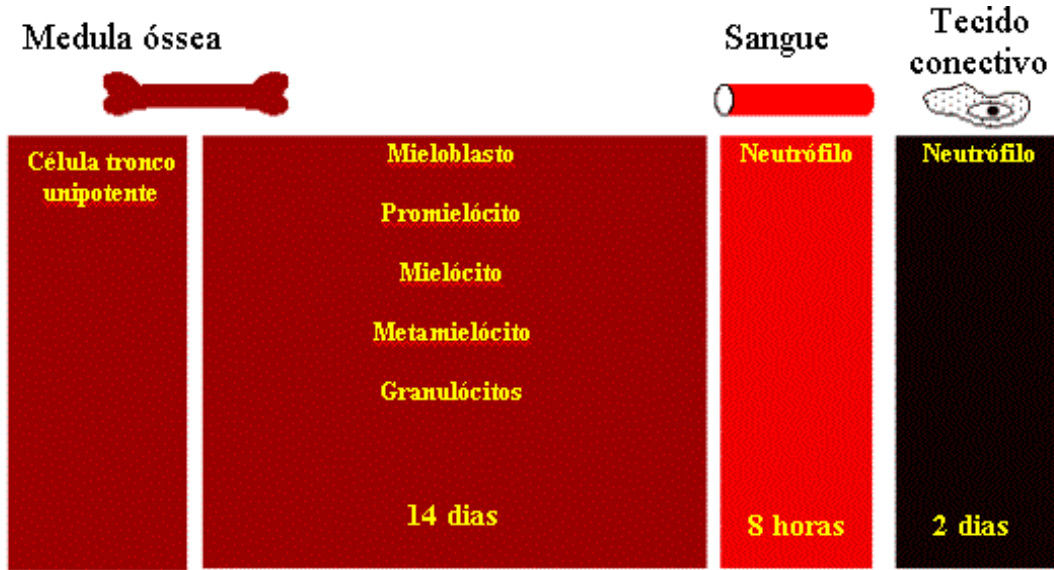


Figura 11 - Granulocitopese

## UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

## Hematologia

## Metabolismo do ferro e distúrbios relacionados

Tabela 1 - Distribuição do ferro no organismo

Ferro ligado ao heme		
Hemoglobina	57,6%	Transporta o oxigênio no sangue
Mioglobina	8,9%	Transporta o oxigênio nos músculos
Citocromos	0,4%	
Catalases	0,1%	
Ferro não ligado ao heme		
Ferritina e hemossiderina	33%	Têm função de armazenamento do ferro
Transferrina e siderofilina	0,1%	São responsáveis pelo transporte do ferro

Metabolismo

O ferro que nós ingerimos na dieta pode ser orgânico ou inorgânico.

O ferro orgânico, ingerido na dieta com carne, é aquele que está ligado ao grupamento heme; enquanto o ferro inorgânico é aquele adquirido na dieta com vegetais e cereais.

Os sais de ferro inorgânico existem em um de dois estados:

- Estado ferroso ( $\text{Fe}^{++}$ ) e
- Estado férrico ( $\text{Fe}^{+++}$ )

A maior parte da nossa dieta de ferro consiste em sais férricos, que formam complexos insolúveis que se precipitam ao pH fisiológico.

Sua absorção é auxiliada pela acidez gástrica, que mantém o ferro férrico em uma forma solúvel.

Desta forma, a formação de complexos solúveis de ferro é importante para manter o ferro intraluminal em uma forma absorvível.

A conservação é o aspecto característico do metabolismo do ferro.

O Fe derivado da degradação da hemoglobina junta-se ao reservatório orgânico e é reutilizado.

Desta forma, a perda de ferro pelas células descamativas da mucosa intestinal, do trato gênito-urinário ou da superfície epidérmica é mínima. Normalmente, o homem perde cerca de 1 mg/dia. A mulher jovem perde 2 mg/dia, enquanto a gestante chega a excretar 3,5 mg de ferro por dia.

Sua quantidade é regulada pela ingestão. Nossa dieta inclui cerca de 10 a 20 mg de ferro diariamente, sendo que apenas 5 a 10% desse total são absorvidos. Assim, a necessidade de Fe no homem normal e na mulher pós-menopausa é de 0,5 a 1 mg/dia. Nas mulheres jovens sua necessidade é de 1,5 mg/dia e, nas gestantes, a necessidade de ferro diária é de 2,5 mg.

Sob a forma de ferritina ou hemossiderina, o ferro em excesso é mantido em depósito em diversos órgãos como o fígado, o baço e a medula óssea.

A absorção do ferro consiste na parte mais importante do equilíbrio do metabolismo do Fe.

Ele é transportado ativamente pelo intestino delgado, e o duodeno é o principal sítio de absorção.

Quando ele está ligado ao grupamento heme (na forma ferrosa), ele é muito mais facilmente absorvido (cerca de 15 a 20%).

O Fe não ligado ao heme tem absorção menor (1 a 7%). Isso porque ele tem uma maior dificuldade em se transformar do estado férrico para o estado ferroso e, desta forma, acaba formando complexos insolúveis no intestino.

Por isso, o ferro orgânico é absorvido mais facilmente do que o ferro inorgânico.

A dieta com ácido ascórbico aumenta a absorção do ferro inorgânico. Semelhantemente, a presença de anemia, gravidez, hemocromatose idiopática, lesão hepática, etc., podem resultar em um aumento na absorção de ferro.

Existem outros mecanismos de regulação na absorção de ferro que são descritos a seguir:

- **Fe de estoque** \ Quanto maior o Fe em estoque, menor a sua absorção;
- **Eritropoese** \ É diretamente proporcional a absorção de Fe;
- **Valência de Fe livre** \ O Fe no estado ferroso é mais facilmente absorvido do que o no estado férrico;
- **Agentes redutores** \ Como o ácido ascórbico, cisteína, histidina, pH ácido, enzimas pancreáticas, etc. Facilitam a sua absorção;
- **Substâncias que formam complexos insolúveis** \ Como os folatos, fosfatos, fitatos, carbonatos, etc. Diminuem a sua absorção;
- **Capacidade de transporte da transferrina** \ Diretamente proporcional a absorção de Fe;
- **Dose de Fe no lúmen intestinal;**
- **Ferro ligado ou não ao grupamento heme.**

**Tabela 2 - Principais fatores que aumentam ou reduzem a absorção intestinal de ferro**

Absorção de ferro aumentada	Absorção de ferro diminuída
Anemias	Síndrome de malabsorção
Eritropoese aumentada	Estoques de ferro aumentados
Anorexia	Folatos e fitatos
Ácido ascórbico	Febre
Altas altitudes	

A absorção do ferro envolve pelo menos dois passos distintos:

1. Aporte do ferro do lúmen para as células intestinais;
2. Transferência do ferro para o plasma.

Na luz do intestino, existe uma transferrina denominada transferrina luminal que se liga ao Fe no estado férrico e o transporta para as células intestinais, onde ele é convertido em ferroso e, então, transportado para a corrente sanguínea.

Então, o ferro se acopla a transferrina, uma glicoproteína sérica que é capaz de se ligar a dois átomos de ferro e que tem a função de distribuir o ferro aos tecidos do organismo.

Para obter o ferro sérico, os precursores eritróides têm receptores específicos de membrana para o complexo ferro-transferrina, assim como o sincício trofoblasto da placenta.

Essa célula precursora faz a endocitose da transferrina para o citoplasma, onde o Fe passa para as mitocôndrias (80 a 90%) ou para a ferritina celular (10 a 20%). O pH ácido do citoplasma facilita a liberação do Fe.

Então, a apotransferrina, que é a transferrina sem os átomos de Fe, é liberada na circulação para refazer todo o ciclo novamente. Esse processo leva, em média, 15 a 20 minutos.

Na mitocôndria, o ferro se liga a protoporfirina IX formando o grupo heme, que posteriormente ligar-se-á a dois pares de globina, dando origem as hemoglobinas.

### Exames para a avaliação do Fe

- **Hemograma;**
- **Dosagem de Fe (Fe sérico)**
- **Dosagem de transferrina (capacidade total de ligação do Fe (CTLF))** \ Dosa proteínas com ou sem Fe;
  - CTLF - Fe \ Capacidade de transporte da transferrina;
- **Índice de saturação (IS)**
  - $IS = Fe / CTLF$ ;

Normalmente, 20 a 45% dos sítios receptores da transferrina estão preenchidos (IS = 0,2 a 0,4). Por sua vez, na anemia ferropriva, a transferrina está menos de 10% saturada, levando a um índice de saturação de 0,1.

Contudo, o índice de saturação deve ser analisado no contexto do quadro clínico do paciente porque em síndromes inflamatórias, neoplásicas e nas hepatopatias, tanto o ferro sérico quanto os níveis de transferrina estão diminuídos, levando a resultados falsos.

- **Protoporfirina eritrocitária livre (PEL)**

É a protoporfirina que se acumula nos eritrócitos quando não há ferro suficiente para convertê-la no grupamento heme.

Os níveis de PEL estão aumentados na anemia ferropriva e em outras condições que alteram o metabolismo porfirínico.

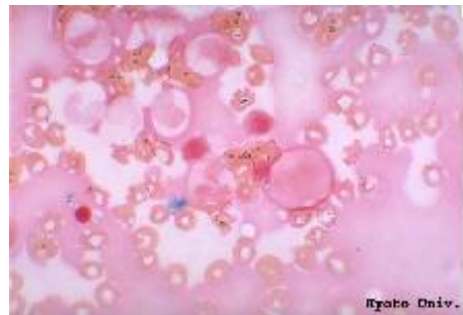
- **Dosagem dos receptores de transferrina**

\ É realizada através do CD71 mas não é realizada de rotina;

- **Dosagem de Fe medular** \ Através da coloração de Perls;

- **Dosagem de ferritina no sangue periférico**

\ A ferritina do sangue periférico é proporcional a



**Figura 1 - Depósitos de ferro medular corados pelo método de Perls**

quantidade de Fe na medula óssea. É importante saber isso para se evitar fazer o aspirado de MO

\ A ferritina sérica se altera nos processos inflamatórios, neoplásicos ou quando há lesão hepática e diminui quando há depleção de ferro.

**Tabela 2 - Valores normais de Ferro no adulto**

	HOMEM	MULHER
Fe sérico	58 - 188 µg/dL	42 - 181 µg/dL
CTLF	220 - 435 µg/dL	215 - 431 µg/dL
IS		0,18 - 0,55
PEL	até 74 µg/dL	até 96 µg/dL
RT+		5,4 - 8,3 ng/mL
Ferritina sérica	10 - 580 ng/mL	10 - 400 ng/mL

### Distúrbios do metabolismo do Ferro

#### ■ **Anemia ferropriva** \ Anemia hipocrômica e microcítica

A anemia ferropriva é a mais comum das anemias no Brasil e ocorre quando a taxa de perda ou utilização do elemento excede a sua taxa de absorção

##### • Grupos de risco

- ◆ 6 meses a 2 anos \ Quando a criança para de mamar e precisa tirar Fe da alimentação;
  - \ A criança apresenta-se irritadiça, e com déficit de aprendizagem;
- ◆ Adolescentes;
- ◆ Gestantes.

##### • Incidência

- ◆ Mulheres jovens \ 15 a 30%

A perda sangüínea menstrual dobra o requerimento diário de ferro.

- ◆ Gestantes \ 60%

Uma gravidez a termo causa uma perda de 900 mg de Fe da mãe para o feto, para a placenta e para as hemorragias gestacionais.

A absorção gastrointestinal aumentada compensa parcialmente essas perdas, mas na ausência de Fe, os estoques maternos são totalmente depletados para manter as necessidades do feto.

Por isso, é recomendado um tratamento profilático com sais de ferro para as gestantes, com o objetivo de evitar a anemia ferropriva.

- ◆ Homens \ 3%

Deve-se tomar cuidado no diagnóstico de anemia ferropriva em homens.

O trato gastrointestinal é o responsável pela maior parte das perdas patológicas de ferro causadoras de anemia ferropriva.



Esse processo é frequentemente insidioso e suas causas mais comuns são:

- Gastrite
- Hemorróida
- Angiodisplasia de cólon
- Adenocarcinoma de cólon
- Infecções parasitárias \ Principalmente a ancilostomíase
- AAS
- Idiopática \ 15%

Perdas sangüíneas de outras fontes raramente produzem anemia ferropriva.

- Patogênese
  - ◆ Absorção diminuída
    - Gastrectomia parcial ou total
    - Acloridria
    - Dieta pobre em ferro
    - Diarréia crônica
    - Malabsorção intestinal
  - ◆ Perda de ferro maior que a absorção,
  - ◆ Requerimento fisiológico de Fe maior que a absorção e o ferro em depósito juntos;
- Clínica
  - ◆ Sudorese,
  - ◆ Astenia,
  - ◆ Palpitações,
  - ◆ Hipotensão,
  - ◆ Síncopes,
  - ◆ Pica \ Compulsão de ingerir substâncias estranhas tais como gelo (pagofagia) e terra (geofagia), que ao contrário do que parece, podem se ligar ao ferro gastrointestinal e piorar a deficiência,
  - ◆ Língua despapilada \ Atrofia de papila com língua lisa, brilhante e pálida,
  - ◆ Coiloníquia \ Unha em forma de colher,
  - ◆ Menorragia,
  - ◆ Atrofia gástrica \ A menorragia e a atrofia gástrica podem ser tanto uma consequência da anemia ferropriva quanto uma causa.
- Exames laboratoriais
  - ◆ Ferritina ↓ \ A depleção dos estoques de ferro é o primeiro fenômeno que ocorre,
  - ◆ Fe medular ↓,
  - ◆ CTF ↑ \ O nível de saturação mínimo da transferrina para manter a eritropoese é de 15%
  - ◆ PEL ↑,
  - ◆ VCM ↓,
  - ◆ CHCM ↓,

- ◆ Hb ↓,
- ◆ VG ↓,
- ◆ Reticulócitos N ou ↓,
- ◆ Leucócitos N,
- ◆ Plaquetas N ou ↑.

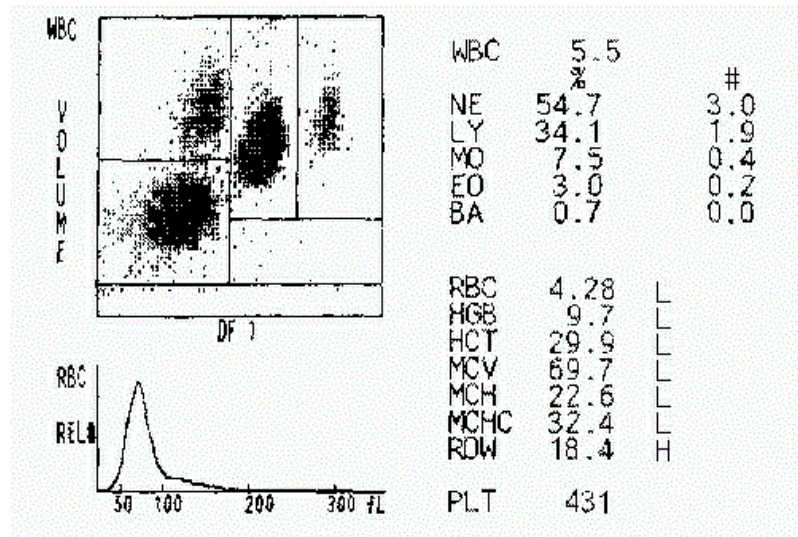


Figura 2 - Este é o hemograma de uma pessoa com anemia ferropriva. Observe que a hemoglobina (HGB) está baixa. A microcitose é indicada pelo MCV (volume corpuscular médio) e a hipocromia correlaciona-se com a baixa MCH (hemoglobina corpuscular média).

- Diagnóstico diferencial

Em um paciente com anemia hipocrômica e microcítica, as maiores possibilidades diagnósticas, além da anemia ferropriva, são:

- ◆ Talassemia;
- ◆ Anemia por doença crônica e
- ◆ Anemia sideroblástica.

Contudo, na talassemia, a microcitose é muito mais marcante do que a hipocromia e a concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) é geralmente normal.

Além disso, a talassemia apresenta células em alvo e ponteadas basofílicas mais frequentemente do que a anemia ferropriva.

A hemoglobina-A2 encontra-se elevada na talassemia beta, mas quando um paciente com talassemia desenvolve anemia ferropriva, a quantidade de hemoglobina-A2 pode diminuir a níveis normais.

O ferro sérico encontra-se normal ou elevado nas talassemias e diminuído tanto na anemia ferropriva quanto na anemia por doença crônica.

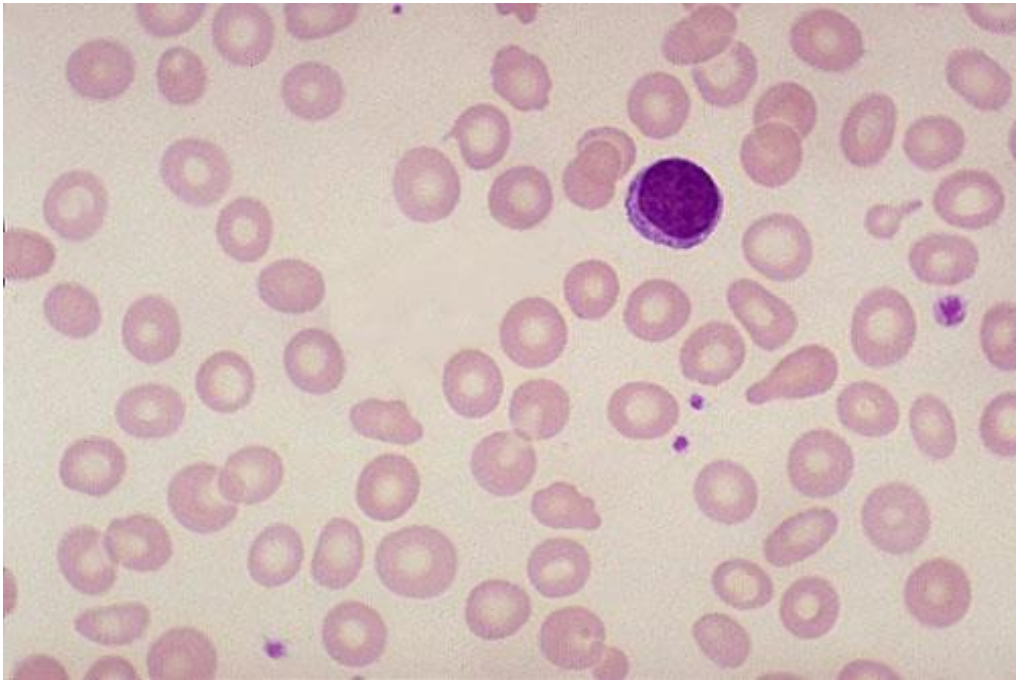
O que diferencia estas duas patologias é o nível de ferritina sérica, que está elevado na anemia de doença crônica.

Diversos testes laboratoriais são úteis para caracterizar esses diferentes tipos de anemia hipocrômica e microcítica.

**Tabela 3 - Diagnósticos diferenciais de anemia hipocrômica e microcítica**

DOENÇAS	FE	CTLF	IS	PEL	FER	HbA <sub>2</sub>	MO
Anemia ferropriva	↓	↑ ou N	↓	↑	↓	↓	↓Fe ↓Sb
Anemia das doenças crônicas	↓ ou N	N	↓ ou N	↑	↑	N	↑Fe ↓Sb
Talassemias	N	N	N	N	N	↑	NFe NSb
Anemia sideroblástica	↑	N	↑	↓ ou N	↑	↓	↑Fe ↑Sb

- Tratamento ( Deve-se tratar sempre a causa, não só a anemia.



**Figura 3 - A causa mais comum de anemia hipocrômica e microcítica é a deficiência de ferro. As pessoas de maior risco são as crianças e as mulheres no período reprodutivo, devido a perda sangüínea menstrual e a gestação. Observe a presença de células com formas bizarras, chamadas poiquilócitos. A membrana dessas células deficientes é firme e elas têm uma sobrevida diminuída na circulação.**

### ■ Hemocromatose

A hemocromatose é uma doença do metabolismo do ferro em que uma elevação inapropriada da sua absorção intestinal leva a deposição de quantidades excessivas do elemento nas células teciduais, resultando numa alteração funcional dos órgãos envolvidos, principalmente o fígado, pâncreas, coração e hipófise.

Assim, a hemocromatose indica presença de uma sobrecarga de ferro progressiva, que leva a fibrose e a insuficiência de múltiplos órgãos, resultando em:

- Cirrose;
- Diabetes mellitus;
- Artrite;
- Cardiomiopatia;
- Hipogonadismo hipogonadotrófico;

- Outros.

Quanto a sua classificação, a hemocromatose pode ser dividida em:

1. Hemocromatose hereditária
2. Hemocromatose adquirida

A hemocromatose hereditária é uma das desordens autossômicas recessivas mais comuns que existe, sendo cerca de 5 a 10 vezes mais frequentes nos homens. Os primeiros sintomas geralmente aparecem entre os 40 e os 60 anos de idade.

Patogenicamente, a absorção intestinal de ferro na hemocromatose hereditária está aumentada (4 mg/dia ou mais), levando a um acúmulo progressivo de ferro com elevação do ferro plasmático, saturação das transferrinas e aumento dos níveis de ferritina sérica.

Esse excesso de ferro é depositado principalmente nas células parenquimatosas do fígado, do pâncreas e do coração, onde o nível de ferro pode aumentar de 5 a 100 vezes.

A sobrecarga de ferro na hemocromatose adquirida ocorre em associação com desordens crônicas da eritropoese, principalmente aquelas com defeitos na síntese de hemoglobina ou com eritropoese ineficaz, tais como a talassemia e a anemia sideroblástica.

Isso porque além da absorção do ferro estar aumentada nessas patologias, elas são frequentemente tratadas com transfusões sanguíneas repetidas.

Clinicamente, o fígado geralmente é o primeiro órgão a ser afetado, apresentando hepatomegalia em 95% dos pacientes.

Metade desses pacientes, contudo, não apresentam alterações nos seus testes de função hepática.

Nos pacientes que desenvolvem cirrose, a evolução para um carcinoma hepatocelular primário ocorre em 30% dos casos. Essa incidência aumenta com a idade e é a causa mais comum de morte nos pacientes tratados.

A esplenomegalia ocorre em aproximadamente metade dos pacientes sintomáticos.

Mudanças na coloração da pele, com aumento da pigmentação, ocorrem em mais de 90% dos pacientes sintomáticos e resultam do aumento da quantidade de melanina nas células da camada basal da epiderme.

Essa pigmentação geralmente é difusa e generalizada, mas pode ser mais severa na face, pescoço, dorso das mãos, genitais, cicatrizes, etc.

Diabetes mellitus ocorre em cerca de 65% dos pacientes e tem maior predisposição naqueles que apresentam história familiar de diabetes, indicando tanto uma etiologia genética quanto uma ação direta do ferro sobre o pâncreas.

Artropatia desenvolve-se em 24 a 50% dos pacientes, principalmente após os 50 anos de idade. As articulações da mão são geralmente as primeiras acometidas, o que ajuda no diagnóstico diferencial com as condrocalcinoses idiopáticas.

O envolvimento cardíaco é uma manifestação presente em cerca de 15% dos pacientes, que se apresentam com insuficiência cardíaca congestiva e arritmias.

O hipogonadismo é freqüente em ambos os sexos e se manifesta com perda da libido, impotência, amenorréia, atrofia testicular, perda de pêlos, etc.

Terapeuticamente, a hemocromatose hereditária envolve a retirada do ferro em excesso através de flebotomias e o tratamento suportivo dos órgãos danificados.

Agentes quelantes como o desferrioxamine também podem remover o ferro do organismo, mas a flebotomia é um procedimento mais acessível, mais conveniente e mais seguro para a maioria dos pacientes.

Contudo, esses agentes são indicados quando a anemia ou a hipoproteïnemia é severa o suficiente para proscrever a flebotomia.

Os procedimentos com relação a insuficiência hepática, a insuficiência cardíaca e a diabetes mellitus quase não diferem dos métodos convencionais dessas patologias.

A perda do libido e as mudanças das características sexuais secundárias são parcialmente revertidas pela administração de testosterona ou pela terapia com gonadotrofinas.

### Reposição terapêutica de ferro

As principais vias de administração de Fe são:

■ **Via oral** \ Comprimidos, solução, drágeas, gotas, cápsulas, etc.,

\ Deve ser sempre feita em jejum, porque o ferro é melhor absorvido entre as refeições;

■ **Via parenteral** \ Intramuscular, endovenoso, etc.

Quanto a absorção do ferro a nível gastrointestinal, nós podemos ter adjuvantes e concorrentes como, por exemplo:

■ **Alcalinizantes** - Fosfatos e fitatos \ Reduzem a absorção tanto do ferro da dieta como do Fe terapêutico;

■ **Antibióticos** \ Agem como quelantes, podendo causar precipitação e redução na absorção do Fe;

■ **Vitamina C** \ Aumenta a absorção de Fe em até 30%, porém, aumenta também os efeitos colaterais.

Ao ferro administrado terapêuticamente, nós podemos dar o nome de ferro medicinal, que pode ser encontrado nas seguintes formas:

■ **Sulfato ferroso** - 20% de Fe \ Mais comum;

■ **Fumarato ferroso** - 33% de Fe;

■ **Gluconato ferroso** - 12% de Fe;

■ **Succinato ferroso** - 35% de Fe \ Mais caro.

A dose diária de Fe normalmente administrada na deficiência grave de Fe é de:

■ **Adultos** - 200 mg/dia (3 doses de 65 mg);

■ **Crianças entre 15 e 30 Kg** - 100 mg/dia (3 doses de 35 mg);

■ **Crianças menores** - 5 mg/Kg/dia.

A avaliação da terapia com ferro oral deve ser feita dentro de um mês de terapia, observando-se reticulocitose e aumento na taxa de hemoglobina em cerca de 0,2 gramas ao dia.

Assim, após 3 ou 4 semanas, deve haver um aumento de 20 gramas por litro de Hb (ou 2 g/dl).

A reticulocitose inicia três ou quatro dias após o início da reposição terapêutica de ferro, com um pico em cerca de 10 dias.

Se houver resposta, continua-se com o tratamento até a reposição dos níveis normais no sangue (2 ou 3 meses) e dos estoques (6 meses).

Se não houver resposta, deve-se avaliar:

- **Diagnóstico correto;**
- **Cooperação do paciente;**
- **Presença de inflamação crônica;**
- **Supressão medular;**
- **Perda de ferro maior do que a taxa de reposição;**
- **Capacidade de absorção do Fe.**

Os efeitos colaterais ocorrem em 25% dos pacientes que recebem 200 mg/dia de Fe. Os mais frequentes são:

- **Ânsias;**
- **Asia;**
- **Desconforto gástrico;**
- **Constipação e**
- **Diarréia.**

Quando há intoxicação por Fe oral, são relatados os seguintes sintomas:

- **Dor abdominal;**
- **Cianose;**
- **Vômito;**
- **Sonolência;**
- **Fraqueza;**
- **Hiperventilação;**
- **Choque cardiovascular e**
- **Outros.**

Uma dosagem de 1 a 2 gramas, na criança, pode ser fatal.

Na suspeita de intoxicação, deve-se fazer uma radiografia gástrica, porque as pílulas são radiopacas; e deve-se também avaliar a concentração plasmática de ferro.

Seu tratamento se faz através da injeção intramuscular de Desferal®, que é um quelante de Fe; e da manutenção do vômito do paciente. Ou seja, está contra-indicada a utilização de anti-heméticos.

A administração parenteral de Fe deve ser evitada ao máximo. Ela só é realizada frente a algumas indicações:

- **Síndrome da malabsorção;**
- **Nutrição parenteral;**
- **Inflamação intestinal e**
- **Elevada intolerância via oral.**

Na administração endovenosa, cerca de 20% dos pacientes apresentam artralguas, calafrios e febre, que são dose-dependentes e podem perdurar vários dias após a infusão.

Contudo, deve-se interromper o tratamento se houver entorpecimento perioral, parestesia ou dor lombar ou torácica.

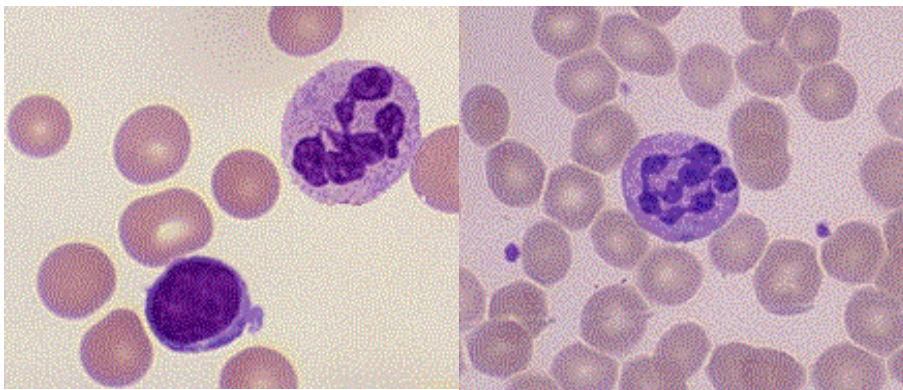
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
Hematologia  
**Anemias megaloblásticas**

Considerações gerais

As anemias megaloblásticas são um grupo especial de anemias que derivam de defeitos na síntese do DNA de algumas células, principalmente por deficiência de ácido fólico e/ou de vitamina B<sub>12</sub>.

As células mais afetadas são aquelas que têm uma rápida renovação, principalmente as células do sistema hematopoético e as células do trato gastrointestinal.

Os megaloblastos são células que apresentam amadurecimento do citoplasma normal, apesar da replicação celular ser lenta, mas que, na sua evolução, permanecem com o seu núcleo imaturo, dando origem a células enormes. Assim, desenvolve-se um assincronismo entre o desenvolvimento citoplasmático e o desenvolvimento nuclear.



**Figura 1 -** A esquerda, nós podemos observar um neutrófilo hipersegmentado que se encontra acompanhado por macro-ovalócitos num caso de anemia megaloblástica. Compare o tamanho dos eritrócitos com o linfócito localizado inferiormente a esquerda. Na figura a direita, nós observamos outro neutrófilo hipersegmentado que pode estar presente nas anemias megaloblásticas e que apresenta 8 lobos ao invés dos usuais 3 ou 4. O tamanho dos eritrócitos também está aumentado (macrocitose), o que é difícil de se observar no esfregaço sanguíneo. Tais anemias podem ocorrer devido a deficiência de vitamina B<sub>12</sub> ou folatos.

A anemia megaloblástica pode acometer, além dos eritrócitos, os granulócitos e os neutrófilos, que também se tornam células gigantes com o núcleo em ferradura ou polinodulados. Também há trombocitopenia.

Assim, são caracterizadas como prováveis anemias megaloblásticas aquelas que apresentam um VCM superior a 110 fentolitros, enquanto que as

anemias com um VCM entre 100 e 109 fentolitros sugerem a presença de anemia megaloblástica.

Fisiologia

■ **Ácido fólico**

O ácido fólico é um ácido pteroilmonoglutâmico cuja síntese é realizada por plantas e bactérias. Sua fonte, na dieta, provém de frutas e vegetais.

Para o homem, a dose diária mínima necessária é de 50 microgramas, sendo sua demanda aumentada em períodos como a gestação e o crescimento.



Sua absorção é intestinal e, para a sua utilização intracelular, é necessária a presença de vitamina B<sub>12</sub>.

A reserva total de ácido fólico no organismo é de 5 a 20 miligramas (50% no fígado). Desta forma, a dieta deficiente ou a pouca absorção intestinal de ácido fólico leva a uma deficiência em poucos meses.

### ■ Vitamina B<sub>12</sub>

Por sua vez, a vitamina B<sub>12</sub> (cobalamina ou cianocobalamina) é um composto organometálico que tem seu fornecimento através da ingestão de carnes.

Sua dose diária mínima é de 2,5 microgramas.

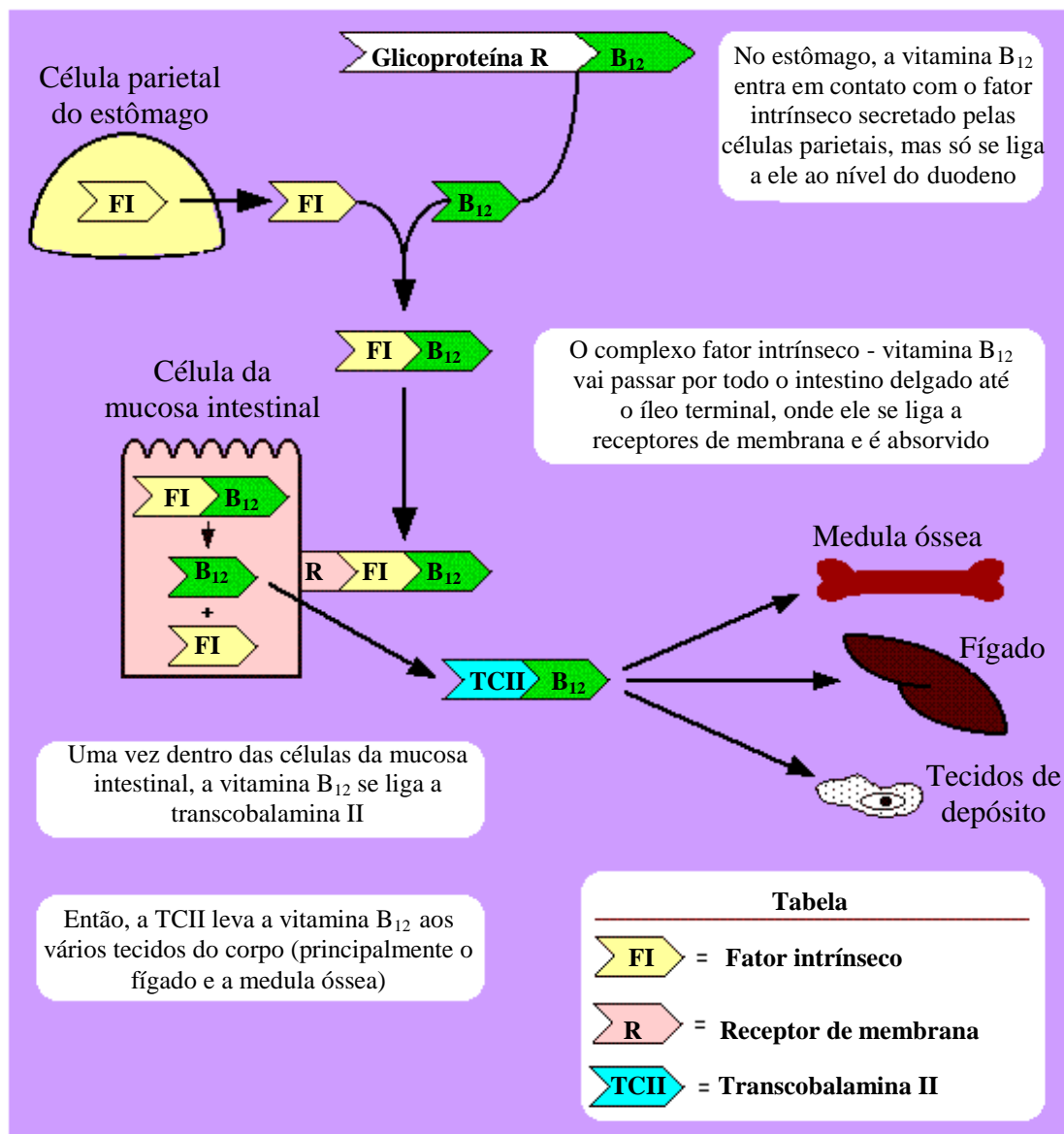


Figura 2 - Esquema de absorção da vitamina B<sub>12</sub>

Quando se ingere vitamina B<sub>12</sub>, ela se liga a glicoproteína R, presente na saliva, já ao nível da orofaringe. No estômago, a vitamina B<sub>12</sub> entra em contato com o fator intrínseco (FI), uma glicoproteína produzida pelas células parietais do estômago e que está vinculada a secreção gástrica.

Contudo, somente no duodeno, onde o suco pancreático vai promover a lise do complexo entre a vitamina B<sub>12</sub> e a glicoproteína R, é que a cobalamina vai se ligar ao FI.

Nessa forma, ela vai passar por todo o intestino delgado até o íleo terminal, onde existem receptores para o fator intrínseco, ocorrendo a sua absorção.

Então, a vitamina B<sub>12</sub> se liga a transcobalamina II na corrente sangüínea e é captada pelo fígado, pela medula óssea e por outras células, enquanto o fator intrínseco vai ser eliminado pelas fezes juntamente com a descamação epitelial do intestino.

A reserva de vitamina B<sub>12</sub> no organismo é de 4mg, metade da qual se encontra armazenada no fígado.

Assim sendo, a má absorção dessa vitamina leva a sua deficiência em um período de 3 a 6 anos.

Apesar da transcobalamina II ser a receptora das cobalaminas recém-absorvidas, a maioria das cobalaminas circulantes está ligada a transcobalamina I. Esse paradoxo é explicado pelo fato de que a cobalamina ligada a transcobalamina II é rapidamente retirada do sangue, enquanto que a cobalamina ligada a transcobalamina I leva vários dias para ser captada.

### Bioquímica

Bioquimicamente, o ácido fólico está relacionado a formação das purinas, metionina e macromoléculas biológicas, enquanto que a cobalamina é um cofator essencial na conversão de homocisteína em metionina.

Quando essa reação não ocorre, o metabolismo dos folatos se desorganiza, e acredita-se que é esse desarranjo a base do defeito na síntese de DNA responsável pela maturação megaloblástica nos pacientes com deficiência de cobalamina.

Além disso, na deficiência de B<sub>12</sub>, aumenta-se a concentração de metilmalonil CoA e seu precursor propionil CoA. Como consequência, ocorre síntese de ácidos graxos não fisiológicos com número ímpar de carbono, que são incorporados nos lipídios neuronais.

Essa anormalidade bioquímica contribui para as complicações neurológicas da deficiência de cobalamina.

### Deficiência de cobalamina

Em geral, a deficiência de vitamina B<sub>12</sub> se dá pela malabsorção intestinal.

Clinicamente, ela vai apresentar diversos sintomas, principalmente no sangue, no trato gastrointestinal e no sistema nervoso.

#### ■ Sangue

- Anemia \ A anemia pode ser intensa (com um hematócrito de 15 a 20 ml/dl), mas, surpreendentemente, são bem toleradas pelos pacientes por terem uma evolução lenta;
- Leucopenia;
- Trombocitopenia.

### ■ Trato gastrointestinal

- Icterícia;
- Língua lisa e vermelha \ Também conhecida como língua carnososa;
- Glossalgia;
- Anorexia;
- Emagrecimento;
- Diarréia \ Decorrente da megaloblastose do epitélio do intestino delgado.

### ■ Sistema nervoso \ Acometem SNC e nervos periféricos; \ As manifestações neurológicas podem não sofrer remissão completa com tratamento. Em certas ocasiões, pode haver doença neurológica com hematócrito normal.

- Desmielinização  $\Leftarrow$  Degeneração axonal  $\Leftarrow$  Morte neuronal \ Irreversível;
- Tonturas;
- Parestesias;
- Distúrbios esfinterianos;
- Fraqueza;
- Ataxia;
- Romberg positivo;
- Babinski positivo;
- Perda da sensibilidade vibratória e de posição;
- Irritabilidade;
- Perda da memória;
- Demência e
- Psicose.

Dentre as causas mais importantes das deficiências de cobalamina nós temos:

### ■ Anemia perniciosa \ Acloridria resistente à histamina; Epidemiologicamente, a anemia perniciosa atinge igualmente os sexos e ocorre em geral acima dos 60 anos de idade, ocorrendo raramente abaixo dos 30. Existe, contudo, uma forma juvenil que acomete crianças abaixo dos 10 anos.

A incidência de anemia perniciosa está aumentada em pacientes com doenças imunológicas tais como a doença de Graves, tireoidite, vitiligo, etc.

O achado mais característico da anemia perniciosa do ponto-de-vista anatomopatológico é a ausência de secreção do fator intrínseco devido a atrofia gástrica.

Outros achados são secundários a deficiência de cobalamina e incluem megaloblastose do epitélio gástrico e intestinal.

Quanto a sua etiologia, os indivíduos com esta anemia apresentam anticorpos contra as células parietais do estômago em 90% dos casos e/ou contra o fator intrínseco (60%).

A destruição das células parietais na anemia perniciosa parece ser mediada pela fixação de complemento.

Terapeuticamente, os corticosteróides revertem a doença tanto do ponto-de-vista patológico quanto do ponto-de-vista clínico.

Contudo, esses sujeitos têm tendência a apresentar pólipos gástricos e apresentam duas vezes mais chances de desenvolverem câncer gástrico.

#### ■ Pós gastrectomia \ Decorrente da remoção da fonte de fator intrínseco

#### ■ Organismos intestinais

A deficiência de cobalamina pode decorrer da colonização do intestino por grande quantidade de bactérias que inibem competitivamente a ligação do fator intrínseco aos seus receptores e, desta forma, desviam a vitamina B<sub>12</sub> do hospedeiro.

Os principais fatores que predispõe esse supercrescimento bacteriano são:

- Lesões anatômicas
  - ◆ Estenoses
  - ◆ Divertículos
  - ◆ Alças cegas
- Pseudo-obstrução
  - ◆ Diabetes mellitus
  - ◆ Amiloidose
  - ◆ Esclerodermia

Quando ocorre intensa colonização do intestino por bactérias, pode ocorrer perturbação do metabolismo dos sais biliares, resultando em esteatorréia.

Terapeuticamente, pode-se obter resposta após a administração de antibióticos orais tais como a tetraciclina e a ampicilina.

Na escandinávia, pacientes que apresentam infecção pelo *Diphilobothrium latum* apresentam anemia megaloblástica porque esses vermes também competem com a cobalamina pelos seus receptores.

A cura da parasitose reverte esse quadro.

#### ■ Anormalidades ileais

Virtualmente, qualquer desordem que comprometa a capacidade de absorção do íleo terminal pode resultar em deficiência de cobalamina.

Suas principais causas são:

- Sprue tropical e não tropical;
- Enterite regional;
- Doença de Whipple \ Cursa com diarreia crônica e sintomas neurológicos;
- Tuberculose;
- Síndrome de Zollinger-Ellison \ Hipersecreção gástrica devido a um tumor secretor de gastrina;

- Pancreatite crônica \ Dificulta a lise entre o complexo vitamina B<sub>12</sub> e a glicoproteína R, no duodeno;
- Doença de Imerslund-Gräsbeck \ Apresenta deficiência seletiva de absorção da B<sub>12</sub> e proteinúria.

### Deficiência de ácido fólico

A deficiência de ácido fólico ocorre principalmente em decorrência da ingestão inadequada, mas também pode ocorrer devido a uma demanda aumentada e devido a malabsorção.

Sua sintomatologia gastrointestinal é a mais severa, e inclui:

- **Diarréia;**
- **Queilite angular;**
- **Glossite e**
- **Anemia**

As manifestações hematológicas da deficiência de ácido fólico são as mesmas da deficiência de cobalamina.

Não existem anormalidades neurológicas na deficiência de ácido fólico.

### Classificação

As anemias megaloblásticas podem ser classificadas conforme sua etiologia. Assim, nós temos:

#### **A - Anemias megaloblásticas adquiridas**

##### ■ **Deficiência de cobalamina**

- Ingestão inadequada \ Vegetarianos;
- Malabsorção
  - ◆ Produção inadequada de fator intrínseco
    - Anemia perniciosa
    - Gastrectomia
    - Ausência congênita de fator intrínseco
  - ◆ Patologias do íleo terminal
    - Sprue tropical e não tropical
    - Enterite regional
    - Ressecção intestinal
    - Neoplasias
    - Síndrome de Imerslund-Gräsbeck
  - ◆ Competição com a cobalamina
    - *Diphilobothrium latum*
    - Bactérias;

### ■ Deficiência de ácido fólico

- Ingesta inadequada
  - ◆ Alcoólatras
  - ◆ Desnutridos
- Demanda aumentada
  - ◆ Gravidez
  - ◆ Infância
  - ◆ Neoplasias
  - ◆ Hematopoesse aumentada
  - ◆ Hemodiálise
- Malabsorção
- Distúrbios do metabolismo
  - ◆ Deficiências enzimáticas raras
  - ◆ Álcool;

### ■ Drogas \ Principalmente aquelas que afetam na síntese de DNA ou que são antagonistas do ácido fólico;

- Inibidores da síntese de DNA \ São utilizados no tratamento de neoplasias;
  - ◆ Análogos da purina
    - 6-Tioguanina
    - 6-Mercaptopurina
    - Azatioprina
  - ◆ Análogos da pirimidina
    - 5-Fluorouracil
    - Citosina arabinosídeo
- Hidroxiuréia;
- Procarbazina.
- Antagonistas do ácido fólico
  - ◆ Methotrexato \ Inibe a dehidrofolato redutase e também é utilizado para o tratamento das neoplasias;
  - ◆ Pentamidina;
  - ◆ Trimetoprim;
  - ◆ Trianterene;
  - ◆ Pirimetamina.
- Óxido nítrico \ Destroi a cobalamina endógena;
- Outras \ Afetam a absorção de cobalamina no intestino
  - ◆ Hidantal;
  - ◆ Primidona \ Anticonvulsivante

## B - Anemias megaloblásticas congênitas

### ■ Síndrome de Lesh-Nyhan;

- **Acidúria orótica** \ É uma deficiência no metabolismo da pirimidina. Apresenta crescimento e desenvolvimento retardado e excreção aumentada de ácido orótico. Seu tratamento é a administração de ceridina;
- **Acidúria metilmalônica** \ Grave distúrbio metabólico de vitamina B<sub>12</sub>. É a forma megaloblástica da anemia sideroblástica. Seu tratamento é realizado com piridoxina (até 300 mg/dia);
- **Má absorção congênita de folato;**
- **Deficiência das enzimas metabolizadoras de folato;**
- **Anemia megaloblástica responsiva à tiamina + surdez + diabetes mellitus;**
- **Anemia diseritropoética congênita** \ É uma anemia leve ou moderada que apresenta uma evolução benigna;
- **Deficiência de transcobalamina II** \ Manifesta-se na lactação ou início da infância. Seu tratamento é a reposição parenteral de cianocobalamina.

### C - Anemias megaloblásticas agudas \ Melhoram com o tratamento

- **Óxido nítrico;**
- **Múltiplas transfusões;**
- **Diálise;**
- **Nutrição parenteral;**
- **Trimetoprim.**

**D - Anemias megaloblásticas refratárias** \ Não são responsivas a vitamina B<sub>12</sub>, folatos ou piridoxina.

\ Suas alterações limitam-se a série vermelha, sem precursores granulocíticos nem metamelanócitos gigantes.

\ Têm relação com as leucemias agudas.

- **Mielodisplasia** \ Síndrome pré-leucêmica;
- **Mielose eritrêmica** \ Precursores eritróides muito afetados;
- **Eritroleucemia**

### Diagnóstico

O diagnóstico das anemias megaloblásticas é feito basicamente pelo volume globular médio.

- Se  $> 100 \text{ fl}^{\text{TM}}$  Macrocitose
  - Anemia megaloblástica;
  - Hemólise;
  - Doenças hepáticas;
  - Alcoolismo;
  - Hipotireoidismo;
  - Anemia aplástica e
  - Anemia de Fanconi.

- Se  $> 110 \text{ fl}^{\text{TM}}$  Provável anemia megaloblástica

Laboratorialmente, o hemograma também vai nos mostrar:

- Anemia;
- Leucopenia e
- Trombocitopenia.

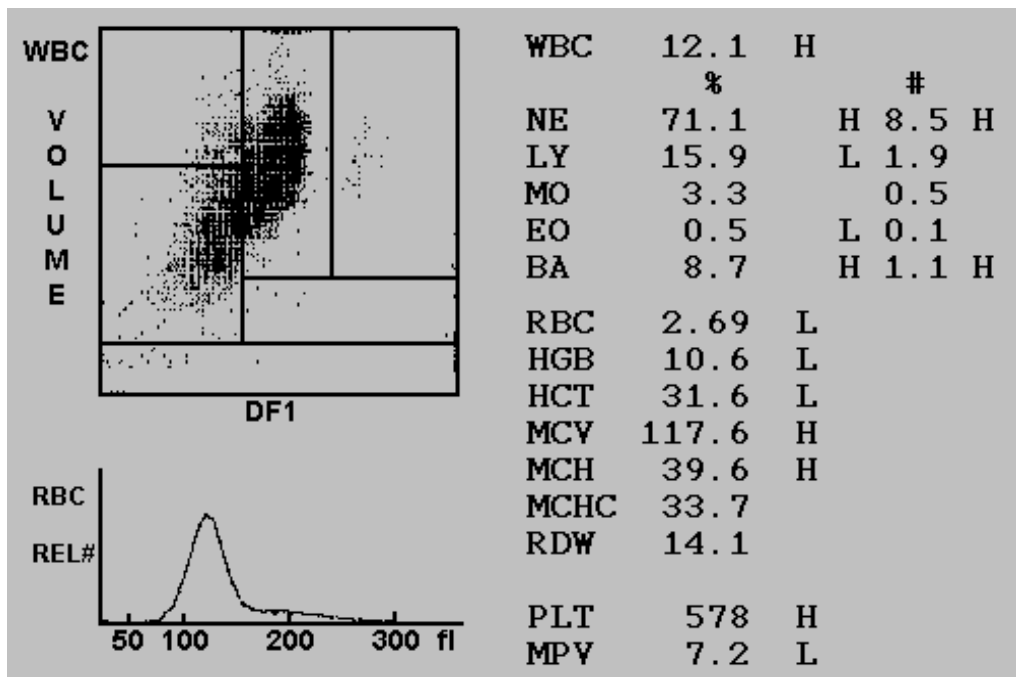


Figura 3 - Este hemograma apresenta um VCM caracteristicamente aumentado, típico da anemia megaloblástica.

O esfregaço sangüíneo vai se apresentar com:

- Anisocitose e poiquilocitose eritrocitária;
- Macroovalócitos ( Eritrócitos grandes, ovais e completamente hemoglobinizados;
- Ponteados basofílicos;

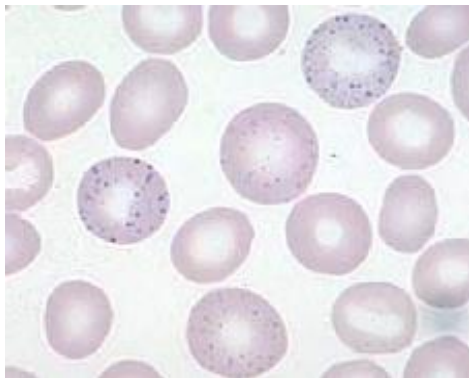
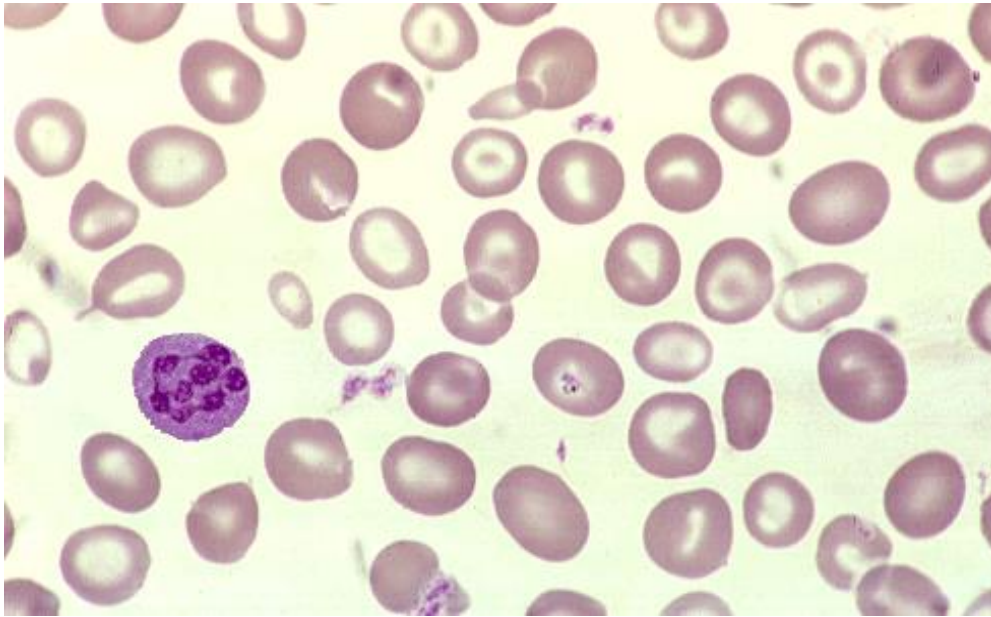


Figura 4 - Ponteados basofílicos



- **Policromatofilia;**
- **Eritroblastos;**
- **Neutrófilos polilobulados** \ Faz-se o diagnóstico de anemia megaloblástica quando os neutrófilos polilobulados têm um número igual ou maior que 6 lóbulos;
- **Metamielócitos raros e**
- **Plaquetas anormais.**



**Figura 5 - Este é o esfregaço sanguíneo de uma anemia megaloblástica, com a presença de macroovalócitos repletos de hemoglobina e de anisopoiquilocitose eritrocitária. Observem também a presença de células em alvo e de um neutrófilo polilobulado contendo 8 lóbulos.**

Devido a eritropoese ineficaz, vai ocorrer uma destruição intramedular de eritroblastos elevada (até 90%), o que leva a um aumento da enzima desidrogenase láctica e um aumento na concentração sanguínea de bilirrubina indireta.

Quanto aos níveis séricos de cobalamina e de folato, que normalmente são de 200 a 900 picog/ml e de 6 a 20 nanog/ml, respectivamente, podem estar:

- **Nível sérico de cobalamina < 110 pg/ml;**
- **Nível sérico de folato < 4 ng/ml.**

A punção de medula óssea, por sua vez, vai se apresentar hiper celular, com megaloblastos, metamielócitos e mielócitos gigantes. Os megacariócitos vão se apresentar morfológicamente anormais e diminuídos em número.

Finalmente, existe um teste, chamado teste de Schilling, que serve para diagnosticar etiologicamente as anemias megaloblásticas através da medida da absorção da cobalamina.

Para realizá-lo, nós inicialmente injetamos cobalamina por via intramuscular com o objetivo de preencher a capacidade de transporte da transcobalamina.

A seguir, fornece-se vitamina B<sub>12</sub> via oral para o paciente, marcada com cobalto-60 (Co<sub>60</sub>), e observa-se a quantidade de cobalamina excretada na urina durante as próximas 24 horas. Teoricamente, no indivíduo normal, como sua capacidade de transporte estará esgotada, toda a cobalamina absorvida vai ser excretada pelos rins.

Assim, se houver deficiência de fator intrínseco, por exemplo, não haverá absorção de B<sub>12</sub> a nível gastrointestinal e, conseqüentemente, não haverá excreção de cobalamina marcada na urina.

Caso isso ocorra, passa-se para a segunda fase do teste, que consiste em administrar, novamente por via oral, vitamina B<sub>12</sub> ligada ao Co<sub>60</sub> e associada a fator intrínseco. Neste caso, se houver excreção renal de vitamina B<sub>12</sub> estará confirmada a ausência de fator intrínseco.

Contudo, se o paciente permanecer sem excretar cobalamina na urina, nós entramos na terceira fase do teste de Schilling, em que se fornece antibióticos, associados a vitamina B<sub>12</sub> marcada e ao fator intrínseco, no intuito de eliminar uma possível colonização bacteriana do intestino delgado.

Se, a partir de então, iniciar-se a excreção renal de cobalamina, atesta-se o diagnóstico de anemia megaloblástica causada por organismos intestinais.

Ainda assim, se não houver excreção de B<sub>12</sub> na urina, significa que há algum problema a nível local de absorção da cobalamina como, por exemplo, anormalidades ileais.

### Reposição de cobalamina

Além da terapia específica da sua etiologia, o princípio do tratamento da deficiência de cobalamina é a terapia de reposição.

A reposição de cobalamina depende de alguns fatores como, por exemplo, da etiologia da sua deficiência. Assim, nós temos que se a deficiência for devida a dieta, como acontece nos vegetarianos, por exemplo, sua reposição deve ser feita por via oral.

Nos casos em que a deficiência for por diminuição da absorção, que é muito mais freqüente, a reposição de cobalamina deve ser realizada por via parenteral, principalmente na forma intramuscular de cianocobalamina.

Também, é importante nós sabermos a intensidade dessa deficiência, a partir do que nós podemos dividir a reposição da cobalamina em três tratamentos básicos:

- **Profilático** \ Quando a deficiência é causada por uma dieta pobre em cobalamina ou por causa de uma gastrectomia

O tratamento deve ser feito com cobalamina por via oral ou intramuscular.

- **Longa duração** \ Na ausência de fator intrínseco, pós-gastrectomias, na presença de distúrbios pancreáticos, etc.

- 1<sup>a</sup> semana <sup>TM</sup> 100 µg / dia;
- 1<sup>o</sup> mês <sup>TM</sup> 100 µg / semana;
- Para toda vida <sup>TM</sup> 100 µg / mês.

- **Emergência** \ Anemia megaloblástica aguda

Deve-se tratar com uma dose de 100 µg de cobalamina intramuscular por dia associada a transfusões sanguíneas.

Ainda, se a anemia megaloblástica apresentar-se com alterações neurológicas, severa leucopenia ou trombocitopenia, associadas a infecção ou hemorragia; ou ainda, quando ela estiver associada a hipóxia tecidual, insuficiência cérebro-vascular ou insuficiência cardíaca congestiva, toma-se a seguinte conduta:

- **1º dia** <sup>TM</sup> 100 µg de B<sub>12</sub> + 1 a 5 mg de ácido fólico I.M.;
- **2º ao 14º dias** <sup>TM</sup> 100 µg de B<sub>12</sub> I.M.;
- **15º dia em diante** <sup>TM</sup> 1 a 2 mg/dia de ácido fólico V.O. \ Se não houver melhora do décimo ao vigésimo dia, deve-se realizar hemotransfusão.

### Reposição de ácido fólico

Assim como na reposição de cobalamina, o tratamento da deficiência de ácido fólico também é feito com terapia de reposição.

O folato é quase sempre administrado por via oral e a duração do tratamento depende da gravidade da deficiência.

Além disso, deve-se orientar o paciente quanto a uma dieta contendo quantidades adequadas de folato.

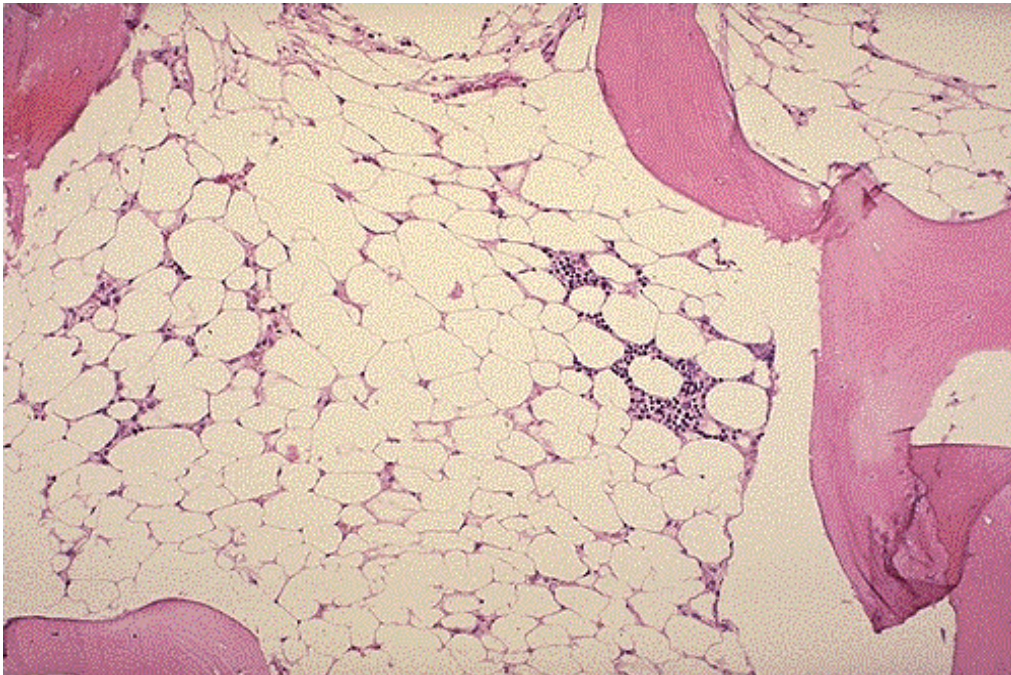
Dependendo da intensidade da deficiência, as doses de reposição de ácido fólico são as seguintes:

- **Leve** (tratamento profilático) <sup>TM</sup> 200 a 500 µg / dia V.O.;
- **Moderada** <sup>TM</sup> 1 a 2 mg / dia V.O.;
- **Severa** <sup>TM</sup> 2 a 5 mg / dia I.M.

*UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ*  
 Hematologia  
**Anemia aplástica**

Introdução

Por definição, a anemia aplástica é uma doença que se caracteriza por perda das células hematopoéticas, substituição gordurosa da MO e pancitopenia.



**Figura 1 - Os elementos hematopoéticos desta medula óssea estão caracteristicamente reduzidos. Este é um caso de anemia aplástica. Obviamente, além dos eritrócitos, as plaquetas e os granulócitos também vão estar diminuídos.**

Epidemiologicamente, a anemia aplástica é uma doença rara que afeta primariamente homens jovens e idosos de ambos os sexos.

Sua incidência mundial é de aproximadamente duas a seis pessoas em cada um milhão de habitantes, com uma prevalência maior no oriente.

Etiologia

A anemia aplástica tem três etiologias básicas:

- **Tóxica** \ Apresentam quadros clínicos, características demográficas, prognóstico e respostas terapêuticas similares
  - Drogas
    - ◆ DAINES
    - ◆ Antibióticos \ Cloranfenicol
    - ◆ Antitérmicos \ Dipirona
    - ◆ Benzeno
    - ◆ Agentes antineoplásicos
    - ◆ Pesticidas

- ◆ Alguns anticonvulsivantes;

- Infecções virais \ Existe uma associação bem documentada entre os agentes virais e a anemia aplástica
  - ◆ HCV \ A maioria dos casos documentados de anemia aplástica com associação viral ocorre em pacientes com história recente de hepatite, principalmente do tipo C
  - ◆ EBV \ Causa supressão da hematopoese de diversas maneiras
  - ◆ HIV \ Pode levar a neutropenia e pancitopenia com medula óssea hipocelular
  - ◆ Vírus da dengue \ Supressão transitória da medula óssea
  - ◆ Parvovírus B-19 \ Crises aplásticas

- Metabólica

- ◆ Gestação

A associação de anemia aplástica com a gravidez é extremamente rara e cerca de  $\frac{1}{3}$  dos casos apresenta melhora após o seu término. Em alguns casos, uma discreta trombocitopenia e macrocitose persistem.

Acredita-se que a origem desta anemia aplástica associada a gravidez está associada a presença de um inibidor da hematopoese ou a ausência de um estimulador.

- ◆ Pancreatite;

- Congênita

A principal causa congênita de anemia aplástica é a anemia de Fanconi, uma doença autossômica recessiva na qual mais de 90% dos pacientes homozigóticos desenvolvem uma anemia aplástica severa ao redor dos 8 ou 9 anos de idade.

Nesse distúrbio, é freqüente a associação com múltiplas anormalidades congênitas incluindo baixa estatura, malformações renais, hiperpigmentação da pele e anormalidades ósseas.

As crianças que sobrevivem as complicações da anemia aplástica têm um maior risco em desenvolver leucemia.

- **Imunológica**

- Lesão de células tronco por auto-anticorpos;
- Lesão do microambiente por auto-anticorpos.

- **Radiação**

- Por lesão da célula tronco

## Classificação

A anemia aplástica pode ser leve, moderada ou severa. A que mais interessa para nós, obviamente, é a forma severa, que pode ser assim classificada quando apresentar dois dos três critérios abaixo:

Plaquetas < 20.000 \ Pode resultar em uma hemorragia fatal

Neutrófilos < 500 \ Pode ser fatal devido a ausência de defesa

Reticulócitos < 2% \ Traduz a incapacidade da medula óssea em compensar a anemia

A anemia aplástica moderada é definida como a presença de uma medula óssea hipocelular com citopenia em pelo menos duas linhagens celulares, com níveis mais brandos que os da anemia severa.

Além disso, ela também pode ser classificada quanto a sua etiologia. Assim, nós temos as anemias aplásticas:

### ■ **Idiopáticas** \ Quando não se consegue definir o agente causal

- Constitucional (Anemia de Fanconi)
- Adquirida \ Alguns estudos mostram que 50% das anemias aplásticas adquiridas são decorrentes de agentes auto-ímmunes. O sucesso do tratamento dessas anemias com agentes imunossupressores fornece apoio a esta teoria.

### ■ **Secundárias**

- Agentes químicos e físicos
  - ◆ Drogas;
  - ◆ Agentes químicos não-farmacológicos;
  - ◆ Radiação;
- Agentes infecciosos
  - ◆ Vírus;
  - ◆ Bactérias \ Bacilo de Koch;
- Agentes metabólicos
  - ◆ Pancreatite crônica;
  - ◆ Gestaçãõ;
- Agentes imunológicos
  - ◆ Humorais;
  - ◆ Celulares;
- Outras doenças
  - ◆ Hemoglobinúria paroxística noturna;
  - ◆ Mielodisplasias.

## Fisiopatologia

O defeito básico da anemia aplástica é uma produção ineficiente de todas as linhagens sanguíneas.

Os possíveis mecanismos da sua patogênese são:

■ **Defeito de células tronco da medula óssea** \ Que se tornam incapazes de produzir as células do sangue periférico

■ **Alteração no microambiente da medula óssea** \ Onde as células tronco normais tornam-se incapazes de fazer a hematopoese devido a uma substituição gordurosa da medula óssea, por exemplo

■ **Supressão da hematopoese por células imunológicas**

Diversas observações clínicas levaram ao conceito de que uma proporção significativa de casos de anemia aplástica pode ser mediada por mecanismos imunológicos.

A maioria das evidências aponta para um papel imunossupressor na sua patogênese, principalmente porque muitos pacientes respondem bem a terapia imunossupressora e, também, apresentam níveis anormais de uma variedade de substâncias imunes na circulação.

A disfunção imune da anemia aplástica consiste em:

1. Atividade diminuída das células “natural killers”;
2. Produção anormal de interleucina-1 (IL-1), interferon gama (IFN-gama) e fator de necrose tumoral alfa (FNT-alfa).
3. Número elevado de linfócitos-T supressores e citotóxicos ativados;

A interleucina-1, produzida pelos macrófagos, células “natural killers”, linfócitos-B e células endoteliais, tem um papel central na regulação da hematopoese através da estimulação da liberação de fatores de crescimento pelas células do estroma medular.

O interferon gama é produzido por linfócitos ativados e inibe a hematopoese através da ação direta nas células progenitoras e de efeitos indiretos através das células do sistema imune acessório.

O fator de necrose tumoral alfa (FNT-alfa) é uma outra citocina que está em excesso na anemia aplástica. Ele age inibindo o crescimento dos progenitores hematológicos normais e está associado com a diminuição do número de plaquetas, hemoglobina e leucócitos.

O fator de necrose tumoral alfa e o interferon gama agem sinergicamente, suprimindo a hematopoese.

Os pacientes com anemia aplástica produzem IFN-gama e FNT-alfa em excesso e têm uma predominância de linfócitos T supressores e citotóxicos na medula óssea.

Estas células auxiliam na supressão da hematopoese, provavelmente, através da produção de citocinas.

Assim, a hipótese mais aceita atualmente é a que a anemia aplástica é mediada por células e produtos do sistema imune, principalmente os linfócitos-T ativados que são capazes tanto de destruir as células tronco quanto de produzir citocinas que suprimem a proliferação celular.

## Clínica

O surgimento da anemia aplástica é geralmente insidioso e sua clínica é decorrente da pancitopenia que freqüentemente ocorre. Assim, os sinais e sintomas que nós vamos observar vão ser:

### ■ Anemia

O paciente vai relatar sudorese, dispnéia, astenia, palpitações, etc. e, ao exame físico, nós vamos observar o pte. pálido, taquicárdico, sudorético, hipercinético e, as vezes, hipertérmico e com rigidez de nuca (simulando o exame físico da meningite). Ao exame fundoscópico nós vamos observar edema de papila e, ao exame cardiovascular, vamos poder auscultar os sopros cardíacos da anemia.

Linfadenopatia e hepatoesplenomegalia estão caracteristicamente ausentes.

### ■ Trombocitopenia

Nós vamos observar petéquias, equimoses, gengivorragia, epistaxe, etc. Quando o paciente apresentar um número de plaquetas menor do que 20.000 significa que o indivíduo pode ter uma hemorragia fatal a qualquer momento, principalmente de sistema nervoso ou trato gastrointestinal.

### ■ Leucopenia

Facilita as infecções, principalmente bacterianas. Devido ao reduzido número de polimorfonucleares neutrófilos e a conseqüente ausência de pus, torna-se difícil a localização do foco infeccioso.

Assim, apesar da gravidade da infecção, a clínica torna-se muito pobre. A febre, porém, outro mecanismo de defesa antibacteriana, mantém-se preservada.

## Diagnóstico

O diagnóstico da anemia aplástica é feito através do quadro clínico e dos exames laboratoriais.

### ■ Clínica

A anemia aplástica tem uma instalação insidiosa e o primeiro sintoma a aparecer pode ser uma astenia progressiva devido a anemia; seguida algumas vezes de hemorragia, geralmente da pele e do epitélio mucoso, devido a trombocitopenia. Infecções são raras, a despeito da neutropenia.

O exame físico revela palidez e eventuais petéquias e equimoses. Os pacientes com anemia aplástica não apresentam linfadenopatia ou hepatoesplenomegalia e a febre pode estar presente ou não.

### ■ Exames laboratoriais

- Hemograma \ A presença de eritrócitos e leucócitos imaturos fala contra o diagnóstico de anemia aplástica porque indica uma tentativa da medula óssea em compensar a pancitopenia
  - ◆ Anemia \ Geralmente normocrômica e normocítica
  - ◆ Leucopenia \ A contagem absoluta de neutrófilos é baixa e vai haver cerca de 70 a 90% de linfócitos circulantes
  - ◆ Trombocitopenia;



- Aspirado de medula óssea \ Pode vir seco;

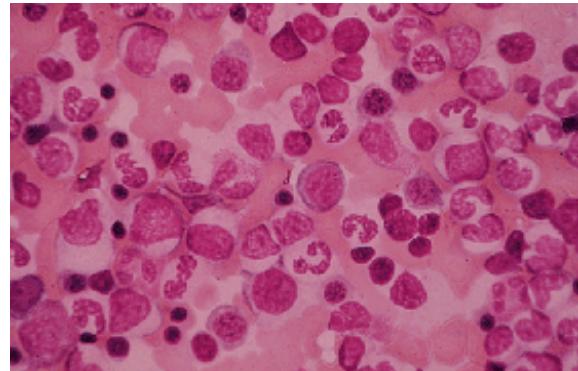
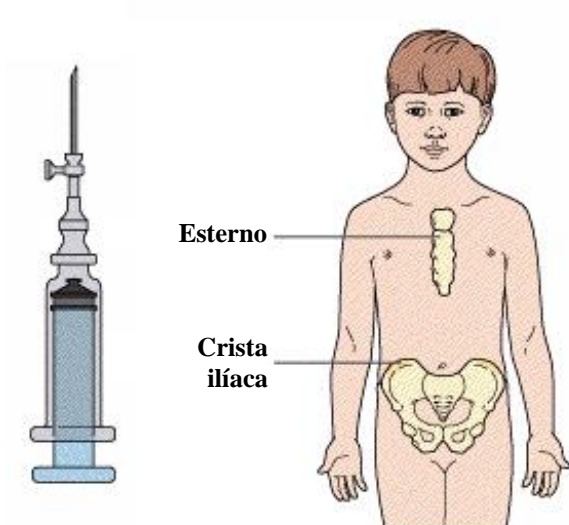


Figura 2 - A seringa desenhada ao lado é semelhante a utilizada para aspirar medula óssea do esterno e da espinha ilíaca. A microscopia acima corresponde ao aspirado de um paciente com anemia aplástica.

- Biópsia de medula óssea \ É o principal exame complementar para o diagnóstico de anemia aplástica
  - \ Vai mostrar uma medula severamente hipocelular ou aplástica, com substituição da matriz por tecido gorduroso.

### Diagnósticos diferenciais

Como a anemia aplástica é um diagnóstico de exclusão, todas as outras causas de pancitopenia devem ser, antes, desconsideradas para que se possa realizar um diagnóstico correto.

- **Substituição do tecido hematopoético na MO** \ Faz-se o diagnóstico diferencial através da biópsia de MO
  - Mielofibrose \ Proliferação excessiva de tecido fibroso de causa idiopática;
  - Mieloesclerose \ Semelhante a mielofibrose, mas com uma evolução muito mais rápida (em termos de semanas);
  - Metástases \ Principalmente de pulmão, mama, estômago, tireóide e próstata;
  - Leucemias \ Também podem causar pancitopenia e simular a anemia aplástica;
  - Mieloma múltiplo;
  - Linfomas;
  - Doenças metabólicas
    - ◆ Esfingolipidoses,
    - ◆ Osteopetrose,

◆ **Mucopolissacaridoses** \ Deficiência enzimática com acúmulo de substância em SNC, baço e MO, resultando em pancitopenia, retardo mental e morte;

- Mielodisplasias;
- Hemoglobinúria paroxística noturna.

■ **Hiperesplenismo** \ O diagnóstico diferencial é feito pelo exame físico e pela biópsia de medula óssea, que vai se apresentar normal

Fisiologicamente, uma das funções do baço é reparar e/ou destruir as células doentes, anormais ou velhas.

Quando ele está aumentado, devido ao maior período de tempo que as células levam para percorrer seus capilares, ocorre uma maior lise celular do que normalmente, podendo resultar em pancitopenia. Geralmente é acompanhado de hipertensão portal.

■ **Infeções agudas** \ O diagnóstico diferencial também é feito pela biópsia de MO

Também podem simular raramente uma anemia aplástica.

■ **Anemias megaloblásticas** \ O diagnóstico diferencial pode ser feito através de testes sorológicos e mudanças morfológicas das hemácias.

## Tratamento

### ■ De suporte

Mantém o paciente vivo até que se possa iniciar o tratamento curativo:

- Transfusional
  - ◆ Hemácias;
  - ◆ Plaquetas;
  - ◆ Granulócitos.
- Antibiótico
  - ◆ Profilático;
  - ◆ Terapêutico.

### ■ Curativo

Pacientes com anemia aplástica discreta ou moderada deveriam ser tratados com o mínimo de terapia necessária para remover o agente etiológico, com conseqüente recuperação.

Em pacientes com anemia aplástica severa, o transplante de medula óssea é o tratamento de escolha. Ele obtém uma remissão completa em até 80% dos casos.

Contudo, como apenas alguns pacientes podem ser submetidos ao transplante, outros métodos terapêuticos podem ser utilizados.

Evidências clínicas e laboratoriais freqüentes sugerem que 40 a 50% dos pacientes vão apresentar uma resposta parcial ou total a uma variedade de agentes imunossupressores, como a ciclosporina, os corticóides e as globulinas antitimocíticas.

O mecanismo de ação desses agentes ainda não foi identificado, mas acredita-se que ele ocorra através da imunossupressão dos linfócitos T citotóxicos.

### Evolução e prognóstico

Oitenta a noventa por cento dos pacientes têm êxito letal no primeiro ano, na ausência de tratamento, geralmente por infecção ou hemorragia.

*UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ*  
 Hematologia  
**Neutropenia (agranulocitose)**

Introdução

Existe um grupo de doenças que leva a uma diminuição do número de neutrófilos. Normalmente, os neutrófilos que aparecem no sangue periférico são os segmentados e os bastonetes. Os mielócitos e os metamielócitos geralmente não aparecem.

Em números absolutos, quando o número de neutrófilos for inferior a 1.000 nós temos uma neutropenia leve e quando o número de neutrófilos for inferior a 400 nós temos uma neutropenia grave. Abaixo de 200 células por microlitro, não há mais processo inflamatório.

Etiologia

As causas de neutropenia são múltiplas e estão relacionadas com a sua produção diminuída ou com a sua destruição periférica aumentada.

■ **Doenças auto-ímmunes**

As neutropenias auto-ímmunes são causadas por anticorpos circulantes contra os neutrófilos. As principais doenças auto-ímmunes que podem produzir esse tipo de anticorpos são:

- Lupus Eritematoso Sistêmico;
- Artrite Reumatóide;
- Síndrome de Felty \ Manifesta-se através de uma tríade com artrite reumatóide, esplenomegalia e neutropenia;
- Síndrome de Sjögren.

■ **Drogas**

As mesmas drogas que podem causar pancitopenia também podem causar neutropenia.

Essas drogas causam neutropenia geralmente porque elas são tóxicas e resultam numa supressão das células tronco da medula óssea ou, ainda, devido ao efeito que algumas dessas drogas tem de servir como haptenos e sensibilizar os neutrófilos e seus precursores à uma destruição periférica mediada imunologicamente.

- Quimioterapia;
- Analgésicos;
- Antibióticos \ Cloranfenicol, trimetoprim, sulfametoxazol, 5-fluorocitosina, sulfa, penicilina e cefalosporina;
- Antiinflamatórios;
- Anticoncepcionais;
- Antidepressivos;
- Anti-histamínicos;
- Anti-retrovirais \ Zidovudine;
- Diuréticos;

- Drogas cardiovasculares.

#### ■ Infecções

- Bacterianas;
- Virais \ HIV;
- Riquetsias;
- Protozoários \ *Plasmodium sp.* e *Leishmania sp*

#### ■ Anemia aplástica;

#### ■ Doenças malignas da MO;

#### ■ Doenças nutricionais;

#### ■ Distúrbios de produção;

#### ■ Neutropenia com disgranulopose;

#### ■ Neutropenia com anomalias congênitas

- Síndrome de Kostmann

#### ■ Radiação

- Radioterapia
- Acidentes nucleares

Produzem uma síndrome gastrointestinal com múltiplas ulcerações na qual o paciente vai relatar náuseas, vômitos, diarreia, etc., com conseqüente distúrbios metabólicos; uma síndrome neurológica (acontece experimentalmente em ratos) com alterações no nível de consciência, irritabilidade, convulsões e morte; e uma síndrome medular devido a destruição das células tronco na MO.

Como os distúrbios metabólicos podem ser compensados pelo tratamento médico e a síndrome neurológica só ocorre experimentalmente, é a síndrome medular que leva o paciente ao êxito letal.

### Clínica

Quando um paciente apresenta febre ( $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ ) associada a neutropenia significa que há infecção e, desta forma, caracteriza o quadro como uma emergência, tão importante quanto um infarto do miocárdio ou um edema agudo de pulmão, porque também coloca o paciente em risco de vida.

Não se deve perder tempo em tentar procurar o foco infeccioso porque existe ausência de exudação neutrofílica, ou seja, ausência de pus.

#### ■ Possíveis focos de infecção

- 60 % de origem endógena - Nasal, oral, perianal, vaginal, etc.;
- Colonização hospitalar;
- Mãos \ Por isso deve-se sempre lavar cuidadosamente as mãos;
- Alimentos \ Deve-se cozinhá-los para evitar contaminação, principalmente a laranja e o tomate.

## Tratamento

- **Antibioticoterapia** - Deve-se previamente fazer uma hemocultura para identificar o agente etiológico
  - Empírica \ Quando ainda não se obteve o resultado da hemocultura. Utiliza-se antibióticos de amplo espectro para atingir bactérias gram positivas, gram negativas e anaeróbios;
  - Terapêutica \ Quando já se sabe o resultado da hemocultura.

## Considerações sobre a hipertermia

Como a hipertermia é um mecanismo de defesa do organismo através da qual a temperatura elevada acelera os seus processos enzimáticos, não se deve tratá-la sempre.

Assim, deve-se tentar baixar a temperatura de um paciente quando existe:

- **Risco de hipertermia maligna;**
- **T > 41°C;**
- **Crianças com risco de convulsão;**
- **Gestação;**
- **Problemas cardiovasculares, clínicos ou neurológicos;**
- **Sintomatologia** \ Como a cefaléia intensa

Então, quando deseja-se reduzir a temperatura de um paciente, recomenda-se o uso de acetaminofen (Dôrico®, Tilenol®, etc.). Deve-se evitar o uso de dipirona porque ela pode provocar ou, na sua existência, aumentar ainda mais a neutropenia.

Ainda, deve-se tomar cuidado com os paciente em tratamento com corticóides porque os corticóides já são antitérmicos e, também, aconselha-se evitar o uso de AAS, principalmente quando existe pancitopenia, porque este medicamento pode agravar ainda mais um quadro de trombocitopenia devido a sua característica antiadesivoplaquetária e, conseqüentemente, provocar uma hemorragia letal por irritação da mucosa gástrica, por exemplo.

**Tabela 1**

Resumo
<p><b>Febre (&gt; 38,5°C) + Neutropenia = Infecção</b> \ Risco de vida</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Colher hemocultura</li> <li>2. Antibioticoterapia empírica de emergência com antibióticos de amplo espectro</li> <li>3. Investigação básica</li> <li>4. Rigoroso seguimento</li> </ol>

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
Hematologia  
**Anemias hemolíticas**

Considerações gerais

Fisiologicamente, a sobrevida das hemácias é de cerca de 90 a 120 dias, quando elas são removidas da circulação pelos macrófagos do sistema retículo endotelial (SRE) na medula óssea, no fígado e no baço.

Microscopicamente, a hemácia apresenta uma coloração avermelhada, um halo central e uma certa anisocitose.

Por definição, a anemia hemolítica é um decréscimo do número total de eritrócitos circulantes causado pela destruição prematura ou pela remoção das hemácias da circulação. Suas principais características são:

- **Anemia** \ Decorrente da diminuição na sobrevida das hemácias;
- **Reticulocitose** \ Quase sempre decorrente de hemólise ou sangramento e indicativo de que o problema está fora da medula óssea;
- **Icterícia** \ Causada pelo metabolismo aumentado da hemoglobina, que eleva os níveis de bilirrubina indireta no sangue.

Morfológicamente, as hemácias vão se apresentar de maneira esdrúxula, cheias de apêndices citoplasmáticos, com ausência do halo central, etc.

Dentre os tipos de hemólise nós podemos ter as:

- **Hemólises intravasculares** - Que resultam sempre em hemoglobinúria<sup>1</sup>;
- **Hemólises extravasculares** - Ocorrem a nível do SRE através da aderência de anticorpos a membrana da hemácia. Geralmente não cursam com hemoglobinúria.

A haptoglobina é uma globina plasmática que se liga a hemoglobina, quando esta necessita ser metabolizada, formando um complexo hauto-hemoglobina que é, então, rapidamente eliminado pela hemólise. Assim, quando há muita hemólise, os níveis séricos de haptoglobina encontram-se baixos.

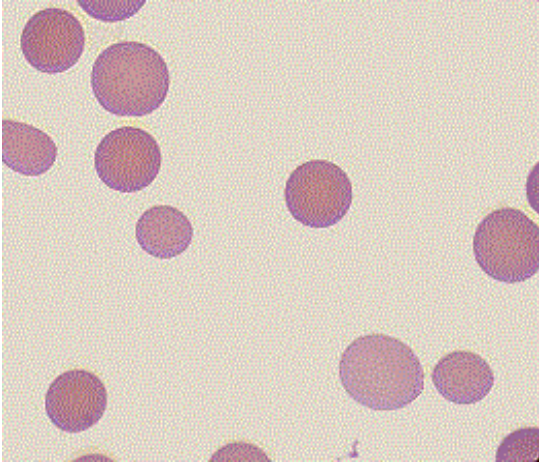
Desta forma, laboratorialmente, além dos dados já expostos acima, a pesquisa de haptoglobina também auxilia no diagnóstico das hemólises intravasculares.

Anemias hemolíticas hereditárias

■ **Esferocitose hereditária**

Esta patologia é decorrente de alterações da espectrina, uma proteína da membrana das hemácias que, então, perdem a propriedade de manter a sua forma tridimensional e transformam-se em esferócitos.

<sup>1</sup> Urina com cor de Coca-Cola® (N do A)



**Figura 1** - O tamanho de muitos desses eritrócitos é bem pequeno e também há ausência do halo central. Por isso, essas células são chamadas de esferócitos. Na esferocitose hereditária, não há a presença da espectrina, uma proteína chave da membrana dos eritrócitos. Isso produz uma instabilidade na membrana da hemácia que a força a ficar com o menor volume possível (uma esfera). Laboratorialmente, isto é demonstrado pelo teste de fragilidade osmótica.

Os esferócitos formados, além de serem destruídos pelo baço, vão ter uma sobrevivência mais curta devido a rápida depleção de energia, que vai ser utilizada para promover alterações estruturais na tentativa dos esferócitos atravessarem os microcapilares sanguíneos; e para compensar a perda de sódio causada pelo aumento na permeabilidade da sua membrana ao sódio.

Sua transmissão é hereditária na forma autossômica dominante.

Clinicamente, seus portadores vão apresentar:

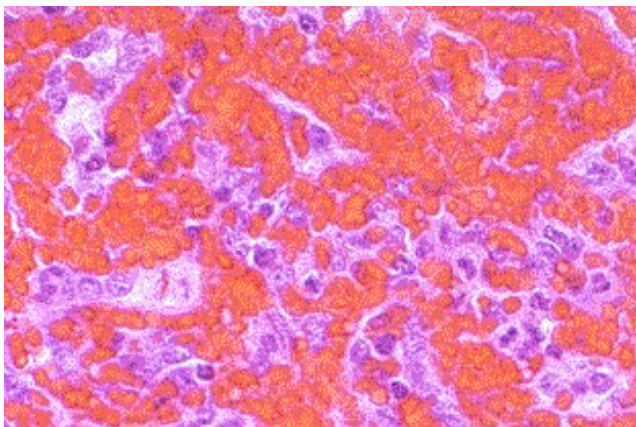
- Anemia (leve a moderada);
- Esplenomegalia \ Devido ao mecanismo compensatório da hematopoese extramedular;
- Icterícia;
- Cálculos biliares \ Decorrentes do aumento do metabolismo hepático da bilirrubina;
- Raramente ocorre úlcera de perna.
- Crise aplástica \ Podem ocorrer frente a infecção pelo HPV

A esferocitose hereditária inicia na infância e, como mecanismo compensatório, apresenta um aumento da hematopoese intramedular (a medula óssea aumenta de 6 a 8 vezes sua produção normal) e, as vezes, extramedular (principalmente no fígado e no baço).

Devido a esse mecanismo compensatório, as vezes se formam tumores de tecido hematopoético que, eventualmente, são tão volumosos que levam a compressão medular.

No laboratório, pode-se visualizar os esferócitos, que são células pequenas, redondas e com ausência de halo central; mas o diagnóstico é feito através do teste de fragilidade osmótica que, na esferocitose, encontra-se aumentada.

A esferocitose hereditária não tem cura porque é uma doença genética mas pode-se tratá-la com esplenectomia e administração de ácido fólico.



**Figura 2** - Os sinusóides do baço estão cheios de eritrócitos neste caso de esferocitose hereditária. A fragilidade osmótica dos esferócitos está aumentada por causa da redução da sua superfície por unidade de volume. Sua maior característica clínica é a anemia, esplenomegalia e icterícia. Uma crise aplástica pode ocorrer frente a uma infecção por HPV.



Contudo, a esplenectomia deve ser feita preferencialmente após os 5 anos de idade porque o baço tem uma função imune muito importante e a remoção do baço facilita a infecção por germes encapsulados, principalmente na criança.

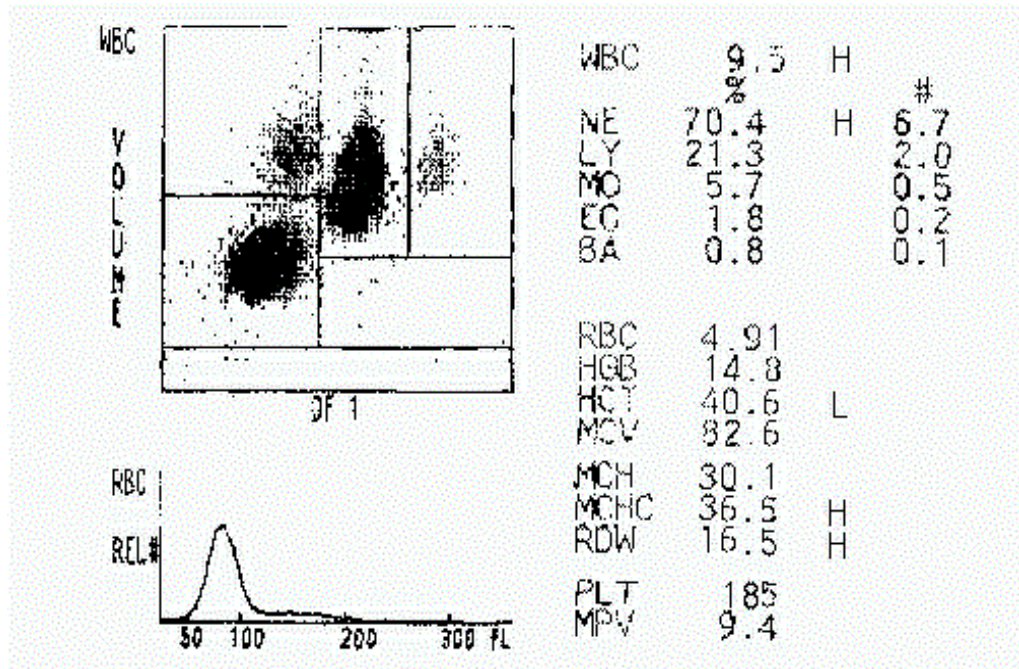


Figura 3 - Este hemograma demonstra achados sugestivos de esferocitose, uma condição em que as hemácias são pequenas e arredondadas (ao invés de terem a aparência bicôncava normal), com aumento na taxa de hemoglobina. Isto é indicado pelo aumento na concentração de hemoglobina corpuscular média (MCHC). Na anemia hemolítica auto-imune, os eritrócitos também podem aparecer desta maneira.

### ■ Eliptocitose

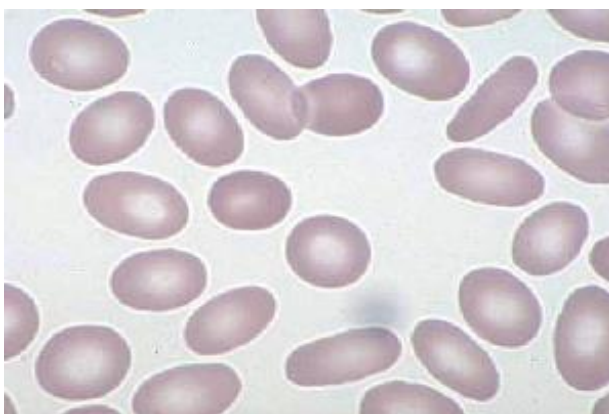


Figura 4 - Eliptocitose

É uma patologia envolvendo alterações da espectrina, que leva mais de 70% das hemácias a adquirir uma morfologia elíptica ou oval. Sua herança também é autossômica dominante.

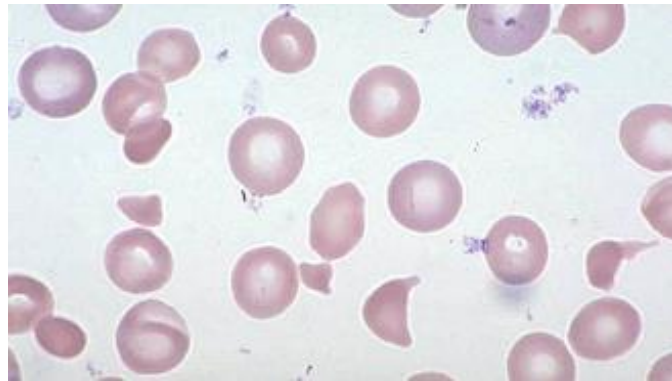
Sua clínica decorre de uma hemólise leve, ou seja, uma leve anemia e uma discreta icterícia.

Seu tratamento é a esplenectomia. Laboratorialmente, o teste de fragilidade osmótica é normal.

### ■ Piropoiquilocitose

Também é decorrente de alterações da espectrina, quando as hemácias vão tomar formas bizarras e, raramente, microcíticas.

Sua clínica é semelhante a da eliptocitose e ela tem uma resposta parcial à esplenectomia.



**Figura 4 - Piropoiquilocitose**

#### ■ Estomatocitose

É uma patologia herdada de forma autossômica dominante que apresenta dois defeitos básicos:

1. Aumento da permeabilidade ao sódio e potássio;
2. Aumento da superfície da hemácia com aumento de lipídios de membrana \ Hemácia macrocítica com halo central achatado.

Clinicamente, há esplenomegalia e anemia leve.

Laboratorialmente, a fragilidade osmótica apresenta-se aumentada nas células hiper-hidratadas e diminuída nas células desidratadas.

Seu tratamento através da esplenectomia apresenta melhora parcial da doença.

#### ■ Defeitos enzimáticos das hemácias

Resultam de uma deficiência hereditária que dá origem a formas mutantes instáveis das enzimas, diminuindo sua atividade e aumentando a sua degradação.

Durante a maturação das hemácias ocorre perda do seu núcleo que, então, simplifica ao máximo seu metabolismo.

Contudo, algumas enzimas são necessárias no interior da hemácia como, por exemplo, aquelas utilizadas para metabolizar a glicose. São elas:

1. Shunt da hexose monofosfato \ É a fonte de energia para gerar ATP e é a enzima que controla as bombas de cálcio e o meio iônico intracelular;
2. Via de Embden-Meyerhof <sup>2</sup>.

- O shunt da hexose monofosfato protege as hemácias contra agentes oxidantes, ou seja, drogas e toxinas que transformariam o ferro do

<sup>2</sup> Via glicolítica (N do A)

estado ferroso para o estado férrico como, por exemplo, a primaquina, dapsona, sulfametoxazol, nitrofurantoína, naftaleno, etc.

Quando há algum defeito enzimático nesse shunt, a hemoglobina é oxidada e transforma-se em metahemoglobina, que se dissocia em grupamentos heme e globina e se precipita, dando origem aos corpúsculos de Heinz.

As hemácias com corpúsculo de Heinz têm dificuldade em passar através do baço, onde esses corpúsculos são removidos.

Por isso, a remoção esplênica dos corpúsculos de Heinz danifica a membrana celular, formando esferócitos e causando hemólise.

A anomalia mais freqüente é a deficiência da glicose-6-fosfato desidrogenase (G-6PD), que é uma patologia ligada ao cromossoma X.

Clinicamente, vai haver crises de hemólise em períodos de estresse, infecções ou uso de drogas oxidantes, com hemoglobinemia, hemoglobinúria, anemia, hepatomegalia, icterícia, cálculos biliares, corpúsculos de Heinz e diminuição da haptoglobina.

O tipo mediterrâneo é a forma mais severa da doença, que leva a uma hemólise fulminante na presença de agentes oxidantes, infecções ou cirurgias. Essa variante é sensível à *Vicia faba*, um tipo de feijão que contém substâncias com potentes propriedades oxidantes e, por isso, é também denominada de favismo.

O favismo afeta principalmente os negros e seu tratamento é inespecífico. Ou seja, deve-se evitar a ingestão de feijões *V. faba*, o uso de algumas drogas, infecções e períodos de estresse.

As outras deficiências do shunt hexose monofosfato são raras como, por exemplo, a deficiência da glutation redutase.

- Ao contrário, podem existir vários defeitos enzimáticos na via de Embden-Meyerhof. Todos eles, porém, levam a anemia hemolítica congênita não esferocítica de severidade variável.

As enzimas mais comumente envolvidas são:

- ◆ Piruvatoquinase (95%);
- ◆ Glicosefosfoisomerase (4%);
- ◆ Fosfogliceratoquinase;
- ◆ Outras.

A deficiência de piruvatoquinase é um defeito autossômico recessivo que, clinicamente, vai apresentar reticulocitose, icterícia, anemia e esplenomegalia desde a infância.

Seu diagnóstico é feito através de testes enzimáticos específicos.

O tratamento sintomático dos defeitos na via de Embden-Meyerhof é realizado através da esplenectomia e da reposição de ácido fólico. Contudo, a deficiência enzimática vai continuar. O que vai melhorar é o quadro clínico do paciente.

### Anemias hemolíticas adquiridas

Nas anemias hemolíticas adquiridas, a produção e a qualidade das hemácias é normal e as células são destruídas por:

#### ■ Drogas

- Reação de hipersensibilidade do tipo II - Algumas drogas como a penicilina podem se ligar às proteínas da membrana da hemácia, causando a formação de anticorpos que podem resultar ou não em hemólise.
- Reação de hipersensibilidade do tipo III - Outras drogas, como as sulfonamidas, formam complexos imunes com os anticorpos e, então, ligam-se a membrana das hemácias, causando sua destruição mediada por complementos.
- Algumas drogas podem induzir a formação de auto-anticorpos contra as hemácias do próprio paciente como, por exemplo, a alfametildopa.

#### ■ Auto-anticorpos a quente

São responsáveis pela chamada anemia imunohemolítica.

Os auto-anticorpos a quente geralmente são IgGs e podem causar hemólise com ou sem fixação de complemento. Eles são frequentemente específicos para o antígeno Rh.

Epidemiologicamente, afeta em geral indivíduos adultos, do sexo feminino e sua etiologia é a seguinte:

- Leucemia linfocítica crônica;
- Linfoma Não-Hodgkin ou Hodgkin;
- Lúpus Eritematoso Sistêmico;
- Drogas
  - ◆ Alfametildopa
  - ◆ Penicilina
  - ◆ Quinidina;
- Idiopática.

Clinicamente, o rápido desenvolvimento de anemia causa cansaço e fadiga.

Pacientes idosos com arteriosclerose subjacente podem apresentar dor torácica. Esplenomegalia e icterícia também estão presentes.

Seu diagnóstico é geralmente feito pelo teste de Coombs, que detecta anticorpos contra os eritrócitos no sangue. Ele pode ser direto, quando detecta anticorpos aderidos a superfície da hemácia; ou indireto, quando detecta anticorpos circulantes.

Associado ao teste de Coombs, pode haver ausência de haptoglobina, presença de esferocitose e reticulocitose e aumento dos níveis de LDH e bilirrubina indireta.

Quando associada a trombocitopenia, a anemia imunohemolítica dá origem a Síndrome de Evans.

O tratamento é realizado através da remoção do agente etiológico quando possível, da administração de altas doses de corticóides e de esplenectomia.

### ■ Auto-anticorpos a frio

Os auto-anticorpos reativos ao frio geralmente são IgMs, apesar de que IgGs ocasionalmente podem estar implicadas.

A reatividade ao frio, contudo, reside no antígeno e não no anticorpo.

Baixas temperaturas tornam esse antígeno mais proeminente na membrana da hemácia, facilitando sua interação com os anticorpos.

Ao contrário, temperaturas quentes escondem o antígeno abaixo dos componentes lipídicos da membrana, prevenindo a ligação antígeno-anticorpo.

Etiologicamente, a hemólise mediada por auto-anticorpos a frio pode ser idiopática, secundária a infecção pelo *Mycoplasma pneumoniae* ou secundária a linfomas.

Patogenicamente, as IgMs ligam-se temporariamente aos antígenos na parede da hemácia quando o sangue circulante passa das cavidades quentes do corpo para a sua superfície, induzindo hemólise ativada por complemento.

O diagnóstico da hemólise mediada por auto-anticorpos a frio é feito pelo teste de Coombs direto e pela presença de altos títulos de anticorpo IgM.

Seu tratamento é dirigido a causa da hemólise.

A hemoglobinúria paroxística ao frio é uma forma incomum de hemólise associada ao frio causada pelo anticorpo de Donath-Landsteiner, que se liga as hemácias em baixas temperaturas e causa hemólise mediada por complemento em temperaturas mais elevadas.

Esse anticorpo é uma IgG que ativa complementos específicos contra o complexo P, um antígeno muito comum que existe tanto nos eritrócitos quanto nos linfócitos e nos fibroblastos.

A sua sintomatologia inclui:

- Calafrios;
- Dor torácica;
- Dor lombar;
- Febre;
- Mal estar geral e
- Hemoglobinúria

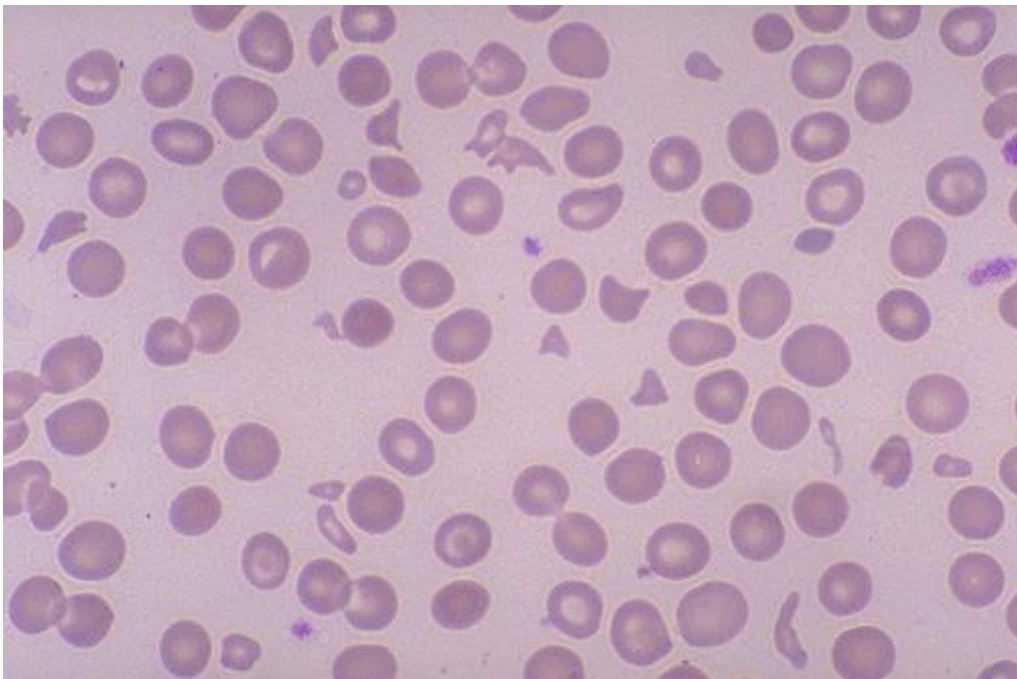
### ■ Trauma circulatório

Etiologicamente, são causados por:

- Impacto externo \ Presente em atletas, soldados, praticantes de artes marciais e tocadores de atabaque
  - \ Alterações dessa natureza geralmente não são suficientes para causar anemia, mas podem agravar uma anemia discreta de outra etiologia
- Impacto interno
  - ◆ Tumores malignos \ Devido a irregularidade vascular da neovascularização do tumor
  - ◆ Hipertensão arterial maligna \ Está associada a uma vasoconstrição severa, que aumenta o contato das hemácias com a parede vascular
  - ◆ Estenose aórtica calcificada
  - ◆ Próteses valvares

Clinicamente vai haver somente anemia e, ao exame laboratorial, observar-se-á fragmentação eritrocitária, reticulocitose, elevação de LDH, hemoglobinúria e perda de ferro.

### ■ Deposição de fibrina na microcirculação



**Figura 5 - Observem os numerosos fragmentos eritrocitários. Alguns deles apresentam-se no formato de capacete. Esses eritrócitos fragmentados são conhecidos como esquiócitos e são muito frequentes nas anemias por trauma circulatório ou por deposição de fibrina na microcirculação.**

- Eclâmpsia e gestação \ Existe um fator sistêmico plasmático que induz a agregação plaquetária causando microtrombos e que pode levar a alterações neurológicas;
- Câncer disseminado;

- Hemangioma;
- Púrpura trombocitopênica trombótica \ Doença rara mas fatal cujo tratamento é a plasmofereze;
- Síndrome do hemolítico urêmico \ Ocorre agregação plaquetária no rim;
- Coagulação intravascular
  - ◆ Coagulação intravascular disseminada
  - ◆ Púrpura trombocitopênica.

#### ■ Efeitos tóxicos diretos

- Malária
- Bartonelose;
- Babesiose;
- *Clostridium perfringens* \ Secreta uma toxina que causa hemólise;
- Pneumococos;
- Estafilococos;
- *Escherichia coli*;
- Picada de cobra ou aranha;
- Doença de Wilson;
- AIDS \ Está associada com doenças auto-imunodeficientes tais como a anemia hemolítica auto-imune e a púrpura trombocitopênica idiopática

#### ■ Defeitos adquiridos de membrana

- Anemia de células espiculadas
  - ◆ Doença hepatocelular;
  - ◆ Alterações lipídicas da membrana
- Hemoglobinúria paroxística noturna \ O termo “noturna” é impróprio porque ela acontece em qualquer horário

A hemoglobinúria paroxística noturna é um defeito adquirido da célula tronco que apresenta uma hipersensibilidade a ação lítica do complemento devido a uma anormalidade de graus variados na sua superfície, que afeta todas as linhagens sangüíneas, tanto os eritrócitos, plaquetas e granulócitos.

Clinicamente, o paciente vai apresentar uma hemoglobinúria intermitente, mas que pode ser mais proeminente na primeira micção do dia devido a exacerbação noturna da hemólise, presumivelmente devido a diminuição do pH sangüíneo causado pela hipoventilação alveolar durante o sono.

Além da hemoglobinúria, o paciente também pode apresentar trombose arterial e venosa devido a agregação plaquetária induzida pelas plaquetas hipersensíveis ao complemento; e pancitopenia associada ou não a anemia aplástica.

Seu diagnóstico é feito através dos testes de Ham e sacarose, em que o sangue do paciente é incubado em um meio que ativa o sistema complemento e

promove a hemólise das células anormais, preservando as células não afetadas.

A hemoglobinúria paroxística noturna pode evoluir para uma leucemia aguda ou para uma anemia aplástica severa.

Seu tratamento é de suporte, corrigindo a anemia, a leucopenia e a trombocitopenia. O tratamento curativo é o transplante de medula óssea.



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
Hematologia  
**Hemoglobinopatias**

Considerações gerais

A hemoglobina é um constituinte da hemácia que apresenta um tetrâmero composto de dois pares de polipeptídeos que são ligados covalentemente a um grupo heme.

Quatro tipos principais de polipeptídeos podem constituir a globina:

- **Alfa;**
- **Beta;**
- **Gama e**
- **Delta.**

Dependendo das subunidades de polipeptídeos que forem constituir a hemoglobina nós vamos ter as seguintes formas:

- **HbA** - Constituída por duas unidades alfa e duas unidades beta. No adulto corresponde a cerca de 97 % das hemoglobinas;
- **HbA2** - Constituída por duas unidades alfa e duas unidades delta. Compreende cerca de 3 % das hemoglobinas no adulto;
- **HbF** - É a hemoglobina fetal, composta por duas unidades alfa e duas unidades gama. Ela é predominante durante a vida embrionária mas na idade adulta normalmente não ultrapassa 1 % das hemoglobinas.

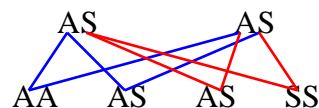
A primeira hemoglobinopatia (HbP) a ser descrita foi a Hemoglobinopatia-S, em que ocorre substituição de um aminoácido na posição 6 da cadeia beta. Depois disso, foram descritas mais de 500 Hemoglobinopatias.

Dentre as HbP mais comuns encontram-se as hemoglobinopatias S, C e E, todas variantes anormais da cadeia beta. Elas podem ocorrer associadas como, por exemplo, a hemoglobinopatia-SC.

Da mesma maneira, 90 % das HbP são decorrentes da simples troca de aminoácidos. Eventualmente, elas podem ocorrer devido a translocações ou deleções.

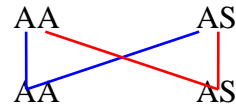
Geneticamente, a maioria dessas patologias são herdadas conforme as leis de Mendel. Desta maneira observa-se:

- Na presença de um casal heterozigótico



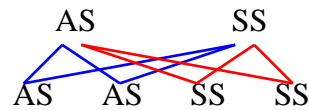
- 25 % de filhos normais;
- 50 % de filhos heterozigóticos e
- 25 % de filhos homozigóticos ( A homozigose das hemoglobinopatias muitas vezes é incompatível com a vida

- Na presença de um cônjuge heterozigótico e o outro normal



- 50 % de filhos normais e
- 50 % de filhos heterozigóticos.

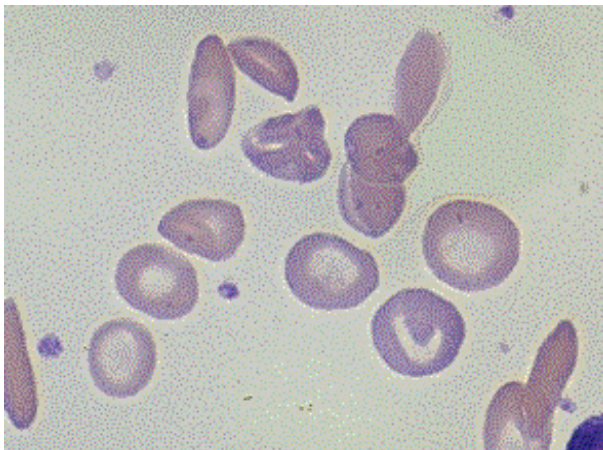
- Na presença de um cônjuge heterozigótico e o outro homozigótico



- 50 % de filhos heterozigóticos e
- 50 % de filhos homozigóticos.

### Síndromes falciformes

A síndrome falciforme é mais comuns em negros, tendo uma alta incidência na África central. Ela também é bastante comum nos Estados Unidos, onde 8% dos negros americanos são heterozigóticos. Sua etiologia parece ter ocorrido a partir de uma forma de proteção parcial contra a malária.



**Figura 1** - Esta é uma anemia falciforme em um indivíduo homozigótico (SS), durante uma crise de falcização. As hemoglobinas-S cristalizam-se na presença de baixa tensão de oxigênio e os eritrócitos mudam de forma para tornarem-se longos e com o formato de foices (i.e. falciformes), impedindo a sua passagem ao longo dos capilares, o que diminui ainda mais a concentração de oxigênio. Pessoas heterozigóticas (AS) com anemia falciforme têm chances muito menores de que isso ocorra.

Os indivíduos heterozigóticos geralmente são assintomáticos e tem uma expectativa normal de vida, apresentando clínica somente sob hipóxia severa. Os pacientes homozigóticos, por sua vez, freqüentemente morrem na idade de adulto jovem.

A fisiopatologia ocorre da seguinte maneira. Quando a Hemoglobina-S fica exposta a hipóxia, ela torna-se insolúvel e precipita no interior da hemácia, provocando a falcização dessa hemácia.

Com essa nova configuração, as hemácias ficam impossibilitadas de atravessar os capilares e obstruem a microcirculação, gerando hipóxia e infartos teciduais, aumentando assim o regime de hipóxia em que ela se encontra e causando, então, um círculo vicioso que só é quebrado com o aumento da concentração de oxigênio sanguíneo.

Contudo, essa falcização só é reversível

se não houver lesão da membrana da hemácia. Quando houver lesão, a falcização é irreversível e a célula falcizada é removida da circulação (geralmente pelo baço) e sofre hemólise extravascular.

Além da hipóxia, outras causas como a desidratação e a acidose também podem provocar crises de falcização.

A sintomatologia das síndromes falciforme aparece somente após os 6 meses de idade, quando a HbF desaparece da circulação. Isso ocorre porque a hemoglobina fetal é formada por um par de globinas alfa e um par de globinas gama. Assim, como o defeito está localizado na cadeia beta, a hemoglobina fetal não precipita e, desta forma, protege as hemácias contra a falcização.

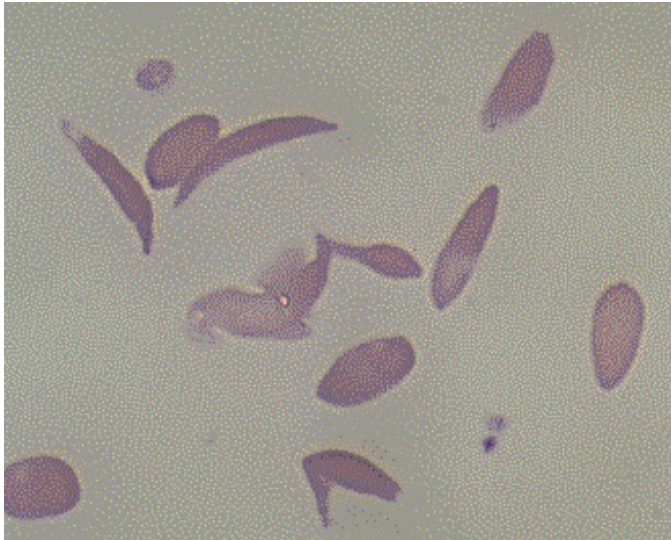


Figura 2 - Aqui está outro exemplo de anemia falciforme em pacientes homozigóticos, que apresentaram uma história clínica de severa dor abdominal frente a uma crise de falcização. As células falciformes tendem a se agrupar, obstruindo os pequenos vasos e levando a uma diminuição do fluxo sanguíneo, com conseqüente isquemia.

Os sinais e sintomas mais observados nas síndromes falciformes são:

- Diminuição do desenvolvimento e crescimento;
- Aumento na incidência de infecções (pneumococo);
- Diminuição da função esplênica \ Devido aos diversos episódios de infarto esplênico, essa patologia pode levar a uma auto-esplenectomia completa
- Anemias;
  - Diminuição na sobrevivência das hemácias (10 - 15 dias);
  - Hemólise severa e
  - Crises aplásticas \ Podem ocorrer fenômenos ocasionais e transitórios de anemia aplástica cujo mecanismo ainda não está bem esclarecido.

- Sintomas constitucionais;
- Sintomas veno-oclusivos;
  - Microinfartos (dor)
  - Macroinfartos
    - ◆ SNC \ Paralisia, convulsões, paresia, amaurose, etc.;
    - ◆ Rins \ Insuficiência renal;
    - ◆ Pulmões \ Insuficiência respiratória;
    - ◆ Fígado e vesícula biliar \ Lesões hepáticas;
    - ◆ Esqueleto \ Múltiplos infartos, dores ósseas, malformações, etc.;
    - ◆ Pele \ Úlceras;
    - ◆ Olhos \ Necrose de retina, amaurose, etc..

O diagnóstico das síndromes falciformes é feito através da anamnese (observando-se a raça do paciente e a sua clínica) e laboratorialmente, provocando-se falcização das hemácias através de um regime de baixa tensão de oxigênio.

Porém, o diagnóstico de certeza é feito pela eletroforese de hemoglobina, que, no paciente homozigótico, vai mostrar de 2 a 20% de HbF, 2 a 4% de HbA2 e 80 a 96% de HbS e, no paciente heterozigoto, 35 a 40% de HbS e 55 a 60% de HbA. Quanto maior a proporção de hemoglobina fetal no sangue, menos intensa vai ser a clínica do paciente.

O tratamento das síndromes falciformes é um tratamento basicamente de suporte, que inclui:

Hidroxiuréia \ Aumenta a concentração de HbF no sangue;

Tratamento suportivo;

Ácido fólico \ A hemólise crônica sempre reduz a concentração de ácido fólico devido a sua demanda aumentada;

Tratamento transfusional.

O prognóstico depende, como já foi dito, da porcentagem de hemoglobina fetal no sangue mas, nos pacientes homozigóticos, geralmente há êxito letal na idade de adulto jovem.

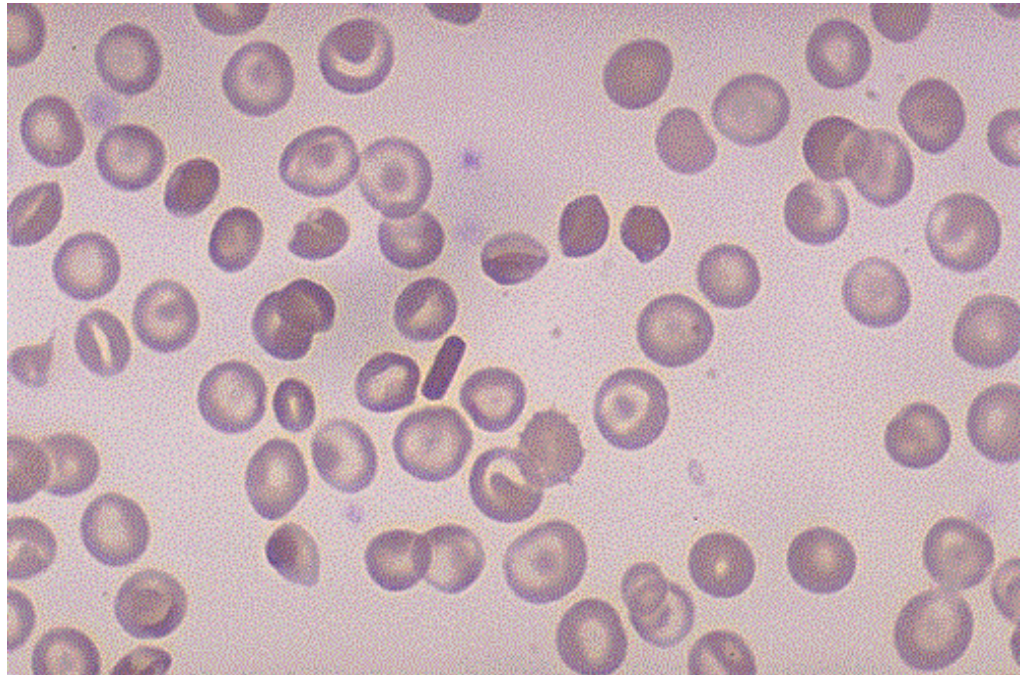
### Outras síndromes falciformes

■ **Beta talassemia falciforme** \ Apresenta uma clínica muito variável;

■ **Hemoglobinopatias**

- SC - Ocorre substituição do aminoácido da posição 6 da cadeia beta (glicina por lisina), manifestando-se por hemólise leve a moderada;

Figura 3 - No centro do campo está um eritrócito retangular que é indicativo de hemoglobinopatia-SC. Tanto a hemoglobina S quanto a hemoglobina-C estão presentes. Os eritrócitos podem sofrer falcização, mas não tão comumente quanto nas hemoglobinopatias-SS. A hemoglobina-C leva a formação de células em alvo, nas quais as hemácias tem uma mancha central avermelhada.



- SD - Ocorre uma troca de glicina por lisina na posição 121 da cadeia beta, manifestando-se por hemólise moderada a severa;
- CC - Apresenta pouca clínica, ficando o indivíduo praticamente assintomático. Microscopicamente, observam-se cristais de Hb, células em alvo e microcitose;
- E - Decorrente da permuta de glicina por lisina na posição 26 da cadeia beta. Apresenta clínica de talassemia minor.

### ■ Hemoglobinas instáveis

São hemoglobinas que se precipitam e, desta forma, apresentam um grau variável de hemólise. Existem mais de 100 tipos descritos.

São causadas geralmente por substituição de aminoácidos ou deleções, e sua forma de herança é autossômica dominante.

Microscopicamente ocorre a presença de corpúsculos de Heinz, que são cristais de hemoglobina no interior das hemácias.

O diagnóstico das hemoglobinas instáveis é feito através da eletroforese de hemoglobina e seu tratamento é, de maneira geral, suportivo. O único tratamento curativo é o transplante de medula óssea.

### ■ Hemoglobinas estáveis com afinidade anormal pelo oxigênio

#### • Alta afinidade

Já foram descritas 50 tipos de hemoglobinas com alta afinidade pelo oxigênio que, conseqüentemente, levam a uma hipóxia tecidual.

Geneticamente, apresentam herança autossômica dominante. Clinicamente, em geral são assintomáticas.

Laboratorialmente, apresentam um hematócrito alto (poliglobulia secundária), mas o diagnóstico é realizado pela eletroforese de Hb.

Como esta é uma doença benigna, não sintomática, não existe tratamento.

#### • Baixa afinidade

Quando as hemoglobinas não captam o oxigênio ou, se o fazem, liberam-no precipitadamente.

Também não há sintomatologia. Porém, pode ocorrer cianose familiar.

### ■ Metahemoglobinemia

A hemoglobina normal apresenta íons de ferro no estado ferroso. Quando esses íons estão no estado férrico, nós dizemos que ela é uma metahemoglobina, que tem a propriedade de não transportar oxigênio.

Fisiologicamente, nós temos 1 % de metahemoglobina circulante no nosso sangue.

Sua etiologia pode ser:

- Hereditária - Em geral assintomática (deficiência do citocromo beta-5 redutase);
- Drogas - Nitritos, nitratos, anilinas, fenacetina, sulfonamidas, lidocaína, etc.;
- Toxinas (cogumelo).

A clínica da metahemoglobinemia depende da proporção de metaHb no sangue.

Quando ela se encontra com 10 % do total de hemoglobina, ocorre apenas cianose. Quando sua proporção ultrapassa 35 % aparece a sintomatologia (de hipóxia tecidual) e quando ela estiver com uma concentração de 80 %, ela pode ser letal.

Seu tratamento é feito com azul de metileno (110 a 300 mg por dia) associado a ácido ascórbico (quando houver deficiência da metahemoglobina redutase).

Nas formas graves, preconiza-se o uso de 2 mg/Kg de azul de metileno. Deve-se repetir essa dose em 3 a 4 horas se necessário, ou seja, se o indivíduo não apresentar melhoras.

## Talassemias

As talassemias ocorrem devido a um defeito na síntese de subunidades da hemoglobina, ou seja, a hemoglobina é normal mas é sintetizada numa quantidade insuficiente. Assim, nós podemos dizer que os defeitos na talassemia são quantitativos e não qualitativos.

O resultado dessa diminuição na produção de hemoglobina é a formação de células hipocrômicas e microcíticas.

A clínica das talassemias é variável. Existem desde formas leves a formas fatais.

Para se entender as talassemias, é importante saber o número de genes que forma cada cadeia da hemoglobina porque a sua clínica vai depender do número de genes perdidos na herança.

Desta forma, nós temos:

- Cadeia alfa - 4 genes;
- Cadeia beta - 2 genes;
- Cadeia gama - 4 genes.

### ■ Alfa-talassemias

A alfa-talassemia é uma patologia de maior incidência nos descendentes dos povos de origem mediterrânica e asiática que se caracteriza por uma diminuição na produção de cadeias alfa da hemoglobina.

A grande maioria dos casos de alfa-talassemia ocorre por deleção dos genes formadores da cadeia alfa.

A clínica das alfa-talassemias, que se caracteriza por hipocromia e microcitose sem hemólise importante, varia de acordo com o número de genes deletados. Assim, nós temos:

- Perda de um gene

É o portador assintomático (A-/AA), sem anomalias hematológicas;

- Perda de dois genes

Apresentam eritrócitos microcíticos e discretamente hipocrômicos, sem hemólise ou anemia significantes.

- ◆ Homozigótica (A-/A-),
- ◆ Heterozigótica (--/AA);

- Perda de três genes

Apresenta hemólise compensada que se acompanha de anemia, icterícia e, com frequência, hepatomegalia, células em alvo, hipocromia e microcitose.

A precipitação da hemoglobina H, um tetrâmero composto por cadeias beta que se acumula devido a característica redução na síntese de cadeias alfa, leva a formação dos corpúsculos de Heinz.

- Perda de quatro genes

Geralmente leva a hidropsia fetal e é incompatível com a vida porque não transporta oxigênio.

Os fetos afetados apresentam hemácias contendo somente a hemoglobina Barts, que é um tetrâmero composto exclusivamente por cadeias gama.

## ■ Beta-talassemias

Epidemiologicamente, as beta-talassemias são mais frequentes nos povos descendentes de italianos e de asiáticos. Nessa patologia herda-se apenas um gene dos dois que iriam formar a cadeia beta das hemoglobinas.

Desta forma, os indivíduos portadores de beta-talassemias podem ser homozigóticos, quando se acompanham de uma anemia severa chamada anemia de Cooley ou talassemia major; ou heterozigóticos, quando apresentam a chamada talassemia minor, que tem pouca clínica.

Sua patogênese geralmente deriva da mutação ou deleção do gene formador das cadeias beta e, também, de uma persistência hereditária da hemoglobina fetal, na tentativa de aumentar a produção da cadeia alfa.

Assim, nas beta-talassemias nós vamos ter uma redução da hemoglobina-A e um aumento das hemoglobinas-F e A2.

A talassemia minor raramente apresenta manifestações clínicas. Cerca de 20% desses pacientes podem apresentar uma esplenectomia moderada e o seu diagnóstico é geralmente feito em pacientes avaliados por

anemia ou por anormalidades no hemograma, que apresenta uma contagem de eritrócitos elevada associada a microcitose.

Em contraste, pode não haver hipocromia, com uma CHCM normal.

Além disso, vão ser observadas células em alvo, células em forma de charuto e uma quantidade moderada de ponteados basofílicos.

A eletroforese de hemoglobina confirma o diagnóstico, mostrando um aumento de 2 vezes na quantidade de hemoglobina-A2.

Pacientes com talassemia menor que se tornam deficientes em ferro geralmente vão apresentar um nível normal de Hb-A2.

Aproximadamente metade dos pacientes com talassemia menor também vão apresentar uma modesta elevação nos níveis de hemoglobina fetal, isto é, para 2 ou 3%.

Não é necessário tratamento para a talassemia menor. Os pacientes devem ser orientados somente quanto a benignidade e quanto as implicações genéticas da sua patologia, principalmente naqueles em idade reprodutiva.

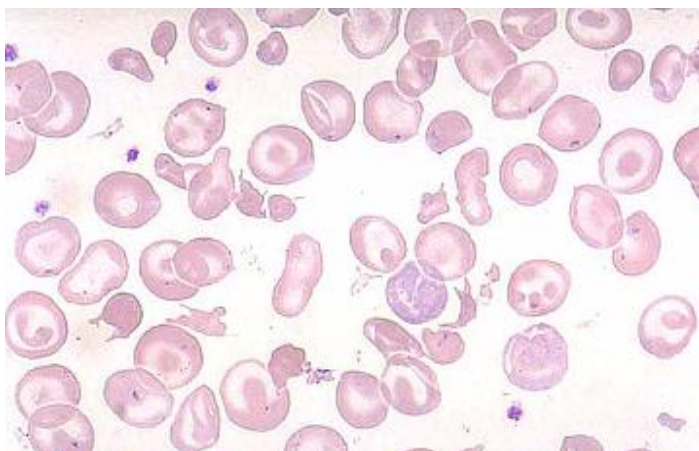
A administração de ferro é um erro básico e está contraindicada. Isso porque esses indivíduos já tem uma concentração de ferro aumentada e, desta forma, podem desenvolver uma hemocromatose adquirida.

Na talassemia major, as manifestações clínicas geralmente surgem após os 4 a 6 meses de vida, com a redução dos níveis de hemoglobina-F.

Esses pacientes desenvolvem anemia severa com um hematócrito menor que 20%, hemólise intra e extravascular, distúrbios do crescimento, puberdade tardia, alterações na coloração da pele e alterações ósseas com alargamento dos ossos malares (fácies de chimpanzé) que pode causar maloclusão da mandíbula.

Hepatoesplenomegalia também podem ser quase sempre observada nesses pacientes.

O diagnóstico da talassemia major deve ser considerado em qualquer paciente com anemia hemolítica severa associada a células hipocrômicas e microcíticas.



**Figura 4 - Talassemia major**

O exame do esfregaço de sangue periférico revela variações características na forma e no tamanho das hemácias, incluindo diversas células alvo, dacriócitos e células em forma de charuto.

A eletroforese de hemoglobina vai mostrar quantidades aumentadas de HbF e quantidades variáveis de HbA no paciente heterozigoto, com ausência de HbA no indivíduo homozigoto. A Hb-A2 pode estar normal ou elevada.



Os pacientes com talassemia major tem uma expectativa de vida curta porque a maioria deles tem uma anemia tão severa que necessita de transfusões constantes, que podem levar a uma hemocromatose significativa, resultando em anormalidades cardíacas, endócrinas e hepáticas, com conseqüente êxito letal.

O tratamento da talassemia major inclui medidas suportivas e, quando possível, o transplante de medula óssea, que pode curar até 80% desses pacientes.

Devido a demanda aumentada, é recomendado um tratamento de reposição de ácido fólico. A administração subcutânea de desferrioxamine permite a excreção de grandes quantidades de ferro e, desta maneira, quando administrado por um longo período de tempo, pode prevenir ou retardar o desenvolvimento de uma intoxicação pelo ferro.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
Hematologia  
**Leucemias agudas**

Etiologia

■ **Radiação ionizante**

Indivíduos com exposição ocupacional a radiação, pacientes em radioterapia, sobreviventes de explosões atômicas, etc. apresentam uma incidência previsível e dose-dependente de desenvolver leucemia;

■ **Fatores genéticos e congênitos**

Os portadores da Síndrome de Down têm de 40 a 60 vezes mais chances de desenvolver leucemia. Também, os pacientes com anemia de Fanconi, síndrome de Bloom, Klinefelter, Wiskott-Aldrich, etc. apresentam uma maior predisposição para as leucemias.

■ **Agentes químicos**

Principalmente os chamados agentes alquilantes, o benzeno e outros hidrocarbonetos aromáticos, agentes quimioterápicos, etc.

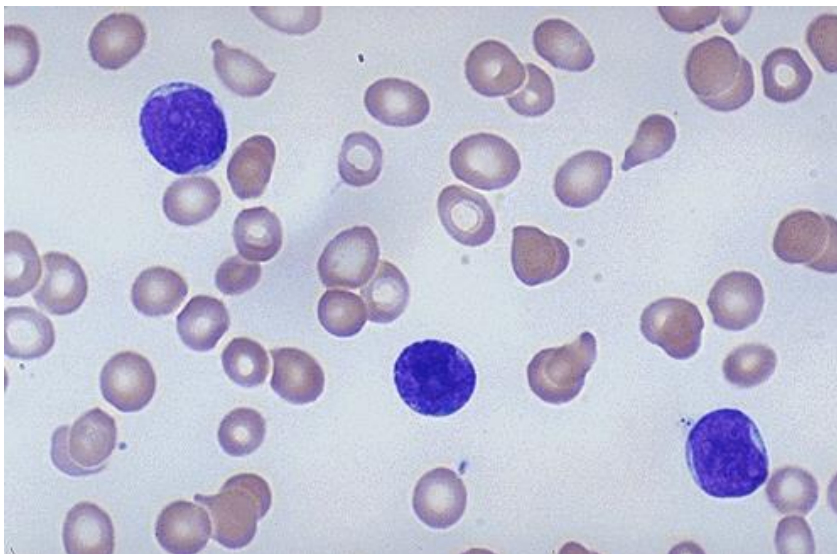
■ **Vírus**

Hoje em dia é muito comum a associação de alguns tipos de neoplasias com os vírus, principalmente o HTLV.

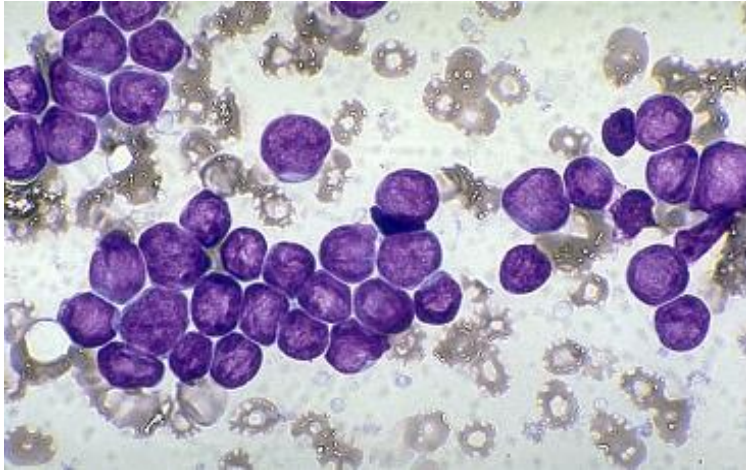
Classificação

Um grupo de hematologistas franceses, americanos e britânicos (FAB) classificou as leucemias agudas em:

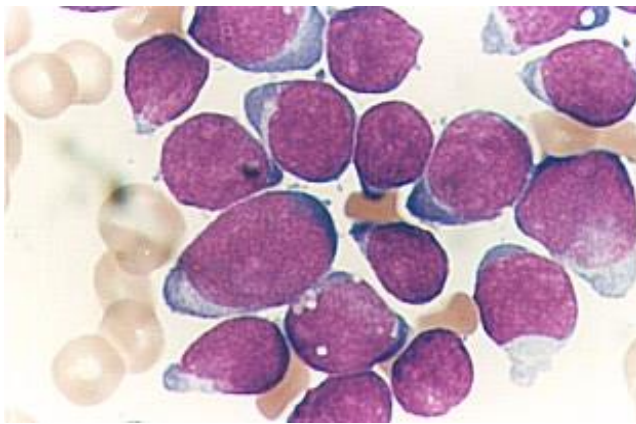
■ **Leucemias agudas linfoblásticas (LAL)**



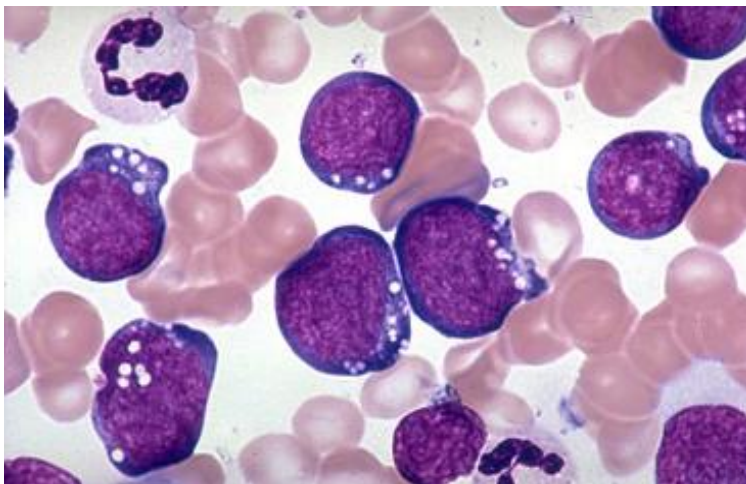
**Figura 1** - Os leucócitos observados nesta figura são linfócitos na forma de blastos, presentes na leucemia aguda linfoblástica (LAL). Esses linfoblastos são células muito imaturas, geralmente menores do que os blastos da LANL (10 a 15  $\mu\text{m}$  de diâmetro), que apresentam um núcleo grande, arredondado, com nucléolo e que tem a característica de apresentar somente uma fina linha de citoplasma agranular. A LAL é mais comum em crianças do que em adultos. Muitos casos de leucemia linfoblástica aguda, em crianças, podem responder bem ao tratamento.



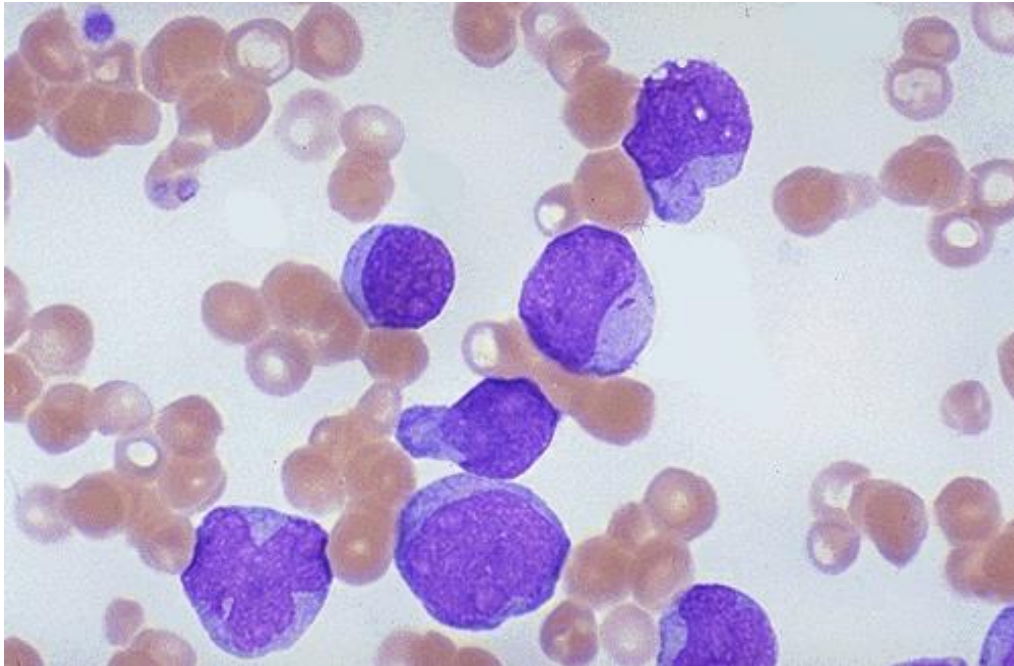
- L1 - Células pequenas e homogêneas, com uma membrana nuclear regular e um nucléolo pequeno (75%) \ Basicamente em crianças;



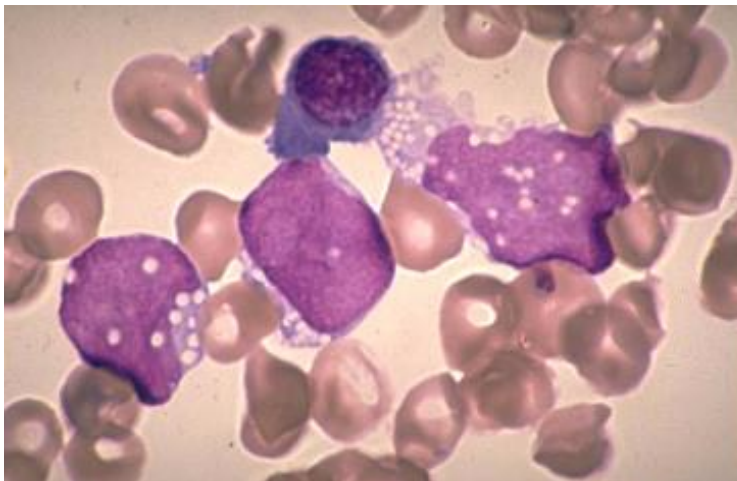
- L2 - Células maiores, com uma fração núcleo-citoplasmática menor, com mais pleomorfismo e com a característica de ter um ou mais nucléolos proeminentes (20%) \ Basicamente em adultos;



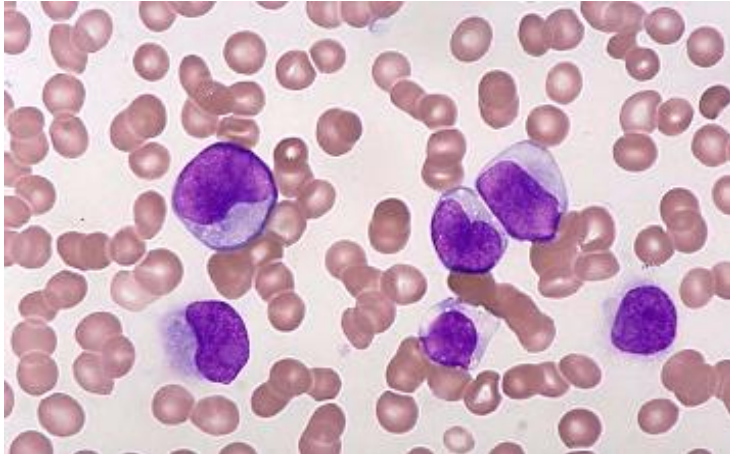
- L3 - Contêm núcleos vesiculares grandes com citoplasma basofílico e frequentemente vacuolizados. As células L3 têm um alto índice mitótico e representam a forma leucêmica do linfoma de Burkitt (5%) \ Ocorre em ambos. É extremamente agressiva e, desta forma, apresenta um prognóstico pobre.

**■ Leucemias agudas não linfoblásticas (LANL)**

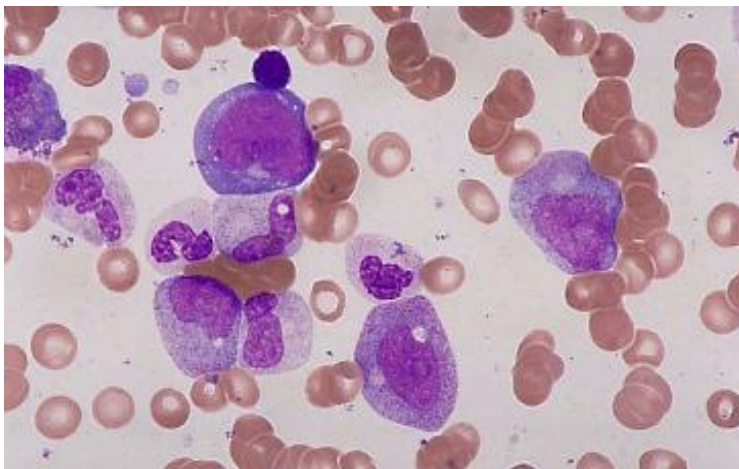
**Figura 2 - Nesta figura, observam-se mieloblastos imaturos característicos das leucemias agudas não linfoblásticas (LANL), também conhecidas por leucemias mielóides agudas. As células leucêmicas das LANL são muito grandes, com 12 a 20  $\mu\text{m}$  de diâmetro, e apresentam diversos nucléolos. Uma característica distinta desses blastos são os bastonetes de Auer, que são grânulos alongados presentes no citoplasma das células leucêmicas. Estes achados são diagnósticos das LANL. As LANL são mais frequentes em adultos jovens que em crianças.**



- M0 - Leucemia indiferenciada (3%);

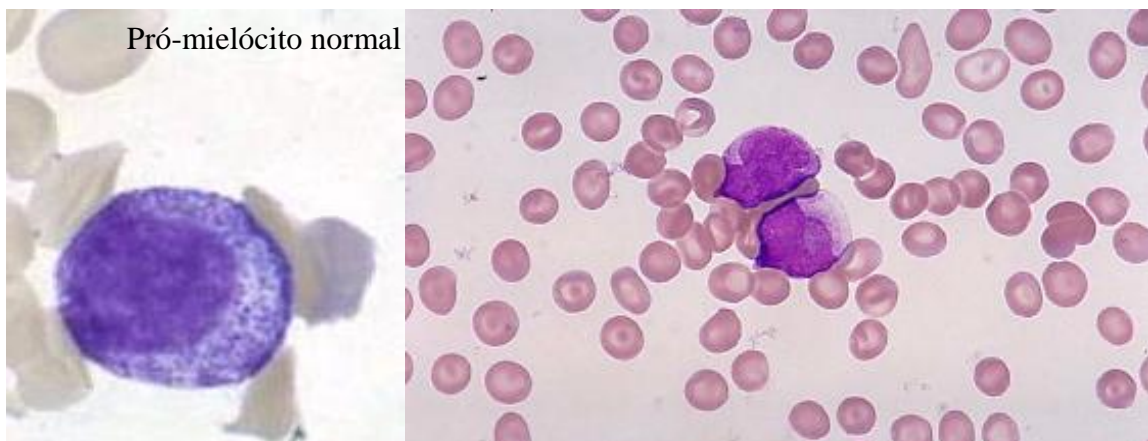


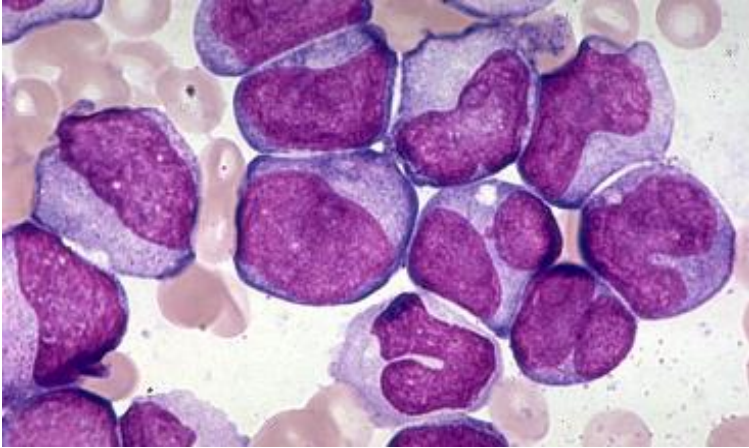
- M1 - Leucemia mieloblástica sem maturação (20%) \ Mais de 30% de blastos (mieloblastos), sem maturação e, eventualmente, com bastonetes de Auer (patognomônicos das LANL);



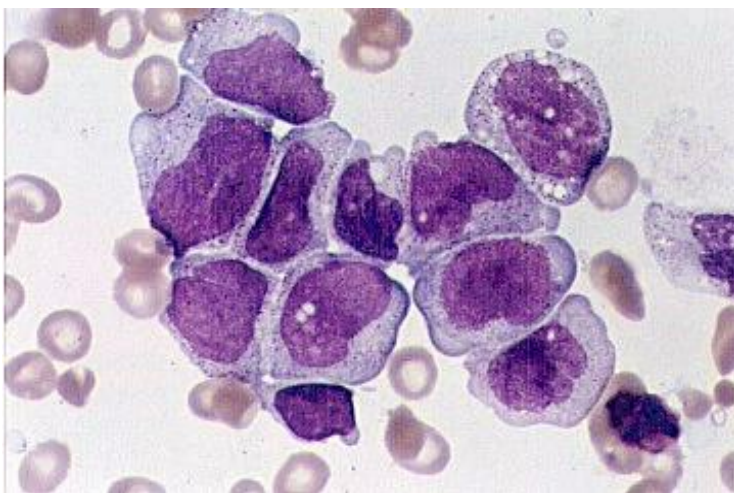
- M2 - Leucemia mieloblástica com maturação (25%) \ Mais de 30% de blastos, 10% de células em maturação e 20% de monócitos e bastonetes de Auer;

- M3 - Leucemia pro-mielocítica (10%) \ Apresentam pro-mielócitos anormais e bastonetes de Auer \ Está frequentemente associada a coagulação intravascular disseminada;

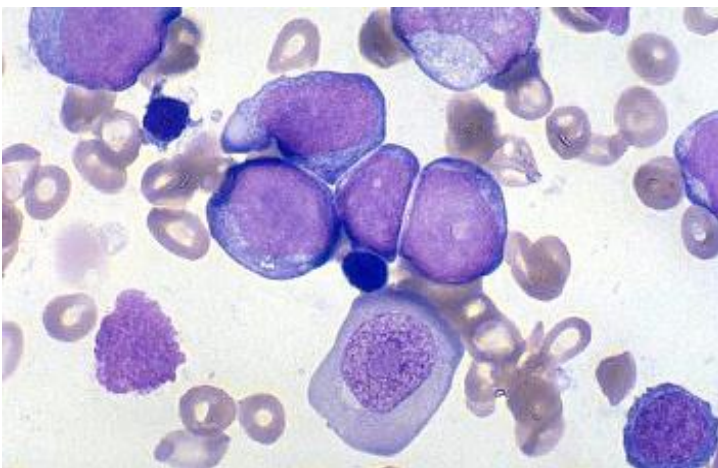




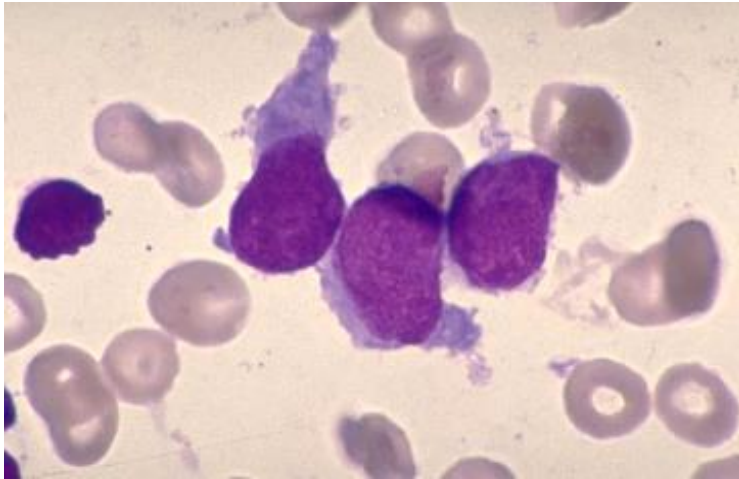
- M4 - Leucemia mielo-monocítica (20%) \ Mais de 30% de blastos (20% de linhagem monocítica) e bastonetes de Auer. Lembra a LANL M2  
 \ Envolve com maior frequência os tecidos extramedulares, incluindo a pele, gengiva e SNC;



- M5 - Leucemia monocítica (20%) \ 80% de linhagem monocítica (blastos monocitóides ou promonócitos) com ausência de bastonetes de Auer;



- M6 - Eritroleucemia (5%) \ 30% de blastos (M1, M2 ou M4) associados a elementos eritróides displásicos (50%);



- M7 - Leucemia megacario-blastica (5%) \ 30% de megaloblastos.

### ■ Leucemias agudas indiferenciadas (LAI)

- São de difícil diagnóstico morfológico;
- Presença de blastos de vários tamanhos, com citoplasma agranular e ausência de bastonetes de Auer.

**Tabela 1 - Classificação das leucemias agudas por citoquímica**

Tipo	PAS <sup>1</sup>	Peroxidase	Sudan	ENE <sup>2</sup>
Linfoblástica	+	-	-	-
M1, M2, M3, M6	-	+	+	-
M4	-	+	+	+
M5	-	-	-	+
M7	+	-	-	+
M0	-	-	-	-

Ainda, nós podemos classificar as leucemias agudas por imunotipagem. Assim, nós temos:

### ■ Leucemia Aguda Linfoblástica Comum \ É derivada de precursores da linhagem de células B

- 60% das LAL
- Tdt<sup>3</sup> +;
- CD 34 +;
- CD<sup>4</sup> 19 +;
- CD10 (CALLA<sup>5</sup>) +;
- Não expressa antígenos de células T.

### ■ Leucemia Aguda Linfoblástica B

- 5% das LAL;
- Translocação 8 - 14 (t(8;14)) \ Anormalidade cromossômica também presente no linfoma de Burkitt;

<sup>1</sup> Do inglês, "Periodic Acid Schiff" (N do A)

<sup>2</sup> "Esterase Não Específica" (N do A)

<sup>3</sup> Do inglês, "Terminal deoxynucleotidyl transferase" (N do A)

<sup>4</sup> Do inglês, "Cluster of Differentiation" (N do A)

<sup>5</sup> Do inglês, "Common Acute Lymphocytic Leukemia Antigen" (N do A)

- As células desta variante produzem uma imunoglobulina monoclonal que fica ligada a sua superfície.

■ **Leucemia Aguda Linfoblástica T** \ Ocorre frequentemente em adolescentes do sexo masculino, com uma alta contagem leucocitária e uma massa mediastinal anterior

- 20% de LAL;
- Tdt +
- CD1 +, CD2 +, CD5 + e
- CD7 + \ É o marcador mais importante.
- CALLA –

■ **Leucemia Aguda Não-Linfoblástica**

- CD33 +;

### Incidência

■ **Leucemia Aguda Linfoblástica**

- 1.500 novos casos por ano nos Estados Unidos;
- 70% dos casos em crianças de 2 a 10 anos.

■ **Leucemia Aguda Não-Linfoblástica**

- 11.000 novos casos por ano nos Estados Unidos;
- Até os 40 anos a sua incidência é rara, mas a partir daí, sua proporção aumenta chegando a sua máxima expressão na faixa dos 70 anos.

### Fisiopatologia

O defeito fundamental das leucemias agudas é uma proliferação desregulada de seus precursores na medula óssea, que perdem sua capacidade de diferenciação normal em resposta a sinais hormonais e interações celulares e, como não amadurecem, ficam praticamente sem sua função normal.

### Manifestações clínicas

As leucemias agudas partilham muitas manifestações clínicas. Na maioria dos pacientes, os sintomas iniciais de leucemia aguda estão presentes por um período inferior a 3 meses.

Devido a proliferação desregulada de células na medula óssea, que, então, ficam imaturas e não chegam ao seu objetivo final, a sintomatologia das leucemias agudas vai ser:

- **Anemia;**
- **Hemorragia; e**
- **Infecção.**



Uma sintomatologia pré-leucêmica pode ser identificada em aproximadamente 25% dos pacientes com leucemia aguda não linfoblástica. Nesses pacientes, anemia e outras citopenias estão presentes por meses ou anos antes do desenvolvimento da leucemia.

Além disso, algumas manifestações são mais frequentes dependendo do tipo de leucemia aguda presente. Por exemplo, indivíduos com LAL apresentam, com maior frequência, linfadenomegalia, hepato e esplenomegalia.

Os pacientes com LAL-T frequentemente apresentam uma massa mediastinal anterior.

Também, os pacientes com LANL geralmente apresentam infiltração gengival, principalmente os subtipos M4 e M5, e cloroma<sup>6</sup>.

As leucemias agudas também podem infiltrar os tecidos extramedulares tais como a pele, pulmões, olhos, etc.; particularmente na LANL-M5 ou na LAL.

Sintomas relacionados com a expansão da medula óssea, tais como a dor óssea, por exemplo, ocorrem em aproximadamente metade dos pacientes com leucemia aguda. Lesões osteolíticas são raras.

Ainda, as células neoplásicas podem infiltrar o espaço subaracnóide, causando meningite leucêmica, ou envolver diretamente o parênquima cerebral ou a medula espinhal.

O envolvimento neurológico é incomum na época do diagnóstico, mas o SNC é um freqüente sítio de recidiva, particularmente nos pacientes com LAL.

Os primeiros sintomas de meningite leucêmica podem ser dor de cabeça, náuseas e/ou paralisia dos nervos cranianos.

Edema de papila, tontura e alterações da conduta desenvolvem-se com a progressão da doença.

### Manifestações laboratoriais

#### ■ Hemograma

- Anemia;
- Leucócitos \ Podem-se encontrar normais ou diminuídos, mas geralmente apresentam-se elevados;
- Granulocitopenia;
- Trombocitopenia;
- Blastos \ Presentes na maioria das vezes.

#### ■ Aspirado de Medula Óssea

- Geralmente hipercelular com 30 a 100% de células blásticas;
- Fibrose reticular e necrose.

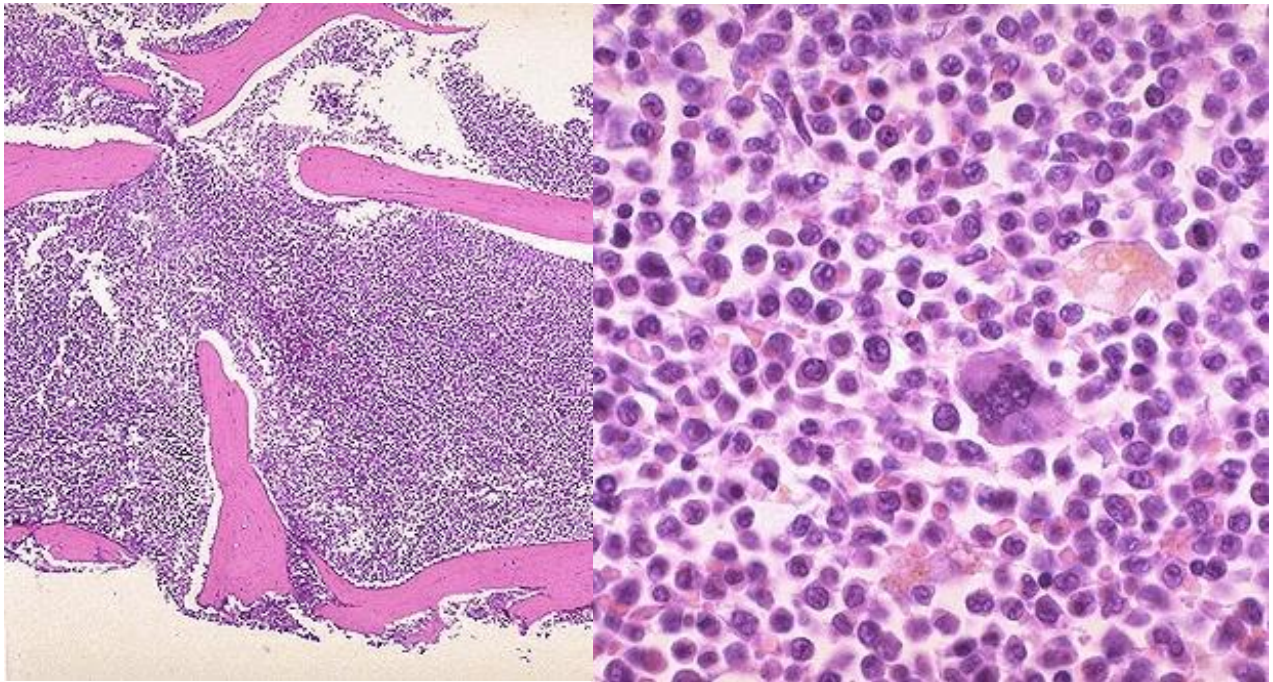
- Existem também vários **distúrbios metabólicos** como de ácido úrico, cálcio, potássio, fósforo, etc.

<sup>6</sup> É aquilo que, hoje, nós chamamos de sarcoma leucêmico. Corresponde ao acúmulo de células leucêmicas nos tecidos moles como, por exemplo, nos olhos, que se apresenta então com uma coloração esverdeada. (N do A)

## Diagnóstico

O diagnóstico da leucemia aguda necessita da demonstração de células leucêmicas na medula óssea, no sangue periférico ou nos tecidos extramedulares.

A medula óssea é tipicamente hiper celular, com infiltração de blastos leucêmicos e uma característica redução nos seus elementos normais.



**Figura 3 - Tipicamente, as leucemias tendem a preencher a medula óssea com células anormais, prejudicando a hematopoese normal. A medula a esquerda é 100% celular, mas está composta quase exclusivamente por células leucêmicas. Assim, os pacientes com leucemia têm tendência de desenvolver anemia, trombocitopenia, granulocitopenia e todas as complicações inerentes a elas, principalmente sangramentos e infecções. A direita, em grande aumento, é observada a medula óssea de um paciente com leucemia aguda não-linfoblástica. Pode-se observar um único megacariócito na região central.**

Por sua vez, o diagnóstico do tipo de leucemia é atualmente baseado numa combinação de características morfológicas, imunofenotípicas e citoquímicas, assim como na evidência de alterações genéticas específicas, quando presentes.

## Tratamento

O tratamento das leucemias agudas é feito basicamente com agentes quimioterápicos, que produzem uma morte celular fracionada, isto é, eliminam uma porcentagem de células tumorais em cada ciclo do tratamento.

A maioria dos regimes terapêuticos empregados para as leucemias agudas é capaz de produzir a eliminação de 99,9 a 99,999% das células leucêmicas.

Classicamente, o tratamento das leucemias agudas pode ser dividido em 3 fases:

### ■ Fase de indução à remissão

Intenso tratamento quimioterápico é administrado com o objetivo de reduzir a massa de células leucêmicas a níveis abaixo da detecção clínica.

O critério clínico para remissão completa inclui:

- Menos de 5% de blastos na medula óssea e ausência de células leucêmicas no sangue periférico;
- Restauração dos níveis do hemograma normal;
- Ausência de achados físicos atribuíveis ao envolvimento extramedular da leucemia

Contudo, se após a remissão um novo ciclo de quimioterapia não for administrado, as células residuais leucêmicas vão se expandir e levar a uma recidiva da doença.

### ■ Fase de consolidação ou intensificação da remissão

Depois que a remissão é alcançada, um ciclo adicional de quimioterapia deve ser dado para reduzir ainda mais a massa de células leucêmicas e, desta forma, erradicar a leucemia.

### ■ Fase de manutenção

É a fase em que é administrada uma quimioterapia de baixa dose por vários anos seguidos.

Nas leucemias linfoblásticas, 90% dos pacientes que não fazem profilaxia de doença em sistema nervoso central recidivam a doença nessa topografia, como já foi dito. Por isso, quimioterapia ou radioterapia local pode ser necessária.

## Prognóstico

### ■ Leucemia Aguda Linfoblástica

- 35% em 5 anos;

### ■ Leucemia Aguda Não-Linfoblástica

- 25% em 5 anos (sem transplante de medula óssea);
- 50 a 60% em 5 anos (com transplante de medula óssea).

O prognóstico depende também do local de translocação.

**Tabela 2 - Anormalidades citogenéticas**

Translocação	Tipo de leucemia	Prognóstico
T(4;11)	LAL	Ruim
T(16;16)	M4	Bom
T(9;22)	LAL	Ruim
T(8;14)	LAL-B	Muito ruim
T(10;11)	LAL-T	Ruim
T(11;14)	LAL-T	Ruim



*UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ*  
 Hematologia  
**Leucemia mielóide crônica**

Considerações gerais

As leucemias, como já foi visto, têm duas linhagens, a mielóide e a linfóide.

A leucemia mielóide crônica (LMC) faz parte do grupo de doenças mieloproliferativas, que têm as seguintes características:

- **Aumento da produção celular;**
- **Crescimento clonal** \ Somente uma linhagem de células torna-se anormal e se prolifera.

Além da leucemia mielóide crônica, que é uma neoplasia da linhagem granulocítica, outras doenças que fazem parte das doenças mieloproliferativas são:

1. Policitemia vera \ Proliferação descontrolada da linhagem vermelha;
2. Trombocitemia essencial \ Proliferação descontrolada da linhagem megacariocítica;
3. Metaplasia mielóide agnôgena com mielofibrose \ Produção excessiva de fibrose medular com metaplasia mielóide. Apresenta-se como uma metaplasia extramedular com esplenomegalia, hepatomegalia e mielofibrose, que levam, conseqüentemente, a pancitopenia.

As doenças mieloproliferativas geralmente tem um curso crônico mas também podem apresentar uma fase aguda ou se transformar numa leucemia aguda.

A leucemia mielóide crônica é uma desordem clonal da célula tronco, com aumento da mielopoese na presença de cromossomo Philadelphia, onde há produção excessiva de granulócitos e, mais raramente, de células vermelhas.

Etiologicamente, ela está associada a translocação do braço longo do cromossoma 22 para o cromossoma 9.

Fisiopatologia

Na LMC, a formação do cromossomo Philadelphia (reorganização do cromossoma 22) implica na formação de proteínas anormais de 210 e 190 kDa (p210 e p190, respectivamente) que apresentam atividade de tirosina quinase, amplificando os sinais celulares de proliferação e, desta forma, levando a um excesso na proliferação celular da linhagem granulocítica.

O cromossoma Philadelphia não é patognomônico de LMC pois ele pode aparecer em outras leucemias.

A proteína p190 está mais associada com a leucemia linfoblástica aguda (LAL) com cromossomo Philadelphia, enquanto que a proteína p210 é encontrada tanto na leucemia mielóide crônica quanto na LAL.

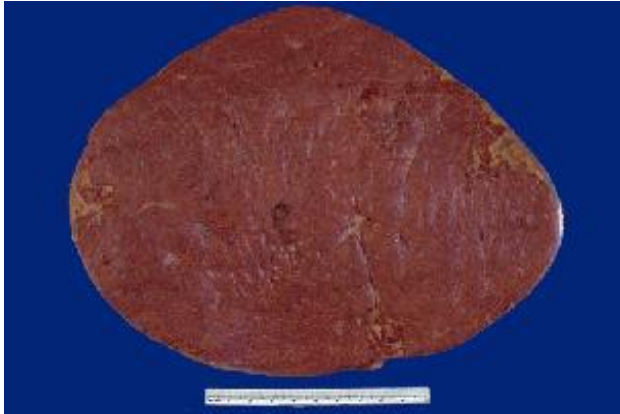
A instabilidade genética da LMC predispõe ao desenvolvimento de leucemia aguda.

A liberação dessas proteínas anormais e a proliferação excessiva dos clones anormais inibem as células normais da medula óssea. Porém, elas permanecem na medula e voltam a se proliferar normalmente frente a uma remissão da doença.

## Clínica

A clínica da leucemia mielóide crônica tem três fases básicas:

### 1. Fase crônica



Geralmente até os 3 ou 5 anos do início da doença.

Apresenta leucocitose com aumento no número de granulócitos (neutrofilia, basofilia e eosinofilia), esplenomegalia e, as vezes, trombocitose, anemia ou policitemia.

Geralmente é assintomática e o diagnóstico é acidental, através de uma leucocitose e uma queixa de desconforto no quadrante superior esquerdo resultante da esplenomegalia.

**Figura 1** - Este é um baço caracteristicamente aumentado (a régua tem 15 cm de largura). Esse tipo de esplenomegalia é geralmente indicativo de algumas doenças mieloproliferativas como a leucemia mielóide crônica. Observem as áreas de infarto esplênico nas regiões amareladas subcapsulares.

### 2. Fase acelerada

É a fase intermediária da leucemia mielóide crônica que tende a uma leucemia aguda. Ocorre após 3 ou 5 anos do início da doença.

Apresenta a sintomatologia de um estado hipermetabólico como:

- Esplenomegalia;
- Infarto esplênico;
- Hepatomegalia;
- Linfadenopatia \ Em raras ocasiões, uma linfadenopatia é observada e pode sugerir uma transição para uma leucemia aguda;
- Anemia;
- Emagrecimento;
- Fadiga;
- Febre;
- Hiperuricemia;
- Dores ósseas \ Devido a expansão do tecido hematopoético nos ossos e devido a infiltração do periósteo por células leucêmicas;
- Resistência a terapia;
- Mielofibrose e
- Aumento do número de blastos.

### 3. Crise blástica

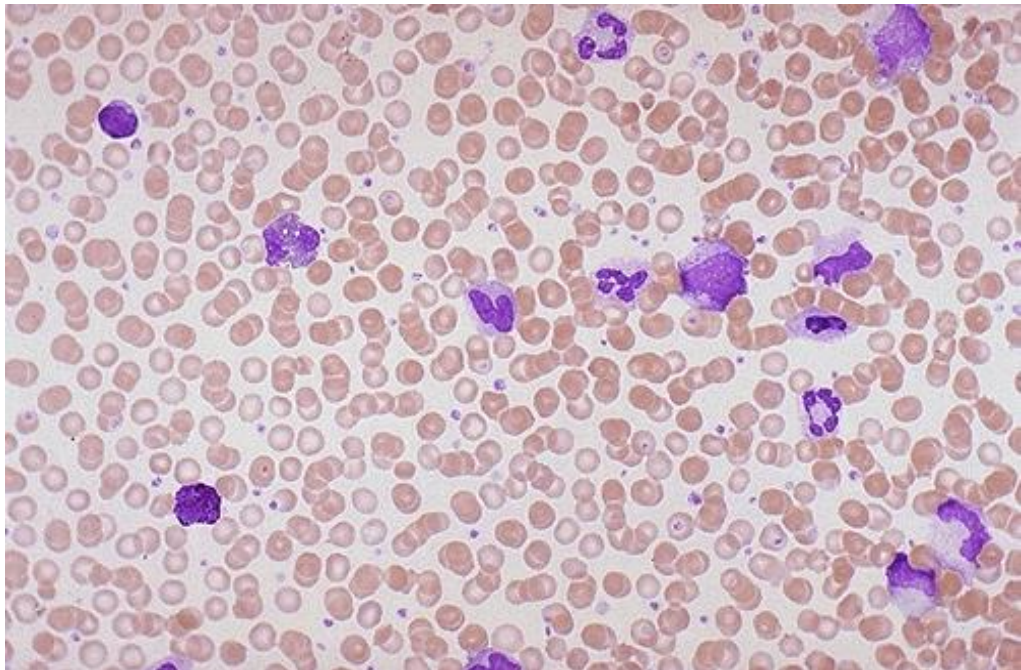
Comporta-se como uma leucemia aguda \ Diferencia-se da leucemia mielóide aguda pelo pequeno número de blastos e geralmente apresenta doença extramedular.

#### Laboratório

- **Fosfatase alcalina dos leucócitos** \ É diferente da fosfatase alcalina circulante

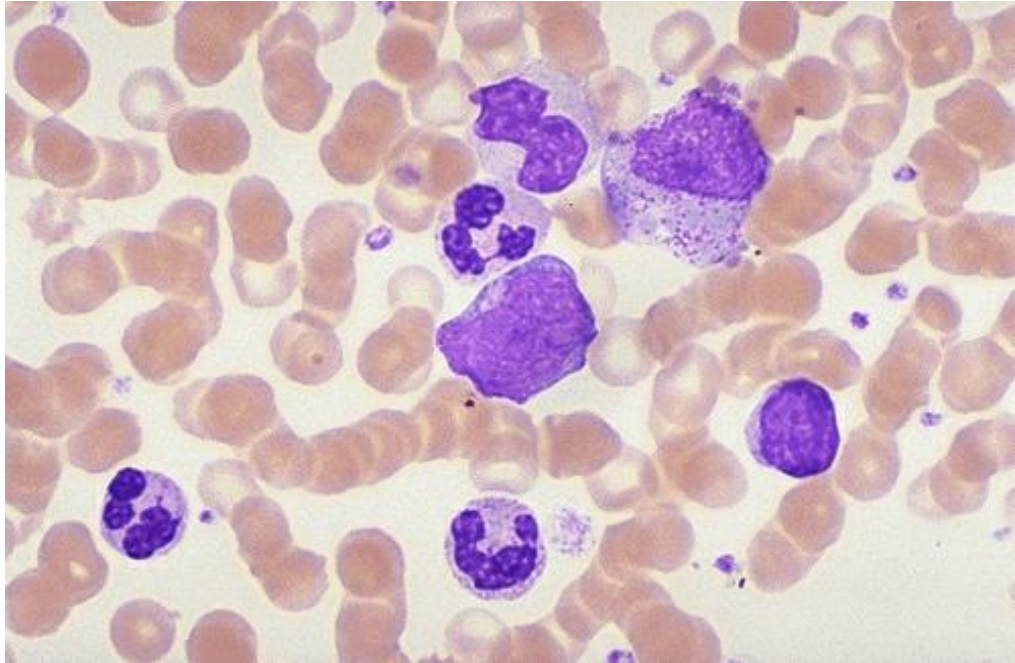
A fosfatase alcalina (FA) é uma enzima que normalmente se encontra no interior dos leucócitos. Porém, na LMC, as alterações citogenéticas levam a uma diminuição ou ausência de fosfatase alcalina no interior dos leucócitos.

Assim, o exame de fosfatase alcalina é um exame muito importante porque auxilia a diferenciar a LMC de outras doenças mieloproliferativas como a policitemia vera, por exemplo, que tem a fosfatase alcalina normal ou elevada.



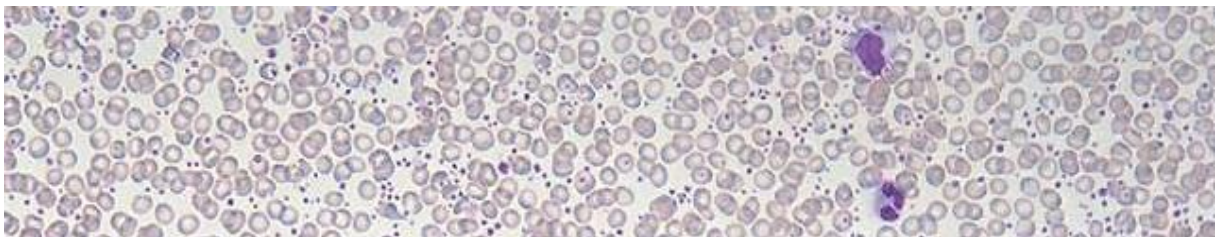
**Figura 2 - Existem numerosas células granulosas nesta figura, incluindo células mielóides imaturas. Esta condição faz parte do grupo de doenças mieloproliferativas e é conhecida como leucemia mielóide crônica (LMC), que é mais prevalente em adultos de meia idade. Um teste útil para ajudar a distinguir esta doença é a dosagem de fosfatase alcalina dos leucócitos, que deveria estar baixa nos pacientes com LMC e alta nos pacientes com outras doenças mieloproliferativas.**

- **Leucocitose**
  - Granulocitose
  - Desvio à esquerda
  - Aumento de blastos e
  - Eosinofilia e basofilia;



**Figura 3 -** Aqui está uma outra visão do esfregaço de sangue periférico de um paciente com leucemia mielóide crônica. Frequentemente, o número de basófilos e eosinófilos, assim como o das células mielóides imaturas (metamielócitos e mielócitos), está elevado. Ao contrário das leucemias mielóides agudas, não há muitos blastos na LMC. As células mielóides da leucemia mielóide crônica também são caracterizadas pela presença de cromossoma Philadelphia no seu cariótipo.

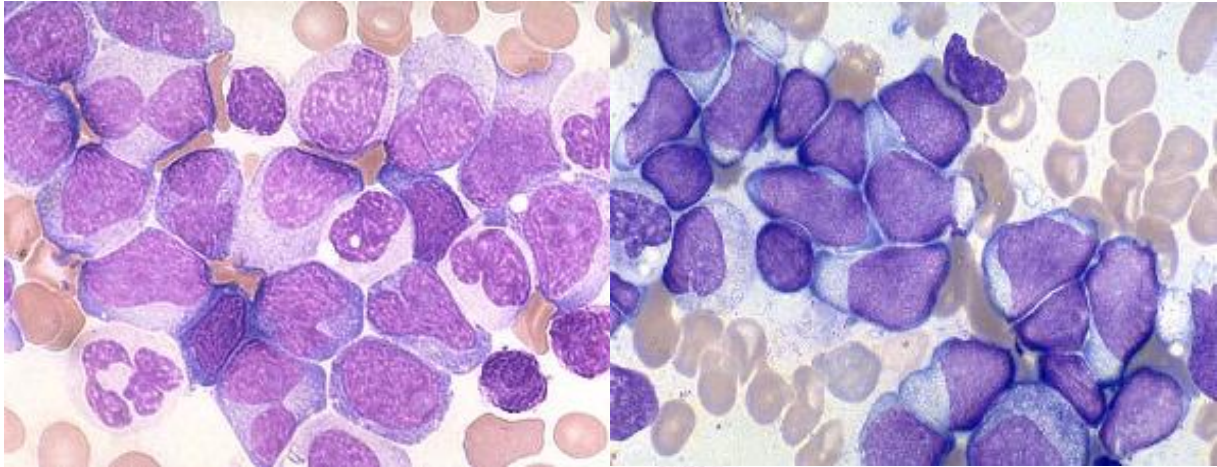
- **Anemia** \ Em 30% dos pacientes  
     \ Nas fases mais avançadas pode haver, inicialmente, poliglobulia;
- **Trombocitose** \ Em 50% dos pacientes;



**Figura 4 -** Trombocitose

- **Medula óssea hiper celular** \ O aspirado hiper celular de medula óssea não é diagnóstico porque é inespecífico;
- **Hiperuricemia**
- **Fase acelerada e crise blástica**  
     Os blastos são, em geral, mielóides (70%).  
     Raramente ocorre crise blástica basofílica, eritróide ou megacariocítica.  
     Cerca de 30% dos pacientes apresentam linfoblastos, que necessitam ser diferenciados dos mieloblastos porque os seus tratamentos são diferentes.





**Figura 5 - Estas são células blásticas respectivamente mielóides e linfóides, presentes na crise blástica da leucemia mielóide crônica**

Essa diferenciação pode ser feita através das suas morfologias, da presença da enzima deoxinucleotidil transferase terminal (Tdt) e da expressão “CALLA positivo” nas células linfoblásticas.

Quando houver crise basofílica deve ser feito o diagnóstico diferencial com LMC basofílica. Quando houver crise eritróide, com policitemia vera e quando houver crise megacariocítica com leucemia aguda M7.

### Diagnóstico

- **Leucocitose;**
- **Esplenomegalia** \ Acontece em 100% das LMC;
- **Cromossomo Philadelphia**

As vezes, a translocação não é detectável por certos exames e, desta forma, a LMC poderia ser considerada como “Philadelphia (Ph) negativa”. Mas isso deve ser dito ‘entre aspas’ porque virtualmente em todas as LMC consegue-se detectar o gene bcr-abl através da técnica de PCR<sup>1</sup>.

Contudo, na LMC juvenil, que ocorre em crianças com menos de 4 anos, o cromossomo Philadelphia é realmente negativo e, mesmo ao PCR, não se encontra a expressão do gene bcr-abl.

Nesta leucemia ocorre trombocitopenia, elevação da hemoglobina fetal e monocitose, que são características porque, normalmente, não ocorrem na LMC geral.

Sua etiologia freqüentemente é decorrente de infecção ou hemorragia e a LMC juvenil leva ao êxito letal geralmente devido a infecções ou devido a infiltração dos órgãos por monócitos e macrófagos, causando a sua insuficiência. Raramente ocorre transformação blástica.

<sup>1</sup> Do inglês, “Polymerase Chain Reaction” (N do A)

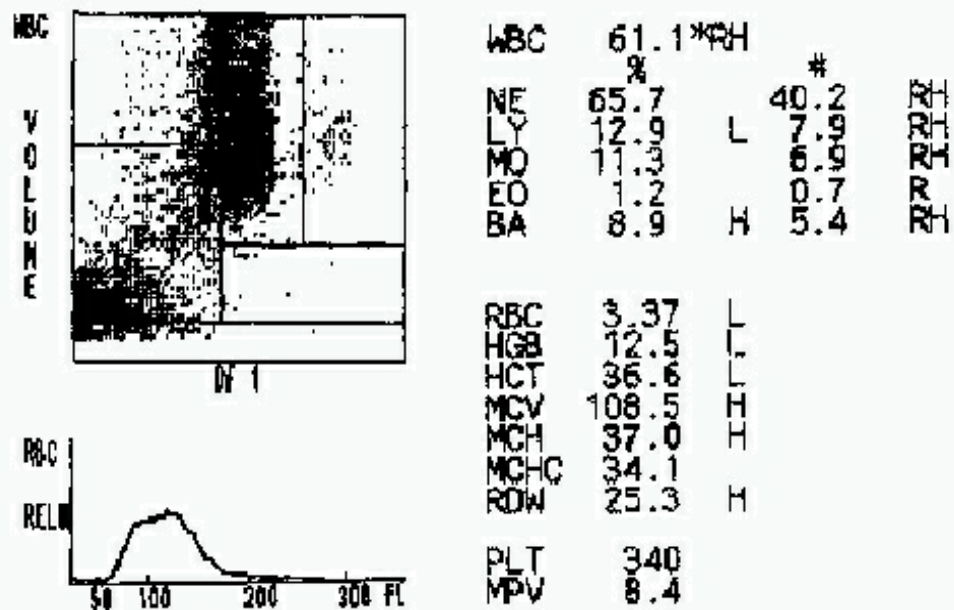


Figura 6 - Hemograma de um paciente com LMC. Observe o aumento marcante na contagem dos leucócitos (WBC)

### Tratamento

A leucemia mielóide crônica é incurável com as técnicas atuais de quimioterapia. O único tratamento curativo é o transplante de medula óssea. Nas fases crônicas iniciais, o TMO cura até 80% dos casos.

Caso o transplante não seja possível, o melhor tratamento é a associação de interferon com hidroxiuréia. O paciente recebe de 5 a 10.000 unidades por via subcutânea de interferon diariamente, sendo três vezes por semana associado a hidroxiuréia.

Esta estratégia terapêutica não cura, mas prolonga a sobrevida dos pacientes em até 4 anos ou mais. A sobrevida média dos portadores de LMC é de 4 a 5 anos, com evolução fatal.

O bussulfan, que tem como nome comercial Aminiran®, foi abandonado atualmente porque ele pode provocar esterilidade, amenorréia e fibrose pulmonar e retroperitoneal. Além disso, ele é de manuseio mais difícil que a hidroxiuréia e o interferon.

A associação de interferon e hidroxiuréia com citosina arabinosídeo pode também ser realizada.

O tratamento da crise blástica é semelhante ao feito para as leucemias agudas. Porém, ele é de difícil controle e é refratário a quimioterapia atual.

Outro recurso terapêutico é a irradiação esplênica ou a esplenectomia. Isso porque, além do baço aumentado poder causar uma trombocitopenia, ele faz compressão gástrica e resulta em dispepsia, dor abdominal, desconforto, etc.

A hiperuricemia geralmente presente pode ser tratada com alopurinol e hidratação.

## Prognóstico

Na LMC, alguns sinais que indicam um mau prognóstico são:

- **Eosinofilia ou basofilia;**
- **Idade** \ Quanto mais avançada pior o prognóstico;
- **Tamanho do baço** \ Quanto maior o baço, pior o prognóstico e menor a expectativa de vida;
- **Fase da doença** \ A fase crônica apresenta uma expectativa de vida mais prolongada que a fase blástica;
- **Contagem elevada de plaquetas;**
- **Presença de outras anormalidades cromossômicas.**

A cada ano que passa, a chance de um indivíduo portador de LMC desenvolver crise blástica é de 20%.

Geralmente, como já foi dito, a sobrevida média desses indivíduos é de 4 a 5 anos. Na fase acelerada, a sobrevida média é de 85 semanas e quando há crise blástica, a sobrevida diminui para 15 ou 20 semanas.

## Diagnósticos diferenciais

- **Policitemia vera** \ Faz-se o diagnóstico diferencial através da dosagem de fosfatase alcalina dos leucócitos e da ausência de cromossomo Philadelphia.

A policitemia vera é uma doença mieloproliferativa que resulta da expansão clonal de células vermelhas associadas em menor grau a expansão de granulócitos e megacariócitos.

Ela é uma doença insidiosa que geralmente inicia na meia-idade e pode ser dividida em primária e secundária.

A policitemia vera essencial ou primária é aquela que tem origem na MO.

A policitemia vera secundária é aquela que existe secundariamente a um regime de hipoxemia crônica, por exemplo.

Nas cardiopatias ou pneumopatias que levam a hipoxemia crônica, pode haver um mecanismo compensatório da medula óssea que aumenta a produção de glóbulos vermelhos.

Também, em indivíduos que vivem em grandes altitudes, há um mecanismo compensatório com produção elevada de glóbulos vermelhos para compensar a baixa tensão de oxigênio.

Ainda, pode também haver policitemia vera secundária a alguns tumores renais, cerebelares, uterinos, ovarianos, etc. que produzem eritropoetina em excesso e, conseqüentemente, estimulam o aumento da produção dos eritrócitos.

Clinicamente, os pacientes com policitemia vera podem referir cefaléia, vertigem, tinitus, alterações visuais, perda de peso, sudorese e um prurido intenso.

Aproximadamente 30% dos pacientes apresentam hipertensão arterial e o exame físico também pode mostrar esplenomegalia em 75% dos pacientes.

Quando o volume globular ultrapassa 60 ml/dl, a viscosidade sangüínea aumenta muito e, então, começam a surgir fenômenos de hiperviscosidade sangüínea com sobrecarga cardíaca, fenômenos hemorrágicos e fenômenos trombóticos secundários, resultando em sintomas neuropsiquiátricos.

O diagnóstico da policitemia vera é feito através de um hemograma com elevados níveis de hemoglobina e do hematócrito, associados a trombocitose, leucocitose e esplenomegalia.

Os níveis de eritropoetina sérica são importantes para a distinção entre a policitemia vera primária e a secundária.

Seu tratamento se faz através de sangrias repetidas, tentando manter o volume globular abaixo de 60 ml/dl e, desta forma, manter a viscosidade sangüínea aceitável.

O inconveniente das sangrias é que elas levam a deficiência de ferro quando são repetidas, causando uma anemia hipocrômica e microcítica. Neste caso, frente a um aumento da viscosidade, a complicação é maior porque as hemácias pequenas acumulam-se mais na microcirculação, causando um alentecimento da corrente sangüínea e, conseqüentemente, gerando microinfartos e micro-hemorragias ao nível de SNC, baço, fígado e pulmões, trazendo muitas vezes resultados fatais.

Outra opção de tratamento seria utilizar quimioterápicos e hidroxiuréia, que bloqueiam a produção de glóbulos vermelhos em excesso.

Também é uma doença incurável, mas tem um bom prognóstico. Quando há risco de vida, é indicado o transplante de medula óssea.

■ **Trombocitemia** \ Faz-se o diagnóstico diferencial através da dosagem de fosfatase alcalina dos leucócitos e da ausência de cromossomo Philadelphia

A trombocitemia é definida como uma doença mieloproliferativa caracterizada por níveis aumentados de plaquetas, com uma contagem acima de 600.000 células por microlitro.

O envolvimento clínico de outras linhagens hematopoéticas, além da linhagem megacariocítica, é incomum.

Assim como a policitemia vera, a trombocitemia pode ser primária, quando o número de plaquetas no sangue periférico ultrapassa um milhão; ou secundária,

quando o número de plaquetas geralmente não excede um milhão.

Na trombocitemia primária não existe processo inflamatório que suscita o aumento da produção plaquetária. Sua etiologia decorre geralmente de um processo neoplásico na MO.

A trombocitemia secundária, por sua vez, pode ser decorrente da LMC, de processos inflamatórios como o Lupus, a Artrite Reumatóide, sangramento agudo, deficiência de ferro, etc.

Clinicamente, o aumento do número de plaquetas leva a fenômenos trombóticos e hemorrágicos secundários.

A trombocitemia também se acompanha de esplenomegalia em  $\frac{2}{3}$  dos pacientes e, raramente, de policitemia ou granulocitose.

O esfregaço sangüíneo mostra plaquetas de diferentes tamanhos e forma, freqüentemente gigantes.

Seu tratamento é quimioterápico com o uso de hidroxiuréia, que bloqueia a síntese excessiva de plaquetas.

- **Mielofibrose idiopática** \ O diagnóstico diferencial é feito pela biópsia de medula óssea, onde se observa bastante fibrose. Quando ela é primária, tem cromossomo Philadelphia negativo e fosfatase alcalina dos leucócitos normal ou elevada. Porém, quando ela é secundária a LMC ela vai ter cromossomo Ph positivo e FA ausente ou diminuída.

É uma doença clonal caracterizada pela fibrose da medula óssea e pela hematopoese extramedular.

A mielofibrose não é derivada nem da linhagem eritrocitária nem da linhagem megacariocítica da medula óssea, mas sim do seu microambiente.

O aumento na produção de fibroblastos leva a uma fibrose na MO, que diminui a hematopoese normal e resulta numa anemia crescente, levando a uma hepatoesplenomegalia progressiva, como um mecanismo de compensar a produção diminuída da medula.

A mielofibrose idiopática tem um início gradual e uma evolução crônica e progressiva.

Clinicamente, em uma fase inicial, a mielofibrose apresenta anemia, trombocitose, leucocitose e policitemia. Em uma fase mais avançada, ocorre pancitopenia.

O esfregaço sangüíneo vai revelar poiquilocitose com característicos dacriócitos. A presença de fragmentos eritrocitários e eritroblastos também ocorre com freqüência.

Não existe um tratamento específico para a mielofibrose idiopática. O transplante de medula óssea é a única opção terapêutica curativa.

*UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ*  
Hematologia  
**Leucemia linfóide crônica e  
Tricoleucemia**

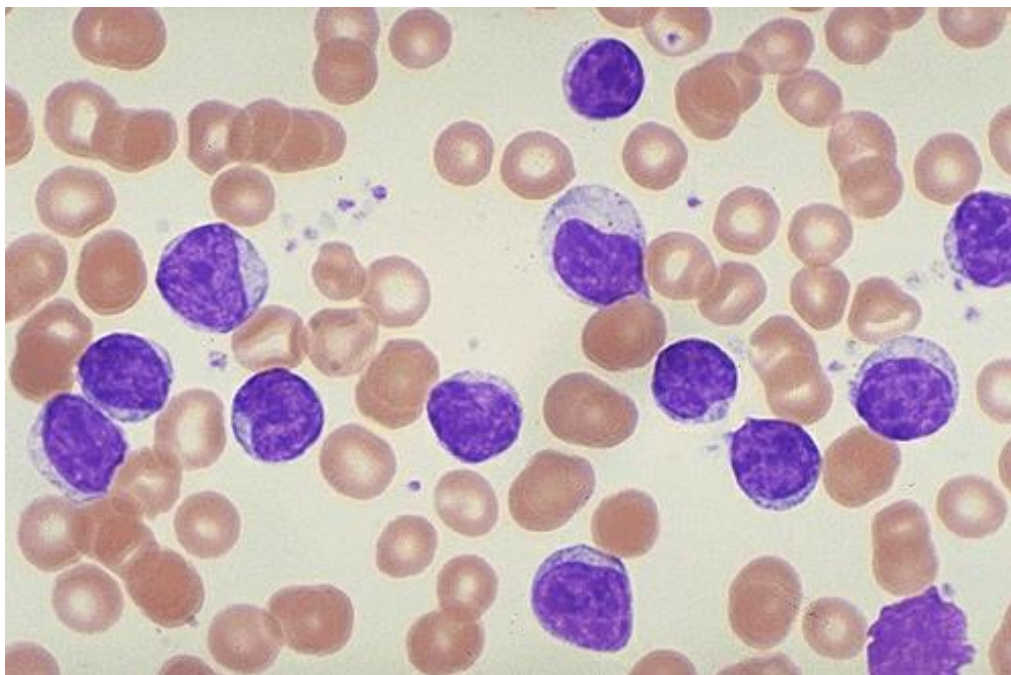
Leucemia linfóide crônica

A leucemia linfóide crônica (LLC) é uma neoplasia de linfócitos ativados com morfologia normal e que se acumulam na medula óssea, linfonodos, baço, fígado e sangue em grande número.

Sua incidência ocorre principalmente nos homens acima dos 50 anos de idade.

Etiologicamente, ela deriva de uma alteração citogenética, a trissomia do cromossoma 12, que acompanha freqüentemente a leucemia linfóide crônica mas que não é necessária para o seu diagnóstico.

A LLC é uma doença clonal em geral de células da linhagem B, mas pode também ocorrer raramente a partir das células T ou das células NK.



**Figura 1 - Estes linfócitos maduros estão aumentados exageradamente em número. Eles são indicativos de leucemia linfóide crônica, uma doença que é mais freqüente em idosos e que não responde bem ao tratamento.**

Diagnóstico

Ao exame físico, nós vamos encontrar diversas organomegalias, que ocorrem pela proliferação de linfócitos. Assim, nós vamos ter linfonodomegalia generalizada, hepato e esplenomegalia, etc.

Pela infiltração do sangue periférico, pode haver anemia e linfocitose com linfócitos de morfologia aparentemente normal mas que na verdade são células não-

produtoras de gamaglobulinas, o que leva a uma hipogamaglobulinemia secundária que predispõe a infecção principalmente por germes encapsulados, especialmente o pneumococo.

A dupla expressão de antígenos de célula B (CD19, CD20, CD21 e CD24) e de células T (CD5) na mesma célula é geralmente diagnóstica de leucemia linfóide crônica.

Na maioria dos casos, uma imunoglobulina monoclonal, principalmente a IgM, associada ou não a IgD, e ocasionalmente a IgG, pode ser demonstrada na superfície celular dessas células.

### Diagnóstico diferencial

#### ■ **Linfocitose reativa**

Ocorre em algumas infecções como por exemplo a AIDS em fase inicial. Sua fase avançada tem linfopenia.

Processos infecciosos como a sífilis também apresentam linfocitose reativa. Ainda, a coqueluche e a mononucleose infecciosa têm linfócitos normais em excesso que podem confundir com a LLC.

Contudo, na linfocitose reativa, as células são policlonais e predominantemente linfócitos T, enquanto na LLC, elas são quase sempre linfócitos B.

As linfocitoses reativas de linfócitos B podem ser diferenciadas das leucemias linfóides crônicas pela presença de imunoglobulinas monoclonais na membrana dos linfócitos neoplásicos.

#### ■ **Síndrome de Sézary**

A síndrome de Sézary é a fase leucêmica da micose fungóide, que é um linfoma cutâneo. O linfócito não é normal. Ele é menor e apresenta um núcleo polilobulado.

Geralmente há um extenso envolvimento cutâneo.

#### ■ **Leucemia T do adulto associada ao vírus HTLV-I**

Neste caso os linfócitos são grandes e têm um núcleo proeminente e, por isso, são fáceis de se diferenciar morfológicamente.

#### ■ **Linfomas**

Também fazem hepato e esplenomegalia. Quando começam a lançar suas células malignas na circulação confundem o diagnóstico.

Contudo, suas células geralmente tem o núcleo fendido e ausência de CD5.

Muitas vezes os linfomas de baixo grau, na fase leucêmica, são impossíveis de se diferenciar da LLC.

#### ■ **Tricoleucemia**

Na verdade, é uma forma mais jovem da leucemia linfóide crônica.

Distinguem-se da LLC com base na sua típica morfologia celular, marcadores tais como o CD25 e a presença de fosfatase ácida resistente ao tartrato (TRAP<sup>7</sup> positivo).

### ■ Macroglobulinemia de Waldenström

É uma doença neoplásica dos linfócitos onde há macroglobulinemia, especialmente de IgM, que é anormal e leva a fenômenos de hiperviscosidade sangüínea e infecções.

A macroglobulinemia de Waldenström é diferenciada da leucemia linfóide crônica com base na morfologia da medula óssea, leucopenia, CD38 positivo, imunoglobulina citoplasmática e a secreção de grande quantidade de IgM.

### Clínica

O diagnóstico da leucemia linfóide crônica é geralmente feito quando os níveis de linfócitos por milímetro cúbico tornam-se inferiores a 5.000 e a medula óssea apresenta uma infiltração de 30% de linfócitos B com CD5 positivo.

A clínica da LLC varia com o grau de infiltração medular, de citopenia ou de imunossupressão. Como há aumento da produção de linfócitos na MO, não sobra espaço para a proliferação de outras células havendo anemia, trombocitopenia, neutropenia e leucocitose com linfocitose.

Seu diagnóstico é um achado clínico.

Linfonodomegalia, infecções, esplenomegalia e uma discreta hepatomegalia também são encontrados.

Cerca de 20% dos pacientes desenvolvem anemia hemolítica auto-imune no curso da doença e, ainda, a LLC pode evoluir para um linfoma linfocítico agressivo, fenômeno que se denomina síndrome de Richter e resulta de uma evolução clonal da leucemia inicial.

### Tratamento

O tratamento da leucemia linfóide crônica depende da fase da doença e do prognóstico.

Isso porque, as vezes, ela ocorre em indivíduos com idade avançada, com comprometimento linfonodal pequeno que não traz alterações compressivas ou estéticas. Esse indivíduo, então, que vai ter uma linfocitose estável, não necessita fazer tratamento, só acompanhamento clínico.

Contudo, indivíduos com organomegalias sintomáticas, linfonodos aumentados com fenômenos compressivos e estéticos ou sintomas sistêmicos devem fazer tratamento.

#### ■ Drogas

- Deoxicoformicina (Pentostatina®);
- 2-Clorodeoxiadenosina;
- Monofosfato de fludarabina \ Principalmente;

<sup>7</sup> Do inglês, "Tartrate-Resistant Acid Phosphatase" (N do A)



- **Corticóides** \ Indicados no tratamento auxiliar da anemia hemolítica auto-imune.
- **Esplenectomia** \ O baço aumentado leva a trombocitopenia e anemia
- **Gamaglobulinas** \ Se houver infecção, está indicado o uso de gamaglobulinas como tratamento profilático, mas os custos são altos.

### Prognóstico

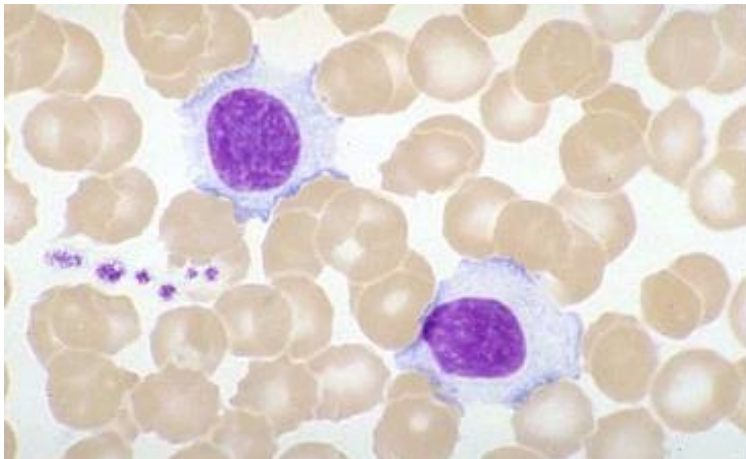
O prognóstico da LLC varia com o seu estadiamento:

1. **Estadio A** - Linfocitose com envolvimento clínico de menos que 3 grupos de linfonodos, sem anemia ou trombocitopenia \ Sobrevida de 8 a 10 anos.
2. **Estadio B** - Mais que 3 grupos de linfonodos envolvidos, sem anemia ou trombocitopenia \ Sobrevida de 5 a 6 anos.
3. **Estadio C** - Anemia ou trombocitopenia independente do grupo de linfonodos envolvidos \ Sobrevida de 2 a 5 anos.

### Tricoleucemia

A tricoleucemia é uma neoplasia linfóide caracterizada por:

- **Citopenias;**
- **Esplenomegalia;**
- **Proliferação celular típica no sangue e na medula óssea.**



**Figura 2 - Tricoleucemia**

Ela recebe também a denominação de leucemia de células pilosas ou cabeludas devido ao seu aspecto morfológico, com projeções citoplasmáticas semelhantes a cabelos (patognomônicas de tricoleucemia) e núcleo redondo ou oval com nucléolo presente.

A tricoleucemia é quase sempre causada pela expansão de linfócitos B capazes de produzir imunoglobulinas monoclonais. Suas células apresentam antígenos de células B e frequentemente

apresentam CD25 e receptores de interleucina-2. Também, essas células são “TRAP positivas”.

Em geral, tem uma incidência maior em homens acima dos 40 anos de idade e causa morte por infecção oportunistica.

O diagnóstico da tricoleucemia depende da identificação de células características na medula óssea e no sangue periférico e seu diagnóstico diferencial deve ser feito com a leucemia linfóide crônica, linfomas e macroglobulinemia de Waldenström.

Seu tratamento é realizado a base de interferon, pentostatina e 2-clorodeoxiadenosina.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
Hematologia  
**Linfomas**

Introdução

O termo correto para o linfoma deveria ser linfossarcoma do ponto-de-vista técnico, mas a expressão linfoma já está consagrada.

Alguns linfomas têm evolução bem longa, com curso arrastado e baixa agressividade, enquanto outros são rápidos e muito agressivos.

Por conceito, os linfomas são neoplasias malignas derivadas dos linfócitos ou dos seus precursores. Os tumores de origem histiocitária, que antigamente eram considerados como linfomas, são atualmente classificados como sarcomas.

Incidência

Sua incidência já foi descrita entre todas as faixas etárias dos 7 meses aos 106 anos. Porém, alguns tipos de linfomas são mais frequentes em jovens e outros nos adultos. Não há relato de incidência de linfomas em recém-nato.

Classificação

Quanto a sua classificação, os linfomas são basicamente divididos em linfomas Hodgkin e linfomas não-Hodgkin.

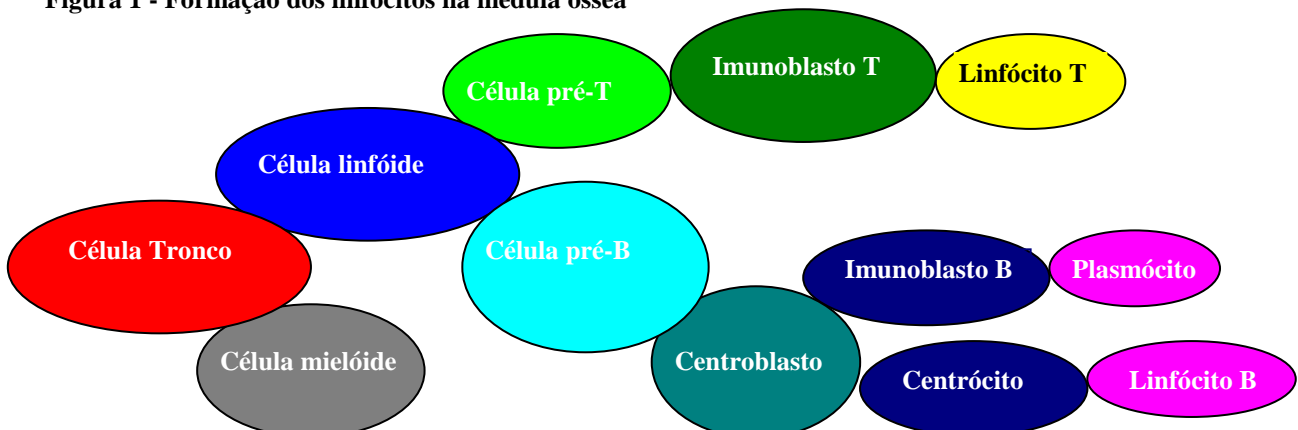
■ **Linfomas não-Hodgkin**

Atualmente, nós temos seis classificações diferentes para os linfomas não-Hodgkin. As principais são a classificação da Organização Mundial de Saúde, a da escola britânica, a de Stanford, a francesa e a alemã.

Nós vamos utilizar a classificação alemã, que é conhecida como de Kiel-Lennert. Kiel é uma cidade universitária alemã onde o pesquisador Lennert propôs essa classificação.

Ele se baseou na evolução do linfócito normal para fundamentar sua classificação.

**Figura 1 - Formação dos linfócitos na medula óssea**



Na medula óssea, nós temos uma célula tronco que pode seguir dois caminhos, o mielóide e o linfóide.

Um deles forma os linfócitos e o outro todas as outras células do sistema sangüíneo.

A linhagem linfóide, logo no início, é dividida em duas vias. A linhagem que forma o linfócito B inicia-se a partir de uma célula indiferenciada da célula tronco chamada célula pré-B.

Essa célula pré-B, em contato com um antígeno dirige-se para o centro germinativo dos linfonodos e transforma-se em uma célula grande com citoplasma claro, denominada então de centroblasto (célula não-clivada).

Em seguida, o centroblasto involui para dar origem ao centrócito (célula clivada) e, finalmente, ao linfócito B.

Numa segunda exposição ao antígeno, o linfócito B faz um caminho retrógrado para o centroblasto e forma o imunoblasto B (linfócito B ativado), que vai se transformar em um linfoplasmócito e, por fim, em plasmócito (célula produtora de imunoglobulinas).

No segundo caminho, há formação de linfócito T com apenas 2 células precursoras, a célula pré-T, que se diferencia da célula tronco; e o imunoblasto T, que tem origem a partir da célula pré-T quando esta entra em contato com um antígeno.

Os imunoblastos B e T são semelhantes morfológicamente, mas são geneticamente distintos.

A primeira grande vantagem que a classificação alemã de Lennert trouxe foi ter dividido os linfomas não-Hodgkin em baixo e alto grau de malignidade.

### *Linfomas de baixo grau de malignidade*

O linfoma linfocítico é um linfoma de baixo grau que pode ser subdividido em:

- Linfoma linfocítico tipo leucemia linfocítica crônica

É assim denominado porque quando é diagnosticado, anatomopatologicamente, é indistingüível da leucemia linfocítica crônica.

Sua diferença é que o linfoma inicia em tecidos sólidos como o linfonodo e pode atingir secundariamente tanto a medula óssea quanto o sangue (leucemização do linfoma), enquanto a leucemia linfocítica crônica inicia-se na medula óssea e atinge secundariamente o sangue, podendo fazer linfonodomegalia sistêmica.

O linfoma linfocítico tipo leucemia linfocítica crônica pode se formar tanto a partir de linfócitos B, linfócitos T ou de seus precursores.

- Tricoleucemia

Também denominada leucemia de células cabeludas, é considerada como linfoma linfocítico mas, na realidade, é uma leucemia que compromete a medula óssea, o baço e os linfonodos.

A tricoleucemia surge a partir de linfócitos B e seus precursores.

- **Micose fungóide**

É um linfoma linfocítico que tem tropismo especial pela pele e que começa como um eritema, se desenvolve para uma placa e, em seguida, forma um tumor. Pode também acometer órgãos internos.

Seu diagnóstico deve ser feito pelo clínico ou pelo dermatologista porque quando ele é feito pelo hematologista a doença já está em estado avançado e tem um pior prognóstico. Com a evolução, ela vai para a medula óssea e para o sangue (leucemização).

- **Síndrome de Sezary**

É um linfoma que se inicia na medula óssea e, com a evolução, pode fazer comprometimento cutâneo. Nesse instante, torna-se difícil diferenciar por uma biópsia se o paciente tem uma micose fungóide com comprometimento da medula óssea ou uma síndrome de Sezary com comprometimento cutâneo.

A síndrome de Sezary compromete também os linfócitos T e seus precursores.

- **Linfoma linfocítico de zona T**

Nos linfonodos, nós temos uma zona B (folículos linfóides e zona para-medular), uma zona T (zona interfolicular e zona para-cortical) e uma região formada pelos seios subcapsulares.

Esse linfoma linfocítico só aparece na zona T, mas vai proliferando e vai destruindo a zona B. Desta forma, como o aspecto geral do linfonodo mantém-se normal, muitas vezes pode-se confundir o diagnóstico de um linfoma de zona T com uma linfonodite crônica hiperplásica.

Outro linfoma não-Hodgkin de baixo grau de malignidade é o imunocitoma, que são os linfomas apresentados pelos plasmócitos ou seus precursores e que aumentam a quantidade de imunoglobulinas no sangue.

Os imunocitomas podem ser:

- **Linfoplasmocitóides**

Que acometem predominantemente as células linfoplasmocitóides da linhagem precursora dos linfócitos B.

- **Linfoplasmocíticos**

Que acometem predominantemente os plasmócitos, que também fazem parte da linhagem dos linfócitos B.

- **Polimorfo**

Que acomete todos os elementos da linhagem dos linfócitos B. É muito agressivo.

O plasmocitoma é outro linfoma não-Hodgkin que está classificado como um linfoma de baixo grau de malignidade na classificação de Kiel-Lennert.

Ele é semelhante ao mieloma múltiplo, que é uma neoplasia maligna constituída por plasmócitos que tem tropismo pela medula óssea de bacia, crânio e outros ossos chatos.

O plasmocitoma, por sua vez, é uma neoplasia maligna, constituída por plasmócitos, que forma um tumor isolado fora da medula óssea, ou seja, no estômago, no pulmão, nos testículos, etc. Não há nada de anormal na medula óssea.

O mieloma múltiplo tem um prognóstico pior do que o plasmocitoma.

Quando a neoplasia se faz com origem no centro germinativo, nós podemos ter o centroblasto (célula não-clivada) e/ou o centrócito (célula clivada) proliferando e dando origem ao chamado linfoma centrocítico, quando somente o centrócito é acometido, ou ao linfoma centroblástico-centrocítico, quando ambas as células são acometidas.

O linfoma centroblástico-centrocítico pode, ainda, ser difuso ou nodular, quando também é chamado de folicular. Nesta variante, a neoplasia procura imitar o reproduzir estruturas foliculares e, portanto, apresenta um prognóstico menos ruim.

### *Linfomas de alto grau de malignidade*

Quanto aos linfomas de alto grau de malignidade da classificação de Kiel-Lennert, nós temos vários exemplos.

O linfoma centroblástico, originário das células não-clivadas da linhagem dos linfócitos B tem um prognóstico e um tratamento bem distintos do linfoma centrocítico descrito anteriormente.

O linfoma linfoblástico, semelhantemente ao linfoma linfocítico, pode ser subdividido em:

- Linfoma linfoblástico tipo leucemia linfoblástica aguda

É um linfoma que acomete predominantemente jovens e caracteriza-se por uma massa mediastinal que freqüentemente sofre leucemização.

Difere da leucemia linfoblástica aguda porque esta inicia-se na medula óssea e no sangue e secundariamente pode fazer uma massa mediastinal.

O linfoma linfoblástico do tipo leucemia linfoblástica aguda pode ser do tipo B, T ou "Null".

É importante observar que o diagnóstico diferencial tanto do linfoma linfocítico tipo leucemia linfocítica crônica quanto do linfoma linfoblástico tipo leucemia linfoblástica aguda deve ser realizado pois os linfomas e as leucemias têm tratamentos e prognósticos diferentes.

- Linfoma linfoblástico não-classificável

É morfológicamente semelhante ao anterior mas acomete pessoas mais idosas e não faz disseminação sangüínea.

Outro linfoma classificado como de alto grau de malignidade pela classificação alemã é o linfoma de Burkitt, que já foi considerado como um linfoma linfoblástico.

Atualmente, Lennert retirou o linfoma de Burkitt da classificação dos linfomas linfoblásticos e o considera como uma entidade a parte.

Esse linfoma acomete principalmente crianças na faixa etária de 7 a 14 anos e é quase epidêmico na África.

Ele acomete os linfócitos B e seus precursores e tem um tropismo por anéis dentários, intestinos e ovários.

O linfoma imunoblástico é um linfoma não-Hodgkin de alto grau de malignidade que acomete tanto linfócitos T quanto linfócitos B.

Ainda dentro do grupo de linfomas de alto grau de malignidade, existe cerca de 20% que não se enquadra em nenhum dos subgrupos anteriormente descritos e que, portanto, foram agrupados num subgrupo não-classificável.

**Tabela 1 - Linfomas não-Hodgkin**

<b>Linfomas de baixo grau de malignidade</b>	
Linfoma linfocítico	Linfoma linfocítico tipo leucemia linfocítica crônica Tricoleucemia Micose fungóide Síndrome de Sezary Linfoma linfocítico de zona T
Imunocitoma	Imunocitoma linfoplasmocitóide Imunocitoma linfoplasmocítico Imunocitoma polimorfo
Plasmocitoma	
Linfoma centrocítico	
Linfoma centroblastico-centrocítico	
<b>Linfomas de alto grau de malignidade</b>	
Linfoma centroblastico	
Linfoma linfoblástico	Linfoma linfoblástico tipo leucemia linfoblástica aguda Linfoma linfoblástico não-classificável
Linfoma de Burkitt	
Linfoma imunoblástico	
Linfomas não-classificáveis	

Etiologicamente, nós podemos relacionar alguns tipos de linfomas não-Hodgkin a infecções virais. Por exemplo, alguns estudiosos confirmam que em 100% dos pacientes com linfoma de Burkitt há uma infecção subjacente pelo Epstein-Barr vírus.

Também, o HTLV<sup>8</sup>-1 é o agente etiológico de alguns linfomas de células T que ocorrem nos adultos em regiões endêmicas.

Para os demais tumores nada está confirmado.

A imunossupressão é uma outra possível causa dos linfomas não-Hodgkin. Ela pode ser congênita ou adquirida.

<sup>8</sup> Do inglês, "Human T-cell Leukemia Virus" (N do A)

Por exemplo, pacientes leucêmicos tratados com quimioterapia, em contrapartida com o aumento da sobrevida provido pelo tratamento, apresentam uma maior incidência de linfomas malignos do que o resto da população.

Isso significa que a quimioterapia, a longo prazo, pode desenvolver alguma alteração que propicie o desenvolvimento de um linfoma nesses pacientes.

Semelhantemente, pacientes submetidos a transplante renal e subsequente terapêutica imunossupressora apresentam uma incidência 145 vezes maior que a população geral de apresentar um linfoma.

O interessante, nesses casos, é que o tipo histológico dos linfomas acomete faixas etárias geralmente incomuns a eles e, também, ocorrem comprometimentos de sítios normalmente não acometidos.

Apesar do progresso limitado na identificação dos agentes etiológicos dos linfomas não-Hodgkin, grandes avanços têm sido obtidos na identificação dos genes que parecem estar envolvidos na transformação linfomatosa.

Anormalidades genéticas têm sido bem documentadas em numerosos tipos de linfoma não-Hodgkin. O exemplo mais bem estudado é a translocação (8;14), ou as variantes (2;8) e (8;22), presente em mais de 90% dos linfomas de Burkitt. Outro exemplo é a translocação (14;18), que pode ser observada em aproximadamente 85% dos pacientes com linfoma folicular e 35% dos pacientes com linfoma difuso.

### *Locais de comprometimento*

Os linfomas não-Hodgkin frequentemente acometem os sítios linfáticos.

Em 40% dos casos, porém, eles comprometem sítios extralinfáticos como as mucosas, a pele, os testículos, as glândulas salivares e o sistema nervoso central, quando apresentam características morfológicas diferentes e um comportamento mais agressivo se comparado com um linfoma do mesmo tipo histológico acometendo somente sítios linfáticos.

### *Manifestações clínicas*

Clinicamente, mais de 2/3 dos pacientes podem apresentar linfonomegalia periférica discreta ou com até 10 cm de diâmetro. Os linfonodos são geralmente indolores e persistentes. Também pode haver febre, emagrecimento e sudorese noturna.

### *Diagnóstico*

O diagnóstico de um linfoma é obtido principalmente a partir de uma boa anamnese e de um bom exame físico.

Antigamente, fazia-se laparotomia exploradora para retirada do baço, de várias cadeias linfonodais e para biópsia hepática profunda dos dois lobos.

Atualmente, essa prática está cada vez sendo menos usada devido aos novos métodos diagnósticos que surgiram como a ecografia, a tomografia computadorizada, a ressonância magnética, etc.

Porém, na tricoleucemia e em situações quando há hiperesplenismo, a esplenectomia terapêutica é ainda obrigatória.

### *Diagnósticos diferenciais*

O linfoma não-Hodgkin tem diversos diagnósticos diferenciais. No momento do diagnóstico, deve-se excluir causas infecciosas devidas a bactérias (cárie, gengivite, amigdalite, etc.), vírus (mononucleose infecciosa, citomegalovírus, HIV) e parasitas (toxoplasmose), que também cursam com linfonodomegalia cervical.

Também, como nós já vimos, a leucemia linfoblástica aguda e a leucemia linfocítica crônica são muito semelhantes a alguns tipos de linfoma linfoblástico e linfocítico, respectivamente.

Os linfomas não-Hodgkin que comprometem o fígado e o baço, formando massas tumorais, tornam difícil o diagnóstico diferencial pela ecografia com outros tipos de neoplasias, principalmente as sarcomatosas.

Ainda, como a resposta imunológica do nosso organismo é semelhante mesmo para diferentes antígenos, alguns agentes podem simular a morfologia de um linfoma.

Por exemplo, alguns medicamentos como os derivados da idantoína, por exemplo, fazem reação imunoblástica muito intensa e, conseqüentemente, levam a linfonodomegalia, simulando o linfoma imunoblástico.

Outros medicamentos como alguns antibióticos, principalmente a penicilina; certos analgésicos não-esteroidais; cardiotônicos; antidiuréticos; etc., também podem mimetizar alguns tipos de linfoma não-Hodgkin.

Para se ter certeza que um medicamento está simulando a presença de um linfoma, basta retirar o uso do medicamento durante um certo período.

Assim como esses agentes químicos, alguns agentes biológicos também podem confundir. A mononucleose infecciosa, por exemplo, pode causar linfonodomegalia acentuada com muitos imunoblastos e com comprometimento esplênico.

Porém, nesses casos, quando cessar a agressão, cerca de uma semana depois, a reação desaparece.

### *Tratamento*

A terapêutica realizada em um linfoma de baixo grau de malignidade é geralmente feita com um único quimioterápico (sistema monodroga) com o objetivo de manter a doença estagnada.

Quando um paciente está sendo tratado no sistema monodroga, o único risco que pode haver é que o linfoma passe de uma forma mais "benigna" para uma forma mais agressiva, ao que se denomina Síndrome de Richter.



A cada vez que um linfoma recidiva ele se torna mais agressivo e necessita de uma terapêutica quimioterápica cada vez mais forte.

Contudo, nós devemos saber que a quimioterapia causa baixa na imunidade podendo reativar, por exemplo, uma tuberculose, uma toxoplasmose, etc. e conseqüentemente causar repercussões sistêmicas, como uma septicemia grave, e levar o paciente a êxito letal.

Quando um paciente necessita de um transplante de medula óssea terapêutico, a imunossupressão a que ele é submetido deixa-os muito susceptíveis a infecções oportunistas principalmente por fungos ou vírus (citomegalovírus ou Herpes Simplex Vírus); e a afecções broncopulmonares que também podem levar o paciente a êxito letal.

### *Prognóstico*

O prognóstico dos linfomas não-Hodgkin obviamente varia de acordo com sua classificação em baixo ou alto grau de malignidade.

Os linfomas de baixo grau de malignidade são muito resistentes a terapêutica pois suas células são mais maduras. Contudo, eles apresentam uma sobrevida mais longa do que os linfomas de alto grau de malignidade que, por sua vez, respondem bem a terapêutica mas apresentam um alto índice de recidiva.

### ■ **Doença de Hodgkin**

A doença de Hodgkin é uma variante dos linfomas que acomete qualquer faixa etária, porém, tem dois picos principais na segunda década e após a quarta década.

### *Etiologia*

Pode ser infecciosa ou neoplásica.

### *Diagnóstico*

Microscopicamente, para se fazer o diagnóstico de linfoma de Hodgkin, deve-se encontrar no mínimo uma célula de Reed-Sternberg mas que, sozinha, não faz o diagnóstico.

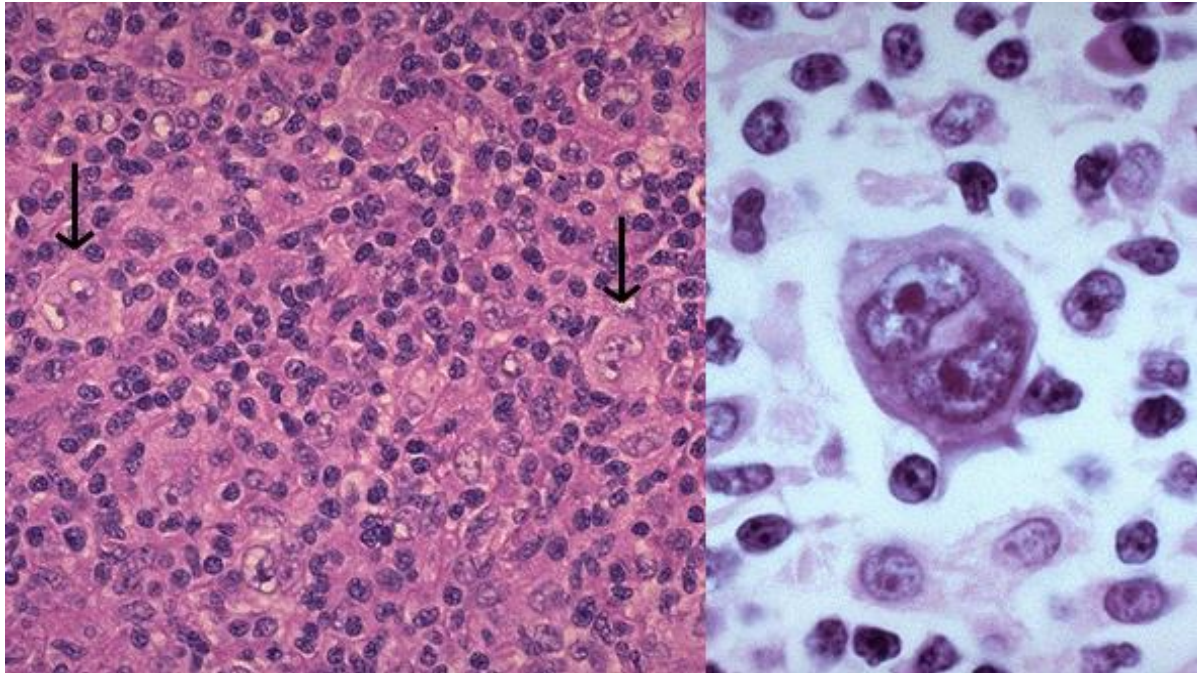
Ou seja, a célula de Reed-Sternberg é uma célula essencial para o diagnóstico de linfoma Hodgkin. Porém, como ela não é patognomônica da doença de Hodgkin, devem haver outras estruturas presentes para confirmar seu diagnóstico.

As características clássicas de uma célula de Reed-Sternberg são o citoplasma grande, binucleada com núcleos volumosos, acidofílicos e com halo claro perinucleolar. Sua cromatina é geralmente centrífuga, ou seja, próxima a membrana nuclear e seu citoplasma tem a característica de poder ser corado tanto por corantes ácidos como por corantes básicos (citoplasma anfófilico).

Ainda, as células de Reed-Sternberg podem apresentar-se polilobuladas, mononucleadas (quando então recebe o nome de célula de Hodgkin), multinucleada, etc.

Porém, essas variantes da célula de Reed-Sternberg não são suficientes para o diagnóstico de certeza da doença de Hodgkin. Faz-se necessária a presença de pelo menos uma célula de Reed-Sternberg clássica.

Existem também algumas células parecidas com as células de Reed-Sternberg e que são chamadas de células Reed-Sternberg-like ou células Sternbergóides, que não são células de Reed-Sternberg verdadeiras e que são encontradas no melanoma maligno, no linfoma imunoblástico, nos carcinomas sólidos (principalmente de mama), em alguns tipos de histiocitose, no rabdomiossarcoma pleomórfico, etc.



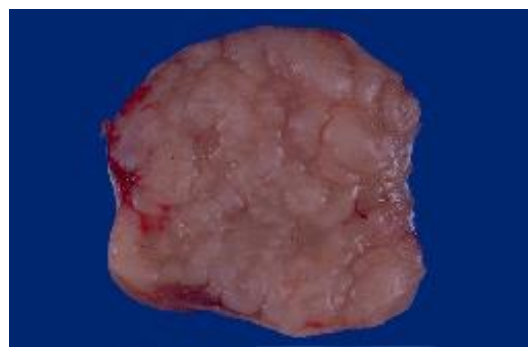
**Figura 2 -** Observem os núcleos pálidos e grandes contendo nucléolos de coloração roxa na ponta das setas à esquerda. Essas são células de Reed-Sternberg, que são indicativas da doença de Hodgkin. À direita, está uma célula de Reed-Sternberg em grande aumento.

### *Manifestações clínicas*

Clinicamente, a doença de Hodgkin também apresenta linfonodomegalia, com linfonodos endurecidos, sem sinais inflamatórios, de tamanhos variados e assimétricos.

Em 25 a 30% dos casos pode haver febre intermitente, anorexia, emagrecimento, prurido e mal-estar. Esses são os chamados sintomas B da doença de Hodgkin.

A presença dos sintomas B indica prognóstico menos favorável porque o seu aparecimento ocorre na dependência do crescimento do linfoma.



**Figura 3 -** Este é um linfonodo de 5 cm presente na doença de Hodgkin. Sua aparência macroscópica é a mesma de um linfoma não-Hodgkin.

## *Classificação*

Quanto a classificação, a doença de Hodgkin pode ser subdividida em:

- Linfoma de Hodgkin com predominância linfocítica \ Predominante em homens, assintomático e de bom prognóstico;  
Apresenta grande quantidade de linfócitos, plasmócitos e histiócitos; pequena quantidade de células de Reed-Sternberg e assemelha-se a uma linfonodite comum.
- Linfoma de Hodgkin com celularidade mista \ Apresenta os sintomas B. Prognóstico intermediário;  
Apresenta redução do número de linfócitos e plasmócitos; presença de eosinófilos e histiócitos, focos de necrose com exsudato neutrofílico e grande quantidade de células de Reed-Sternberg.
- Linfoma de Hodgkin com depleção linfocitária \ Predominante em indivíduos mais idosos, sintomático e de prognóstico desfavorável;  
Apresenta diminuição acentuada do número de linfócitos que, as vezes, são raros; habitualmente focos de necrose e fibrose; histiócitos com certo grau de atipia e grande quantidade de variantes polimorfas das células de Reed-Sternberg, sendo raras as formas clássicas.
- Linfoma de Hodgkin com esclerose nodular \ Predominante em mulheres jovens, com ótimo prognóstico;  
Apresenta uma variante da célula de Reed-Sternberg que é patognomônica desse tipo histológico e se caracteriza por ser mono ou binucleada, polilobada, com citoplasma claro e aquoso. Ainda, observam-se faixas grosseiras (largas, acidofílicas, birrefringentes a luz polarizada) correspondentes a esclerose.  
A esclerose nodular foge ao padrão das demais variantes. Ao contrário das outras, ela não se transforma em outro tipo histológico.  
Topograficamente, a esclerose nodular tem predileção por linfonodos mediastinais e cervicais. Geralmente esses linfonodos tendem a se fundir e formam massas que aderem a substâncias nobres, difíceis de serem ressecadas. Nesses casos é muito difícil de realizar uma biópsia excisional, obrigando o cirurgião, as vezes, a fazer uma biópsia incisional, que é contra-indicada para os linfomas.

## *Manifestações laboratoriais*

Dentre os achados laboratoriais, nós temos:

- Anemia \ Normalmente é normocítica e normocrômica. Ocorre em 25% dos casos;
- Granulocitose;
- Plaquetas \ Normais ou aumentadas;
- VHS e mucoproteínas \ Aumentadas;

- Medula óssea \ Se houver esplenomegalia, suspeitar de envolvimento da medula óssea, que ocorre numa percentagem de 15 a 25%;
- Biópsia de linfonodos \ Célula de Reed-Sternberg e célula de Hodgkin.

### *Estadiamento*

Também é importante nós conhecermos o estadiamento clínico e cirúrgico dos linfomas de Hodgkin, porque ele é um importante critério terapêutico.

- Estadio I

Linfoma de Hodgkin limitado a um sítio linfático (como os linfonodos, o baço, o timo, etc.) ou a um sítio extralinfático com doença localizada.

- Estadio II

Linfoma de Hodgkin localizado em dois ou mais sítios linfáticos ou em um sítio linfático e um sítio extralinfático localizado, com ambos os acometimentos do mesmo lado do diafragma.

- Estadio III

Linfoma de Hodgkin localizado em dois ou mais sítios linfáticos ou em um sítio linfático e um sítio extralinfático localizado, com acometimentos em ambos os lados do diafragma.

- Estadio IV

Linfoma de Hodgkin difuso com comprometimento isolado ou não de medula óssea, fígado e pulmões.



**Figura 4 - Este é o aspecto de um fígado envolvido na doença de Hodgkin.**

### *Tratamento*

O tratamento dos linfomas foi inicialmente feito para a doença de Hodgkin e, depois, foi adaptado para os linfomas não-Hodgkin. Por isso, o linfoma de Hodgkin é uma doença extremamente curável.

Além disso, na doença de Hodgkin, sabe-se qual será o próximo linfonodo afetado devido a sua disseminação ocorrer através das vias linfáticas. Já nos linfomas não-Hodgkin, não se sabe qual será o próximo linfonodo a ser afetado devido a disseminação hematogênica da doença.

Também, os linfomas Hodgkin diferem dos não-Hodgkin por não fazerem leucemização, ou seja, a doença de Hodgkin não acomete o sangue periférico.

Assim, utiliza-se a radioterapia para tratamento dos linfomas no estadio I e a quimioterapia para qualquer um dos estadios.

A radioterapia é curativa em mais de 80% dos casos em que a doença está localizada. A quimioterapia, por sua vez, é curativa em mais de 50% dos casos em que a doença está disseminada.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
Hematologia  
**Plasmocitopatias**

Imunologia

Quando um antígeno entra no organismo, ele vai ser abordado pelo sistema macrófago-monócito, que é encarregado de apresentá-lo ao sistema imune para ser destruído.

Nossa defesa imunológica é feita através de dois tipos de células:

■ **Linfócitos B**

São responsáveis pela resposta humoral que se faz, basicamente, através das imunoglobulinas;

■ **Linfócitos T**

Que são responsáveis pela resposta celular.

Dependendo se esse organismo já entrou previamente em contato com esse antígeno, nós vamos ter uma resposta imunológica primária ou secundária.

A resposta primária, quando o indivíduo entra em contato pela primeira vez com um antígeno, é mediada pelas IgMs, que são macroglobulinas e se encontram exclusivamente na corrente sangüínea.

Na resposta secundária, quando o indivíduo entra novamente em contato com o antígeno, são acionados os linfócitos T de memória que vão destruí-los principalmente através das IgGs. Além das IgGs, se nós tivermos uma resposta secretória, nós podemos também encontrar IgA.

A IgE predomina nos processos alérgicos e a IgD não tem estabelecida, ainda, uma função específica.

Todas essas globulinas são constituídas por complexos de cadeias pesadas e de cadeias leves. A IgM é um pentâmero desse complexo ligado por uma cadeia J<sup>1</sup>.

Com exceção da IgM, todas as outras imunoglobulinas são produzidas pelos plasmócitos. A IgM, por sua vez, é produzida por um predecessor do plasmócito que é a célula linfoplasmocitária.

Essas células são linfócitos B altamente diferenciados para a produção de proteínas. Microscopicamente, seu citoplasma apresenta-se muito bem corado de azul, caracterizando a intensa presença de RNA.

Classificação

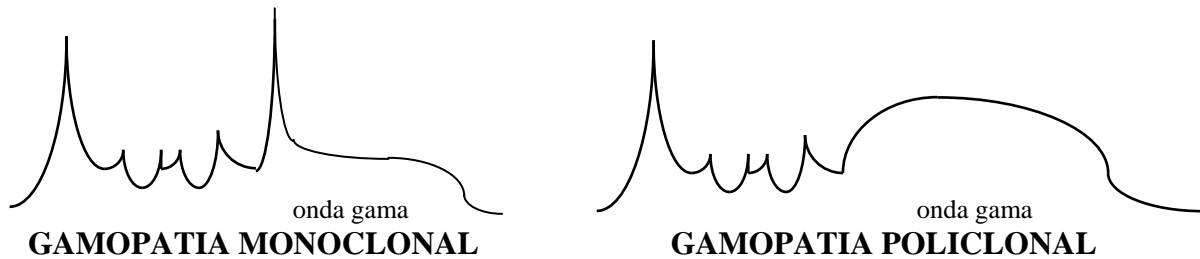
■ **Gamopatias monoclonais malignas**

O termo 'gamopatias' refere-se a uma patologia das proteínas localizadas na onda gama do gráfico obtido com a eletroforese das proteínas plasmáticas. Também, elas são ditas 'monoclonais' para se diferenciarem das gamopatias policlonais, que são encontradas em algumas hepatopatias e que têm um traçado mais difuso da onda gama.

---

<sup>1</sup> Do inglês, "Join" (N do A)

Figura 1 - Eletroforese das proteínas plasmáticas



- Mieloma Múltiplo (IgG, IgA, IgD, IgE, cadeias leves)

A principal gamopatia monoclonal maligna, para o clínico geral, é o Mieloma Múltiplo.

- ◆ Mieloma Múltiplo latente \ Pode permanecer por alguns anos sem manifestação clínica (até 25 anos);
  - ◆ Leucemia de células plasmáticas \ Tipo específico de leucemias agudas muito grave
  - ◆ Mieloma não secretor \ Não tem eliminação de proteínas na corrente sanguínea;
  - ◆ Mieloma IgD \ Corresponde a menos de 5% das gamopatias monoclonais malignas;
  - ◆ Mieloma osteoesclerótico (polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, proteína M, “skin” alterações, POEMS) \ Também é uma doença bastante rara.
- Plasmocitomas
    - ◆ Plasmocitoma solitário do osso;
    - ◆ Plasmocitoma extramedular.

#### ■ Gamopatias monoclonais de significado não-determinado

- Benigna (IgG, IgA, IgD, IgM e raramente cadeias leves livres);
- Neoplasias associadas ou outras doenças não produtoras de proteínas monoclonais;
- Gamopatias biclonais;
- Proteinúria de Bence-Jones idiopática.

#### ■ Doenças linfoproliferativas malignas

- Doença de Waldenström (macroglobulinemia) \ Há um aumento substancial de IgM. Geralmente, porém, é um diagnóstico de exclusão porque, clinicamente, freqüentemente é diagnosticada como linfoma ou leucemia linfocítica;
- Linfomas

#### ■ Doenças de cadeia pesada (DCP) \ Em geral também têm o diagnóstico de linfoma ou de leucemia linfocítica clinicamente;

- ◆ DCP gama;
- ◆ DCP alfa \ Sempre que um paciente tiver linfoma de intestino deve ser pesquisada a DCP alfa;
- ◆ DCP mi \ Descrita em pacientes com leucemia linfocítica crônica.

- **Amiloidose primária** \ Muitos pacientes com Mieloma Múltiplo acabam, numa fase final, desenvolvendo amiloidose primária.
- **Outros**
  - Crioglobulinemia;
  - Piroglobulinemia.

### Mieloma Múltiplo

É uma proliferação maligna dos plasmócitos.

A incidência do mieloma múltiplo aumenta com a idade, sendo máxima ao redor dos 68 anos de idade e rara abaixo dos 40 anos.

Em termos mundiais, sua incidência anual é de 4 pessoas a cada 100.000 habitantes.

Epidemiologicamente, o mieloma múltiplo é discretamente mais comum nos homens e duas vezes mais frequentes nos negros.

As manifestações clínicas do mieloma múltiplo dependem de três dados fundamentais de sua fisiopatologia:

1. Infiltração da medula óssea pelos plasmócitos malignos;
2. Efeitos do produto dessas células malignas \ Imunoglobulinas monoclonais ou frações delas;
3. Produção de imunoglobulinas anormais com conseqüente diminuição das imunoglobulinas normais \ Anormalidade na defesa do paciente

A disseminação da massa tumoral na medula óssea, o efeito pressórico por ela exercido e a liberação de um fator de estímulo dos osteoclastos levam a reabsorção óssea, responsável por duas características fundamentais do mieloma múltiplo:

- **Lesões osteolíticas múltiplas** \ Inicialmente, essas lesões se localizam principalmente nos ossos onde existe medula óssea vermelha. Tardamente, porém, elas podem ser encontradas em praticamente qualquer osso do organismo;
- **Osteoporose difusa** \ É responsável pela principal manifestação clínica do mieloma múltiplo que é a dor óssea.

Desta forma, as manifestações clínicas são:

- **Dor óssea**

É o sintoma mais comum do mieloma, afetando 70% dos pacientes.

Geralmente envolve a região lombar ou as costelas e, diferentemente da dor óssea do carcinoma metastático, que frequentemente piora a noite, a dor do mieloma múltiplo piora com o movimento.





**Figura 2 - Essas lesões repletas de material avermelhado numa secção da coluna vertebral são indicativas de mieloma múltiplo**

- **Fratura patológica ou espontânea** \ Quando o indivíduo sofre fratura em condições normalmente sem risco; Manifesta-se comumente por uma dor localizada e contínua.

- **Hipercalemia e hipercaleciúria**

Podem ser responsáveis por náuseas, vômitos, poliúria, polidipsia, letargia, confusão, delírio, coma e insuficiência renal.

Deve-se fazer o diagnóstico diferencial de hiperviscosidade sangüínea, que também acontece no mieloma múltiplo devido ao aumento da liberação de imunoglobulinas no sangue.

Isso porque, apesar da sintomatologia ser a mesma (devido a lesões neuropsiquiátricas), o tratamento é distinto.

- **Lesões renais**

Vinte e cinco por cento dos pacientes com mieloma múltiplo apresentam insuficiência renal, e outras patologias renais estão presentes em mais da metade deles.

Normalmente, as cadeias leves das imunoglobulinas são excretadas pelos rins, porém, quando elas estão em excesso, elas podem precipitar nos túbulos renais formando monômeros ou dímeros de Bence-Jones e, desta forma, causar lesão renal (rim mielomatoso) e, conseqüentemente, amiloidose.

Em todo paciente idoso que apresentar síndrome nefrótica deve ser afastada a suspeita de amiloidose e investigada a presença de mieloma múltiplo.

- **Síndrome de hiperviscosidade sangüínea**

Ocorre principalmente nas macroglobulinemias (85 a 90% dos casos) porque as IgMs encontram-se sempre dentro dos vasos e têm um peso molecular maior que as outras imunoglobulinas.

É frequentemente diagnosticada pelo oftalmologista através do “ensalsichamento” dos vasos ao exame fundoscópico.

A síndrome da hiperviscosidade sangüínea manifesta-se através de lesões neuropsiquiátricas. Por isso, é importante a diferenciação com a hipercalemia pois o tratamento é distinto.

Nesta, utiliza-se corticóides em altas doses e, naquela, faz-se plasmofereze para a diminuição da viscosidade sangüínea.

### ■ Crioglobulinemia

É outro dado bastante comum no mieloma múltiplo. As globulinas alteradas são também chamadas de crioglobulinas porque, frente a temperaturas mais baixas, elas sofrem precipitação manifestando-se como:

- Púrpura em áreas de baixa temperatura;
- Acrocianose;
- Síndrome de Raynaud;
- Urticária pelo frio;
- Úlcera e gangrena das extremidades.

### ■ Infecções

São causadas principalmente pelo *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli*.

Cerca de 25% dos pacientes vão apresentar infecções recorrentes e mais de 75% deles vão ter uma infecção séria em algum período do curso da doença.

- Hipogamaglobulinemia difusa \ Por diminuição na sua produção e aumento no seu catabolismo;
- Baixa resposta imune;
- Granulocitopenia \ Causada pela infiltração da medula óssea e, eventualmente, pelo tratamento quimioterápico;
- Função granulocítica alterada;
- Fraturas de costelas \ Provocam prejuízos na respiração.

### ■ Anemia

Ocorre em 85% dos pacientes com mieloma e geralmente é normocrômica e normocítica.

- Hematopoese diminuída \ Anemia verdadeira;
- Diminuição da massa eritrocitária \ Devido a uma alteração compensatória do organismo que tenta reduzir a viscosidade sangüínea com elevação do volume plasmático. É também chamada de anemia falsa, que pode sofrer melhora com a plasmofereze.

### ■ Alterações da coagulação

- Trombocitopenia \ Principalmente;
- Interação proteica;
- Especificidade antigênica.

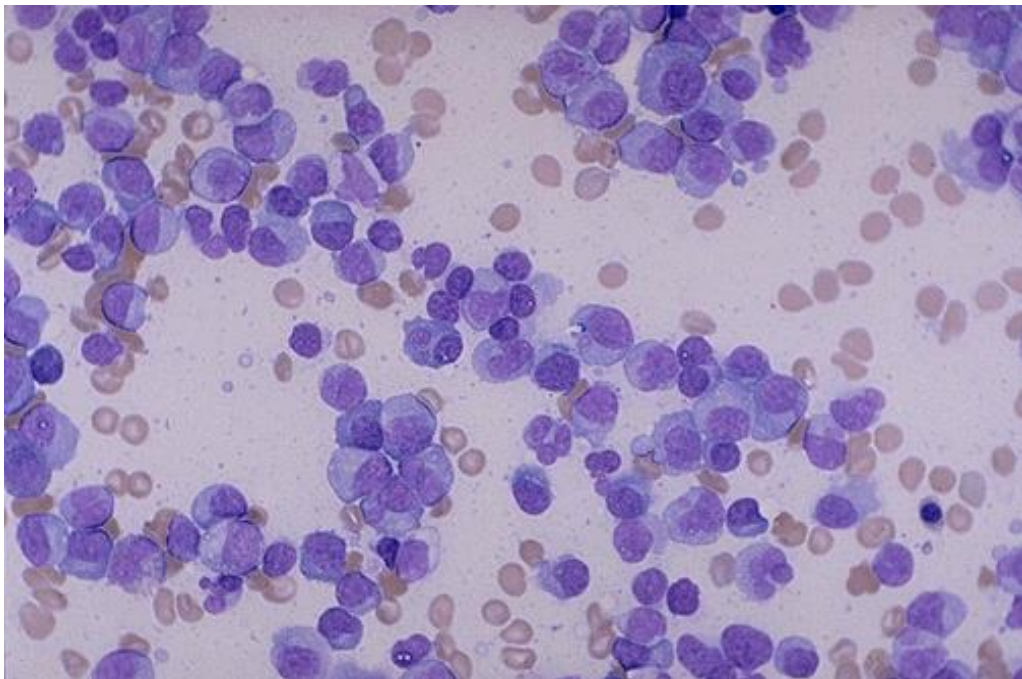
### ■ Amiloidose

- Insuficiência renal;
- Neuropatias;
- Lesão miocárdica.

Muitas dessas características clínicas do mieloma podem se apresentar como emergências médicas.

A despeito da ampla distribuição dos plasmócitos no corpo, a expansão tumoral é predominante nos ossos e por razões desconhecidas, raramente causam esplenomegalia e linfodomegalia.

Laboratorialmente, o VHS é bastante elevado por causa das alterações elétricas causadas pelas imunoglobulinas alteradas. Quando existe diagnóstico de mieloma múltiplo e o VHS está baixo, deve-se investigar crioglobulinemia.



**Figura 3 - Este é um aspirado de medula óssea de um paciente com mieloma múltiplo. Observem a presença de numerosos plasmócitos com núcleos excêntricos e um halo perinuclear de citoplasma mais claro.**

Quanto aos critérios diagnósticos para o mieloma, nós temos:

### ■ Critérios maiores

- Plasmocitomas em biópsia óssea;
- Presença de grande quantidade de plasmócitos na MO ( Plasmocitose maior que 30% na MO);
- Imunoglobulina monoclonal
  - ◆ > 3,5 g/dl de IgG;
  - ◆ > 2,0 g/dl de IgA;
  - ◆ Excreção de cadeias Kapa ou Lambda igual a 1 mg/dia sem outra proteinúria significativa.

■ **Crítérios menores**

- Plasmocitose medular entre 10 e 30%;
- Pico monoclonal menor que os acima;
- Lesões osteolíticas;
- IgM normal < 50 mg/dl,  
IgA < 100 mg/dl,  
IgG < 500 mg/dl.

O estadiamento do mieloma múltiplo é baseado numa série de características clínicas e exames laboratoriais, ao contrário do estadiamento da maioria dos tumores sólidos.

**Tabela 1 - Estadiamento do mieloma múltiplo**

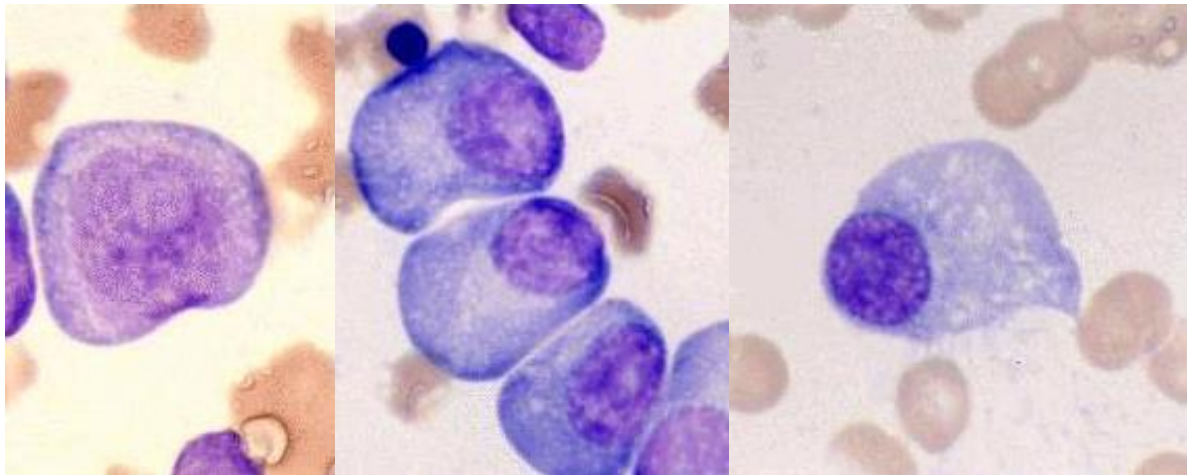
Estadio	Crítérios
I	1. Hemoglobina > 10 g/dl 2. Cálcio sérico < 12 mg/dl 3. Raio-X normal ou com lesão isolada 4. Imunoglobulina monoclonal <ul style="list-style-type: none"> <li>a. IgG &lt; 5 g/dl</li> <li>b. IgA &lt; 3 g/dl</li> <li>c. Cadeias leves na urina &lt; 4 g/24 horas</li> </ul>
II	Não se adapta nem ao estadio I nem ao estadio III
III	1. Hemoglobina < 8,5 g/dl 2. Cálcio sérico > 12 mg/dl 3. Lesões osteolíticas avançadas 4. Imunoglobulina monoclonal <ul style="list-style-type: none"> <li>a. IgG &gt; 7 g/dl</li> <li>b. IgA &gt; 5 g/dl</li> <li>c. Cadeias leves na urina &lt; 12 g/24 horas</li> </ul>

Ainda, os estadios podem ser subdivididos com base na sua função renal. Assim, nós temos:

- A - Creatinina sérica < 2 mg/dl;
- B - Creatinina sérica > 2 mg/dl.

O tratamento do mieloma múltiplo é feito com Alkeran e Prednizona. Nos pacientes menores de 40 anos, em que a doença é muito agressiva, é indicado o transplante de medula óssea.

O prognóstico desses pacientes, contudo, é muito pobre. A maioria deles vai a êxito letal em 4 a 5 anos.



**Figura 4 - Da esquerda para a direita, nós temos células mielomatosas imaturas (VLA-5 negativas e MPC-1 negativas), intermediárias (VLA-5 negativas e MPC-1 positivas) e maduras (VLA-5 positivas e MPC-1 positivas)**

*UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ*  
 Hematologia  
**Coagulação**

Mecanismo de coagulação

Quando uma pessoa sofre um corte, a primeira coisa que ocorre são os fenômenos de ativação, adesão e agregação plaquetária.

Assim, as plaquetas são as primeiras células que chegam ao local de coagulação, geralmente estimuladas pela exposição de colágeno sob o endotélio vascular (fenômeno de ativação plaquetária). Quando as plaquetas chegam, elas se posicionam sobre a superfície de colágeno (fenômeno de adesão plaquetária), mudam de configuração e se aderem umas as outras (fenômeno de agregação plaquetária).

As plaquetas também têm a propriedade de ativar os fatores de coagulação.

Os fatores de coagulação são proenzimas, ou seja, proteínas que circulam no estado inativado na corrente sanguínea. Quando eles foram sendo descobertos, convencionou-se internacionalmente que eles seriam denominados por números romanos (fator I, fator II, etc.). Quando eles estão ativados, eles recebem a letra “a” seguindo o algarismo romano (fator Ia, fator IIa, etc.)

Quase todos os fatores de coagulação são sintetizados no fígado, principalmente os fatores II, VII, IX e X, que são dependentes de vitamina K e requerem cálcio para exercerem sua atividade biológica.

A inibição desses fatores por antagonistas da vitamina K como o warfarin e o marcoumar, por exemplo, é a base de ação da maioria dos anticoagulantes orais.

**Tabela 1 - Principais fatores de coagulação**

Fator I	Fibrinogênio
Fator II	Protrombina
Fator VIII	Fator anti-hemofílico
Fator IX	Fator Christmas
Fator X	Fator de Stuart-Power
Fator XII	Fator Hageman
Fator XIII	Fator estabilizador da fibrina

Divide-se a coagulação em dois sistemas basicamente:

- **Sistema extrínseco** \ O estímulo é externo;
- **Sistema intrínseco** \ O estímulo é intrinsecamente liberado pelo organismo.

## Coagulação sangüínea

### Via intrínseca

fator XII → CAPM<sup>1</sup> → fator XIIa

↓  
fator XI → fator XIa

### Via extrínseca

fator VII

↓ cálcio + fator tecidual<sup>3</sup>

fator VIIa

→ →

↓ cálcio  
fator IX → fator IXa

↓  
fator IXa + fator VIII<sup>2</sup>

↓ cálcio + fosfolípidos

fator X → fator Xa

↓  
fator Xa + fator V<sup>2</sup>

A partir do momento em que ele é ativado ← fator II (protrombina)  
a coagulação se torna irreversível cálcio + fosfolípidos ↓

trombina

↙ fator XIIIa + cálcio

↘ fator I

(fibrinogênio)

↓  
estabiliza → →

↓  
fibrina

■ Via intrínseca

■ Via extrínseca

■ Via comum

## Controle da coagulação

Uma regulação precisa da coagulação é muito importante pois apenas 1 ml de sangue tem potencial de coagular todo o fibrinogênio do corpo em cerca de 10 a 15 segundos.

### ■ Antitrombina III

Existem várias antitrombins, mas a antitrombina III é a mais importante.

As antitrombins formam complexos com todos os fatores de coagulação, com exceção do fator VII.

A taxa de formação desses complexos é acelerada pela heparina na superfície das células endoteliais. Essa habilidade da heparina em acelerar a atividade das antitrombins é a base de ação da heparina como um potente anticoagulante.

<sup>1</sup> Cininogênios de Alto Peso Molecular (N do A)

<sup>2</sup> Fatores não ativados durante a coagulação (N do A)

<sup>3</sup> Glicoproteínas (N do A)

A ausência de antitrombina III resulta num estado hipercoagulável ou pré-trombótico.

### ■ Proteína C

A proteína C, que também é dependente de vitamina K, é ativada pela trombina após sua ligação com uma proteína existente na membrana endotelial chamada trombomodulina.

Então, juntamente com a proteína S, ela inativa os fatores V e VIII, lentificando duas reações críticas da coagulação.

## História clínica

A avaliação de um paciente com distúrbios de coagulação deve ser realizada em seqüência lógica, o mais convenientemente possível.

Uma história cuidadosa e detalhada é fundamental e pode descobrir provas quanto a natureza do distúrbio, facilitando assim a escolha dos exames laboratoriais.

### ■ História de sangramento

É bastante útil saber se o distúrbio sempre existiu na vida do paciente, apesar desse dado ser difícil de ser obtido.

- Características dos distúrbios congênitos
  - ◆ Distúrbio de sangramento excessivo nos traumas comuns ou após extração dentária na infância
  - ◆ História de sangramento no travesseiro
  - ◆ História familiar de distúrbio de coagulação
- Características dos distúrbios adquiridos
  - ◆ Presença de um fator potencialmente causador
  - ◆ História de sangramento excessivo após a extração de um dente permanente;

### • Natureza do sangramento

A localização do sangramento pode sugerir o ponto do processo de coagulação em que o defeito pode estar.

- ◆ Mucosas e petéquias \ Distúrbios ligados a plaquetas
- ◆ Hemartrose \ Hemofilia
- ◆ Hematoma de tecidos moles sem petúquia ou sangramento mucoso \ Cascata de coagulação sangüínea

A severidade do distúrbio pode ser deduzida a partir do grau de traumatismo necessário para induzir um sangramento excessivo.

- ◆ Sangramento espontâneo \ Geralmente ocorre nas doenças mais severas
- ◆ Após traumatismos severos ou cirurgia \ Sugere um distúrbio leve \ Nesses casos, os testes de coagulação podem estar normais



O tempo de sangramento também é importante para caracterizar a natureza do sangramento.

Um sangramento contínuo desde o início sugere um defeito na hemostasia primária (função plaquetária), enquanto uma história de sangramento após hemostasia aparente é mais consistente com uma deficiência de fatores, como na deficiência do fator XIII.

#### ■ **História de trombozes recorrentes**

A história de eventos trombóticos de repetição em pacientes com menos de 35 anos, principalmente em locais diferentes e na ausência de fatores de risco, sugere a presença de um estado de hipercoagulação.

#### ■ **Eventos trombóticos isolados**

Eventos trombóticos súbitos ou localizados em sítios incomuns, como as veias mesentéricas ou axilares por exemplo, em pacientes previamente saudáveis que não apresentam fatores de risco para trombose, devem ser avaliados quanto a defeitos de coagulação.

#### ■ **História mórbida**

- Pacientes hospitalizados que tem sido tratados com múltiplos antibióticos tem uma alta incidência de deficiência de vitamina K
- LES e HIV estão frequentemente associados a púrpura trombocitopênica mediada imunologicamente
- A septicemia é a maior causa de coagulação intravascular disseminada
- As trombozes de repetição podem ser o resultado de fatores de risco persistentes ao invés de anormalidades hematológicas. Alguns fatores que predispõe a trombose incluem estase, anticoncepcionais, hiperlipidemia, gravidez, tabagismo, neoplasias, quimioterapia, etc.

#### ■ **História terapêutica**

- A aspirina é uma causa comum de função plaquetária alterada
- O uso de número extenso de drogas pode induzir a trombocitopenia
- A penicilina pode causar uma inibição de fatores adquirida
- Os pacientes com fenômenos trombóticos recorrentes geralmente apresentam uma história prévia de uso de anticoagulantes
  - ◆ Os pacientes com deficiência de proteína C podem apresentar uma história de necrose induzida pelo warfarin, mas sua ausência não exclui o diagnóstico
  - ◆ Dificuldades em obter coagulação terapêutica com a heparina sugere a presença de uma deficiência grave de antitrombina III
- O uso de estrogênios externos e alguns agentes quimioterápicos podem predispor a fenômenos trombóticos

## Exame físico

Um exame físico bem feito também pode fornecer dados preciosos quanto a localização do distúrbio de coagulação.

### ■ **Petéquias**

Indicam sangramento microvascular e estão associadas a anormalidades do número e da função das plaquetas;

### ■ **Sangramento mucoso**

Quando as mucosas são o único sítio de sangramento, as patologias mais freqüentes são a trombocitopenia, doença de VonWillebrand e disfunção plaquetária;

### ■ **Hemartrose**

Está quase sempre associada a uma forma severa de hemofilia;

### ■ **Sangramento difuso**

São freqüentemente vistos em defeitos de coagulação severos combinados, tais como a coagulação intravascular disseminada ou uma hepatopatia severa.

### ■ **Outros achados**

Podem indicar condições médicas subjacentes que predispõe a desordem, tais como uma esplenomegalia num paciente com LES ou com uma doença mieloproliferativa; ou uma trombocitopenia, febre e evidência de *sepsis* num paciente com coagulação intravascular disseminada.

## Exames laboratoriais

Preferencialmente, a escolha dos exames deve ser guiada pela história clínica e pelo exame físico do paciente. Contudo, para propósitos de uma investigação geral ou quando o quadro clínico do paciente não fornece dados suficientes, a realização de uma bateria de testes apropriados freqüentemente é o melhor procedimento.

### ■ **Testes plaquetários**

- Contagem de plaquetas

A contagem de plaquetas, normalmente, é de 150.000 a 450.000 por milímetro cúbico de sangue.

Enquanto a contagem estiver acima dos 100.000, contudo, os pacientes são assintomáticos e o tempo de sangramento permanece normal.

A contagem de plaquetas de 50.000 a 100.000 pode causar um discreto prolongamento do tempo de sangramento.

Abaixo de 50.000, os pacientes vão apresentar maior facilidade de sangramento e níveis inferiores a 20.000 aumentam apreciavelmente a incidência de sangramento interno espontâneo.

Ainda, a trombocitose persistente em pacientes com desordens mieloproliferativas pode predispor a trombose.

- Tempo de sangramento

É feito ou com um pequeno corte “standart”, geralmente de 1 mm de profundidade e 9 mm de extensão no antebraço do paciente, mantido sob pressão constante através de um esfigmomanômetro insuflado a 40 mm<sub>Hg</sub> com o objetivo de distender o leito capilar do antebraço do paciente uniformemente (teste de Ivy); ou com um pequeno furo no lobo da orelha (teste de Duke).

O teste de Duke é muito impreciso, principalmente se for feito por uma pessoa despreparada. Ambos servem para diagnosticar a doença de VonWillebrand.

Quando esses testes são realizados apropriadamente, o tempo de sangramento depende somente da presença de número adequado de plaquetas normalmente funcionantes.

- Teste de agregação plaquetária

Frente a um plasma livre de fatores de coagulação, adiciona-se plaquetas e trombina (ou colágeno) e observa-se a agregação plaquetária através da refração luminosa.

Também serve para diagnosticar a doença de VonWillebrand.

## ■ Testes de coagulação

- TP (Tempo de Protrombina)

Também chamado de TAP, serve para controlar o uso de anticoagulantes orais. Avalia a via extrínseca e comum da coagulação.

O TP é realizado utilizando-se dois tubos de ensaio, um deles contendo plasma com anticoagulante e o outro somente plasma (frasco controle).

Coloca-se, então, cálcio e tromboplastina tecidual, substância obtida a partir do cérebro de coelho que é altamente coagulante, em ambos os frascos e observa-se a tempo de aparecimento da fibrina.

- TT (Tempo da Trombina)

Avalia a parte final da coagulação medindo a habilidade da trombina em converter o fibrinogênio em fibrina.

Para realizá-lo, adiciona-se protrombina em um tubo de ensaio com plasma.

O TT encontra-se alterado na hipofibrinogenemia, na disfibrinogenemia e no uso terapêutico de heparina.

- TTP (Tempo de Tromboplastina Parcial)
 

Antigamente chamado de KPTT, o TTP avalia a via intrínseca e a via comum da coagulação e testa a viabilidade dos fatores XII, CAPM, XI, IX e VIII.
- “Mixing test”
 

É um teste utilizado quando se encontram alterações nos testes de coagulação, para saber se essas alterações são decorrentes de deficiências de fatores ou se elas são decorrentes de um anticorpo contra os fatores de coagulação.

O teste é realizado misturando-se quantidades iguais de plasma do paciente com plasma normal. Observa-se, então, se o plasma normal corrige o defeito dos testes de coagulação.

Como níveis de 50% de qualquer fator plasmático geralmente normalizam os resultados dos testes, a correção dos resultados implica em deficiência de fatores, enquanto a sua não-correção indica a presença de anticorpos.
- **Esfregaço do sangue periférico** \ Para observar a morfologia das plaquetas
- **Medula óssea** \ Para avaliar a quantidade de megacariócitos
- **Testes de anticoagulantes séricos**
  - Níveis de antitrombina III
  - Níveis de proteína C
  - Níveis de proteína S

### Doenças hemorrágicas congênitas

#### ■ Hemofilia

A hemofilia pode ser do tipo A, quando há ausência de genes para a formação do fator VIII; ou do tipo B, que é muito mais rara e está ligada ao fator IX. Em ambos os casos ela é uma patologia ligada ao cromossoma X, ou seja, geralmente as mulheres são as portadoras e os homens os que manifestam a doença.

A hemofilia pode ocorrer a partir de mutação gênica em 30% dos casos.

Ela pode ser classificada em:

- Leve - Sangramento leve \ É assintomática e apresenta o TTP normal;
- Moderada;
- Severa \ Pode ocorrer hemartrose e risco de vida.

O diagnóstico das hemofilias geralmente é feito pela história clínica. Por exemplo, um paciente que relata sangramento prolongado (de até 3 dias), após uma extração dentária por

exemplo, é suspeito de ser hemofílico. O exame físico freqüentemente é normal.

Normalmente, os pacientes com hemofilia vão ter um TTP prolongado com todos os outros testes normais.

As principais complicações da hemofilia são os sangramentos repetidos (hemartrose), inibidores (anticorpos) e o risco de contaminação de hepatite e AIDS.

Seu tratamento é realizado com um concentrado de fator VIII e crioprecipitado de plasma. Deve-se observar que o hemofílico não pode fazer injeção intramuscular devido a freqüente formação de hematomas nessa topografia.

### ■ Doença de VonWillebrand

É a doença de coagulação mais comum que existe.

Ela consiste numa deficiência do fator de VonWillebrand, um fator antigênico que circula associado ao fator VIII (fator de coagulação).

O fator de VonWillebrand é o único fator que não é produzido no fígado. Sua produção se faz nos megacariócitos e é este fator que viabiliza a adesão plaquetária ao endotélio vascular.

Uma modesta redução na concentração plasmática de fator de VonWillebrand diminui a adesão plaquetária e causa sangramento.

Seu diagnóstico é feito principalmente através de uma história de sangramento gengival.

Pacientes com defeitos discretos podem ter valores laboratoriais que flutuam com o tempo e, assim, podem ocasionalmente se encontrar entre os valores normais.

## Doenças hemorrágicas adquiridas

### ■ Deficiência de vitamina K

Geralmente, a deficiência de vitamina K apresenta-se com um TP prolongado isolado, mas o TTP também pode estar alterado.

No nosso meio, as principais causas dessa deficiência são:

- ◆ Antibióticos por tempo prolongado \ A absorção de vitamina K é dependente das bactérias do trato gastrointestinal
- ◆ Antagonistas da vitamina K \ Marcoumar e warfarin

### ■ Doenças hepáticas

Quase todos os fatores de coagulação são produzidos no fígado. Assim, na insuficiência hepática grave, todos os exames de coagulação vão estar alterados.

Nos estágios iniciais das hepatopatias, apenas o TP pode estar prolongado mas nos estágios mais avançados, tanto o TP quanto o TTP vão estar alterados.

Desta forma, as hepatopatias exigem um diagnóstico diferencial com a deficiência de vitamina K.

O prolongamento do TT, que ocorre quando a produção de fibrinogênios também está diminuída, exclui o diagnóstico diferencial de deficiência de vitamina K.

Na presença de hipersplenismo, a trombocitopenia, causada pelo seqüestro de plaquetas, associada ao prolongamento dos testes de coagulação, pode dificultar a diferenciação das doenças hepáticas com a coagulação intravascular disseminada.

#### ■ **Lupus anticoagulante**

Nas doenças de colágeno existe um inibidor antifosfolípidos que age na via intrínseca, prolongando o TTP.

Esta patologia vai se manifestar através de abortos de repetição e trombozes.

### Doenças trombóticas

São geralmente diagnosticadas em pacientes da terceira e quarta décadas, sem fatores predisponentes (especialmente a quimioterapia), que apresentam trombozes inexplicáveis.

Os critérios diagnósticos geralmente empregados são:

1. Dois fenômenos de trombose em sítios não habituais documentados através de exames complementares;
2. Três fenômenos trombóticos em sítios usuais documentados por exames complementares.

#### ■ **Deficiência de antitrombina III**

Devido a ausência de antitrombina III, a coagulação fica sem seu fator de controle. Assim, o paciente portador dessa deficiência geralmente vem a nós com vários episódios de trombose.

Seu tratamento é realizado com antitrombina III recombinante.

O uso de heparina na deficiência de antitrombina III é inadequado porque, como já foi dito, a função anticoagulante da heparina deriva da potencialização da antitrombina III.

#### ■ **Deficiência de proteína C e S**

Nesses pacientes, a administração de warfarin produz necrose cutânea.

Isso ocorre porque além da deficiência já existente de proteína C, o warfarin reduz ainda mais a sua quantidade, provocando trombose dos pequenos vasos cutâneos.

Doenças trombohemorrágicas■ **Coagulação intravascular disseminada (CIVD)**

- Causas
  - ◆ Endotoxina;
  - ◆ Placenta prévia;
  - ◆ Embolia por líquido amniótico;
  - ◆ Retenção de feto morto;
  - ◆ Leucose (leucemia pró-mielocítica - LANL-M3);
  - ◆ Trauma;
  - ◆ Acidente ofídico.

A combinação de trombocitopenia e prolongamento do TP e do TTP sugere consumo de fatores de coagulação e plaquetas, especialmente na vigência de fatores precipitantes da CIVD.

Outros testes que confirmam o diagnóstico incluem a dosagem de fibrinogênio e o exame do esfregaço periférico para a observação de hemácias fragmentadas.

- Tratamento

Deve-se tratar a causa básica.

**Tabela 2 - Exames laboratoriais diagnósticos em algumas patologias da coagulação**

Patologia	Plaquet	TS	TP	TTP	TT
<b>NORMAL</b>	<b>150 - 400</b>	<b>3 - 5'</b>	<b>13'</b>	<b>21 - 30'</b>	<b>7 - 8'</b>
Plaquetopenia	<150	> 10'	11'	21 - 31'	7 - 8'
Doença de VonWillebrand <sup>1</sup>	150 - 400	> 15'	11'	N ou ↑	7 - 8'
Lúpus anticoagulante	150 - 400	3 - 5'	13'	40 - 60'	7 - 8'
Afibrinogenemia ou disfibrinogenemia <sup>2</sup>	150 - 400	> 15'	s/ coag	s/ coag	s/ coag
Heparina	150 - 400	3 - 5'	13'	21 - 30'	> 60'
Deficiência de fator XII <sup>3</sup>	150 - 400	3 - 5'	13'	240 - 300'	7 - 8'
Deficiência de fator V ou X	150 - 400	3 - 5'	48 - 50'	135 - 140'	7 - 8'
Deficiência de vitamina K <sup>4</sup>	150 - 400	3 - 5'	19'	31 - 35'	7 - 8'
Insuficiência hepática	150 - 400	8 - 10'	19 - 23'	42 - 45'	12 - 14'

<sup>1</sup> Diagnóstico diferencial com Ácido Acetil-Salicílico (N do A)

<sup>2</sup> Doença extremamente rara (N do A)

<sup>3</sup> Não são sangrantes. É um achado clínico. (N do A)

<sup>4</sup> Uso de anticoagulantes orais (N do A)

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
Hematologia  
**Hemoterapia**

Banco de sangue

■ **Recrutamento**

No Brasil, ainda não existe uma prática de fazer com que os doadores retornem para a doação, fazendo com que a taxa de rejeitados nessa fase seja elevada.

Nos Estados Unidos, a taxa de rejeição na fase de recrutamento é de cerca de 3 a 4%, enquanto que no Brasil ela é de 15%. Um dos motivos disso é que o sistema de doação de sangue ainda é muito utilizado como um meio de se fazer o teste anti-HIV.

O principal fator de recusa são as relações sexuais.

■ **Cadastro**

Todos os doadores são cadastrados quando eles se apresentam para o recrutamento, inclusive aqueles que são reprovados.

Aqui no Paraná, o cadastro de cada doador é, então, enviado para todos os outros bancos de sangue do estado, com o objetivo de impedir a eventual doação de um paciente previamente reprovado em outro banco de sangue.

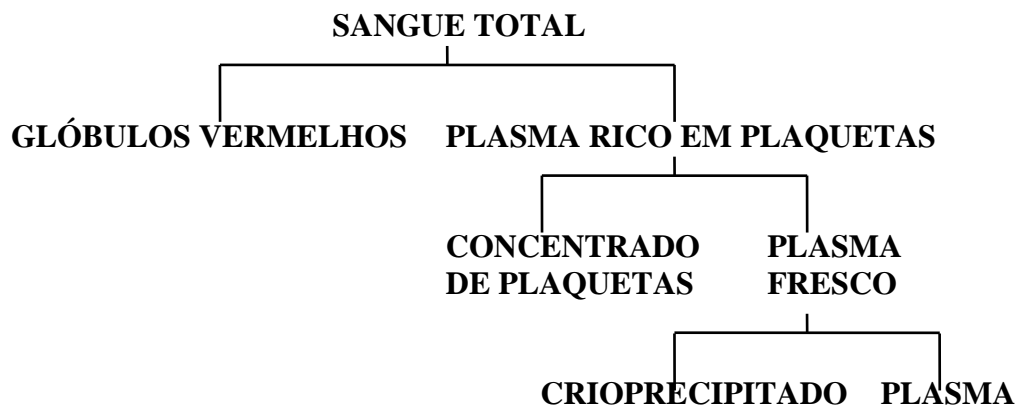
■ **Coleta**

A quantidade de sangue coletado depende da quantidade de anticoagulante presente na bolsa.

Atualmente, o máximo colhido de um único doador é 500 ml.

Nessa coleta, o indivíduo é orientado sobre quais os exames que serão feitos e o dia em que ele terá que retornar para pegá-los.

■ **Processamento**





- **Sangue total**

Só deve ser utilizado para repor uma perda de sangue total como, por exemplo, durante uma hemorragia gastrointestinal maciça.

O uso de sangue total para outros fins é desperdício e aumenta o risco de sobrecarga circulatória.

Assim, suas principais indicações são:

- ◆ Hemorragia clínica ou cirúrgica catastrófica ( Perdas rápidas e maciças de sangue;
- ◆ Cirurgia cardíaca pediátrica;
- ◆ Recém-nascidos com anemia hemolítica severa.

- **Glóbulos vermelhos ou “papa” de hemácias**

São obtidos através da centrifugação do sangue total, com um hematócrito concentrado a 80% ou mais e com um volume de cerca de 200 ml.

Os glóbulos vermelhos são utilizados para a restauração da capacidade de transporte do oxigênio com menor risco de sobrecarga circulatória do que o sangue total, além de limitar a quantidade de sódio, potássio, citrato e amônia infundidos.

A indicação da transfusão de glóbulos vermelhos deve ser determinada pelo quadro clínico do paciente e não pelos níveis de hemoglobina do seu hemograma.

Cada unidade de glóbulos vermelhos pode elevar a concentração de hemoglobina do paciente em cerca de 1 g/dl e o hematócrito em 3 pontos.

Suas principais indicações são:

- ◆ Perda de sangue no perioperatório
- ◆ Anemia crônica

Quando não se dispõe de tratamento oportuno definitivo;

- ◆ Anemia auto-imune

Em casos grave o suficiente para causar hipoxemia ou descompensação cardíaca;

Com a exceção de quando os auto-anticorpos são direcionados a um antígeno específico da hemácia, os glóbulos vermelhos transfundidos vão ser destruídos tão rapidamente quanto as próprias células do paciente.

- ◆ Anemia ferropriva ou megaloblástica

Só se houver sintomatologia da deficiência ou se a causa da anemia não puder ser corrigida pelo tratamento convencional.

- **Concentrado de plaquetas**

São utilizados para evitar ou controlar sangramento por trombocitopenia.

Deve ser obtido em um período menor que 8 horas para que não ocorra adesão plaquetária.

Quando preparados e estocados de forma ideal, os concentrados de plaquetas mantêm uma eficácia hemostática durante até 5 dias, mas é mais confiável a sua utilização até 24 horas.

As plaquetas não apresentam antígenos Rh, mas possuem antígenos ABO e HLA.

Apesar disso, tenta-se sempre obter concentrados de plaquetas com compatibilidade ABO e Rh para evitar a sensibilização Rh por hemácias que eventualmente possam ter contaminado o preparado.

A não ser que as plaquetas sejam HLA compatíveis, os pacientes que recebem transfusões plaquetárias freqüentemente desenvolvem anticorpos contra os antígenos HLA, tornando-se resistentes a novas transfusões.

Uma unidade de plaquetas eleva a contagem de plaquetas em pelo menos 5.000 células por microlitro.

As principais indicações para o uso do concentrado de plaquetas são:

- ◆ Trombocitopenia grave;
- ◆ Disfunção plaquetária associada a hemorragia ativa ou iminente.

- **Plasma fresco**

É usado para repor volume plasmático quando também se deseja repor fatores de coagulação.

O plasma fresco deve ser congelado (- 40°C) no máximo até 8 horas depois de ser colhido, porque os fatores lábeis de coagulação podem se degenerar, principalmente os fatores V e VII.

Ele é indicado para:

- ◆ Múltiplas deficiências de fatores de coagulação ( Doença hepática severa ou coagulopatia dilucional);
- ◆ Púrpura trombocitopênica trombótica;
- ◆ Deficiência de fatores dependentes de vitamina K induzida pelo warfarin.

- **Crioprecipitado**

É um concentrado de plasma que contém fator VIII, fator de VonWillebrand, fator XIII, fibronectina e fibrinogênio (fator I).

Suas principais indicações são:

- ◆ Hemofilia A;
- ◆ Doença de VonWillebrand;
- ◆ Coagulação intravascular disseminada (CIVD);
- ◆ Hipofibrinogenemia.

## ■ Imunohematologia do doador

- Tipagem ABO e Rh

O sistema ABO é tipado porque cada pessoa apresenta anticorpos plasmáticos que existem naturalmente contra os antígenos do sistema ABO que não ela possui.

O sistema Rh é tipado para determinar a presença (Rh positivo) ou ausência (Rh negativo) do antígeno D, que é altamente imunogênico.

- Prova de anticorpos irregulares \ Coombs indireto

## ■ Sorologia para doenças infecciosas

Até 1970, só eram realizados os exames ABO-Rh e VDRL<sup>1</sup>. Contudo, 30% dos receptores adquiriam hepatite.

Mesmo a partir da descoberta do antígeno HBsAg<sup>2</sup>, continuava-se a transmitir a hepatite não-A não-B.

Com o advento da alanina aminotransferase (ALT) e do anti-HBV, que serve tanto para hepatite B quanto como reação cruzada para não-A não-B, a incidência de contaminação diminuiu para um a cada 50.000 transfusões ou a cada 200.000 transfusões.

Atualmente, mesmo após a descoberta do teste anti-HCV, a contaminação pelo vírus da hepatite C continua alta. Cerca de um receptor entre 5.000 é contaminado por esse vírus.

E isso é importante porque, dos indivíduos contaminados pela hepatite C:

- 50% são assintomáticos;
- 50% apresentam lesão hepática \ Dentre os quais 20% apresentam complicação com cirrose e óbito.

A hepatite A quase nunca é transmitida por hemotransfusão.

Também, no Brasil, é pesquisada a presença de Chagas através dos testes de hemaglutinação e de enzima imuno-ensaio.

Com respeito a AIDS, são realizados testes de pesquisa do HIV<sub>1</sub> e, ultimamente, do HIV<sub>2</sub>. Os vírus HTLV I/II, que podem gerar linfomas e leucemias de linfócitos T em 2% dos contaminados, também são pesquisados.

## ■ Auto-exclusão

É uma ficha em que o doador responde, privadamente, se ele acha que se pode utilizar seu sangue ou não.

<sup>1</sup> Do inglês, "Venereal Disease Research Laboratory" (N do A)

<sup>2</sup> Antígeno de superfície do vírus da hepatite B (N do A)

## ■ Imunohematologia do receptor

Quando se vai transfundir sangue em um paciente, sempre se realiza uma tipagem do paciente, independente dele já possuí-la.

Em alguns casos de emergência, quando é necessário transfundir sangue Rh positivo em um paciente Rh negativo, deve-se saber que há 30% de chance de se desenvolver sensibilidade, ou seja, produção de anticorpos anti-Rh.

Na primeira transfusão não vai haver problemas. Entretanto, numa segunda vez, pode haver hemólise ou, no caso de gestação, aborto ou morte intra-uterina do feto (doença hemolítica do recém-nascido)

Também, faz-se a prova cruzada, para avaliar se existem anticorpos no soro do receptor que poderiam reagir com as hemácias do doador.

A prova cruzada se realiza da seguinte maneira:

1. Coleta-se sangue do receptor em um tubo-de-ensaio sem anticoagulante;
2. Aguarda-se o coágulo retrair para o fundo do tubo e retira-se o soro sobrenadante;
3. Adiciona-se o soro retirado a um tubo-de-ensaio com o sangue do doador;
4. Observa-se se há anticorpos contra as hemácias do doador.

Uma prova cruzada completa leva pelo menos 45 minutos para ser realizada.

Desta forma, se houver urgência para a transfusão, pode-se colher o sangue do receptor em um tubo-de-ensaio com heparina e, então, ao invés de adicionar-se soro ao sangue do doador, adiciona-se plasma.

Esta variante da prova cruzada leva cerca de 5 minutos para ser realizada.

A imunização de alguns pacientes a antígenos estranhos nas células do doador leva a formação de anticorpos séricos que depois aumentam a dificuldade de se obter sangue compatível para uma próxima transfusão.

## Reações transfusionais

### ■ Efeitos colaterais

- Reação febril

Ocorre devido a anticorpos contra leucócitos e plaquetas.

Deve-se interromper a transfusão.

- Reação alérgica anafilactóide

Os pacientes que receberam muitas transfusões de sangue ou plasma anteriormente podem

desenvolver uma reação alarmante, com urticária, broncoconstrição e sibilos, no momento da transfusão.

Ela deriva provavelmente da reação do receptor contra proteínas que existem no plasma do doador, como a IgA, por exemplo, em pacientes receptores que são deficientes em IgA ou que apresentam um alotipo de IgA incomum.

Deve-se interromper a transfusão.

Pode-se tratá-la com anti-histamínicos e corticóides.

- Calafrios

Deve-se parar a transfusão. Seu tratamento é feito com Demerol®.

- Reação hemolítica aguda

Ocorre em decorrência da lise das hemácias do doador causada pela presença de anticorpos no plasma do receptor.

A reação hemolítica aguda é uma complicação séria da transfusão porque a hemoglobinúria resultante pode desencadear insuficiência renal anúrica.

Gera uma sensação de morte iminente e as manifestações podem incluir dor lombar, aperto no peito, falta de ar, calafrios e febre, hipotensão, urina escura e, finalmente, icterícia.

Deve-se interromper a transfusão, pois a lesão é dose-dependente, tomando o cuidado de não retirar o acesso venoso porque, caso o indivíduo entre em choque, torna-se muito difícil puncionar outra veia.

A seguir, administra-se soro fisiológico para forçar o rim a excretar a hemoglobina que é produzida pela hemólise. O paciente deve ter uma diurese de 100 ml/hora. Se necessário, deve-se complementar com diuréticos.

- Endotoxemia

Devido a transfusão de sangue contaminado com bactérias tais como o *Staphylococcus aureus* ou certos tipos de organismos gram negativos tais como *Yersinia enterocolitica* e espécies do *Citrobacter*, que crescem bem a 4° C e podem levar ao óbito.

O paciente desenvolve calafrios, febre, diarreia e choque severo.

### ■ Efeitos secundários

- Doenças infecciosas \ Hepatite, AIDS, citomegalovírus, malária, Chagas, etc.
- Complicações imunes \ Doença do enxerto *versus* hospedeiro

- Reação hemolítica transfusional tardia

As reações hemolíticas tardias ocorrem em pacientes que ficaram sensibilizados a antígenos de hemácias em transfusões prévias ou gravidez, mas em que os níveis de anticorpo são muito baixo para serem detectados pela pesquisa de anticorpo pré-transfusional.

Ela ocorre entre o 4<sup>o</sup> e o 114<sup>o</sup> dias após a transfusão.

O risco de imunização contra hemácias, leucócitos, plaquetas e antígenos proteicos plasmáticos que podem provocar reações transfusionais subseqüentes aumenta com o número de vezes em que o paciente precisa de transfusão.

Além disso, como cada unidade de sangue contém aproximadamente 225 mg de ferro dentro da hemoglobina, os pacientes com transfusões repetidas por outros motivos que não a perda de sangue acumulam grandes quantidades de ferro nos tecidos (hemocromatose adquirida) e, eventualmente, essa sobrecarga de ferro pode provocar lesão orgânica.

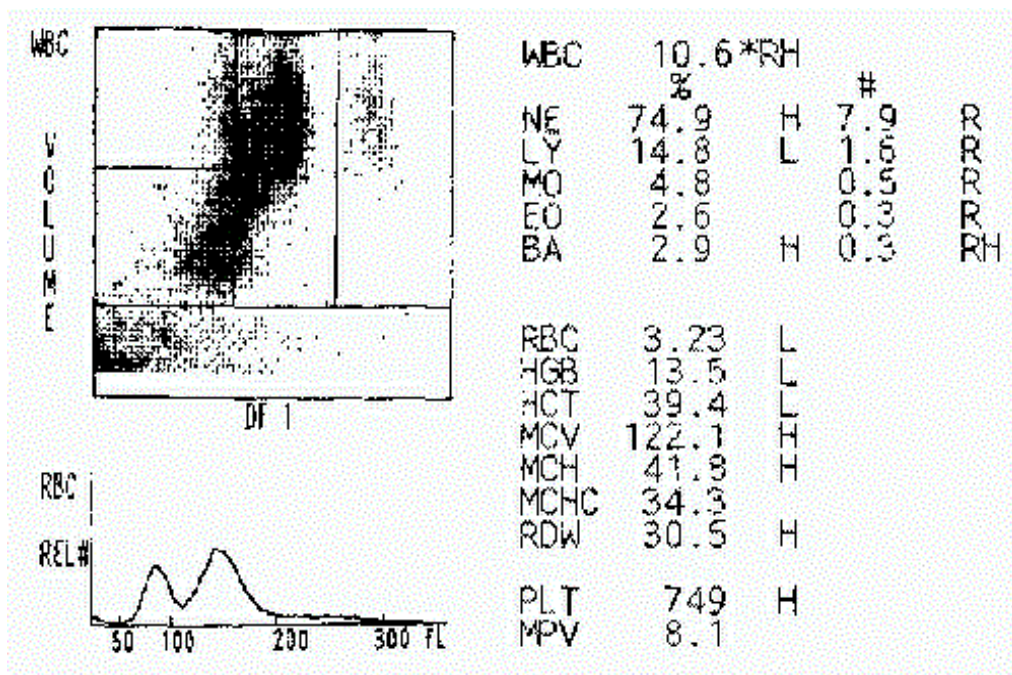


Figura 1 - Este é o hemograma de um paciente com anemia severa que se submeteu a uma hemotransfusão. É isso que explica a dupla população de eritrócitos vista no gráfico do canto inferior esquerdo. A reticulocitose, em resposta a anemia, é a responsável pelo aumento do MCV (volume corpuscular médio).

*UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ*  
 Hematologia  
**Transplante de medula óssea**

No transplante de medula óssea (TMO), são as células tronco da medula óssea que vão ser substituídas.

Assim, seu objetivo é tratar as doenças de evolução fatal cuja fisiopatologia básica tenha origem nas células hematopoéticas ou sobrepujar os efeitos mieloablativos de altas doses de radioterápicos ou quimioterápicos no tratamento de neoplasias malignas.

Indicações

- **Anemia aplástica severa** \ Principalmente porque mata 80% dos pacientes não tratados no primeiro ano. Pode ser utilizado tanto no tratamento das anemias aplásticas adquiridas quanto congênicas (anemia de Fanconi);
- **Leucemia mielóide aguda;**
- **Leucemia linfoblástica aguda;**
- **Leucemia mielóide crônica;**
- **Linfomas;**
- **Mieloma múltiplo;**
- **Mielodisplasias;**
- **Síndromes mieloproliferativas;**
- **Mielofibrose;**
- **Hemoglobinúria paroxística noturna;**
- **Tumores sólidos;**
- **Doenças genéticas**
  - Doença de acúmulo de glicogênio,
  - Mucopolissacaridoses \ Levam a criança ao óbito na infância e cursam com hepatoesplenomegalia, etc.;
  - Lipidoses;
  - Desordens no metabolismo das purinas;
  - Imunodeficiências congênicas \ Já foi tentado o transplante de medula óssea para o tratamento da AIDS. Contudo, não houve sucesso porque não se conseguir erradicar totalmente o HIV do organismo;
  - Síndrome de Wiskott-Aldrich;
- **Distúrbios de eritrócitos e plaquetas**
  - Talassemias;
  - Anemia falciforme;
  - Hipoplasia de células vermelhas (Síndrome de Diamond Blackfan);
- **Síndrome da falência medular;**
- **Distúrbios dos granulócitos.**

## Classificação

Os transplantes de medula óssea são basicamente classificados em quatro tipos elementares, de acordo com a apresentação do HLA<sup>1</sup> do doador.

### **Alogênico**

- Aparentado,
- Não-aparentado;

2. **Singênico** \ É quando o HLA do doador é idêntico ao do receptor como, por exemplo, acontece no caso de irmãos gêmeos univitêlnicos;
3. **Autólogo** \ Quando a medula óssea é do próprio receptor;
4. **Xenogênico** \ Quando a medula é de uma espécie diferente da humana.

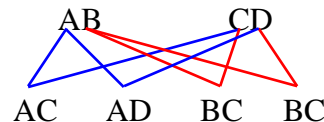
## Origem das células

- Medula óssea;
- Sangue periférico;
- Sangue de cordão umbilical \ Possui grande quantidade de células tronco pluripotentes.

## Seleção do doador

O principal fator de escolha para a seleção do doador é o HLA.

A transmissão genética dos antígenos HLA respeita a lei de Mendel e, desta forma, nós vamos ter o seguinte:



Desta forma, todos os filhos recebem metade do HLA materno e metade do HLA paterno e, assim, 25% dos filhos terão um HLA muito semelhantes.

Existem diversos tipos de HLA. Contudo, para o transplante de medula óssea, nos interessam predominantemente 6. São eles:

- Dois pares de HLA-A;
- Dois pares de HLA-B e
- Dois pares de HLA-Dr.

Ainda, desses tipos de HLA, existem hoje em dia mais de 87 formas diferentes. Assim, se nós fossemos calcular a probabilidade de um indivíduo ter um doador com HLA idêntico, excetuando-se sua família e supondo-se que esses antígenos fossem distribuídos homogeneamente na população, nós teríamos uma chance de uma em quarenta e sete milhões de pessoas (1:47.000.000).

Felizmente, porém, os antígenos HLA não se distribuem de maneira igual na população e existem certos tipos que ocorrem com uma maior freqüência do que outros.

<sup>1</sup> Do inglês, "Human Leucocyte Antigen" (N do A)



Por isso, encontra-se mais doadores compatíveis do que seria matematicamente esperado, ou seja, um a cada vinte mil pessoas (1:20.000).

### Fatores prognósticos

- Idade \ Quanto mais velho pior;
- Número de transfusões prévias \ Quanto maior o número de transfusões, maior a sensibilidade contra os antígenos HLA devido ao desenvolvimento de anticorpos contra esses antígenos;
- Infecção;
- Fase da doença \ Quanto mais avançada a doença menor a chance do transplante dar certo;
- Estado geral do paciente;
- Nível de compatibilidade HLA - Quanto maior a disparidade do HLA nós podemos ter:
  - Doença do enxerto contra o hospedeiro \ A MO do doador vai produzir um sistema imunológico que não vai reconhecer os antígenos HLA do organismo do receptor, provocando uma reação sistêmica que se manifesta principalmente no intestino (diarréia), na pele (descamação epitelial) e no fígado (icterícia). Pode ser classificada do grau I até o grau IV, conforme a sua gravidade;
  - Maior ocorrência de rejeição;
  - Maior efeito enxerto *versus* leucemia \ Apesar da doença contra o hospedeiro, a disparidade entre o HLA do doador e do receptor pode provocar a destruição completa das células leucêmicas na medula do receptor, erradicando a doença.

### Procedimentos

#### ■ Transplante alogênico

1. O paciente é submetido a altas doses de quimioterapia e radioterapia para destruir sua medula óssea;
2. Recebe uma medula óssea alogênica;
3. É submetido a um tratamento profilático com administração de imunossupressor para evitar a doença do enxerto contra o hospedeiro.

#### ■ Transplante autólogo

1. O paciente tem sua MO aspirada e criopreservada previamente ao início de um tratamento radioterápico e/ou quimioterápico de uma neoplasia maligna, por exemplo;
2. Inicia-se o tratamento da doença básica;
3. Caso a doença tratada com doses habituais de radioterapia e quimioterapia não sofra remissão ou apresente recidiva, aumentam-se as doses,

- mesmo que seja necessária a destruição da medula óssea do paciente;
4. Realiza-se, então, um transplante de medula óssea autólogo.

### Tratamento de suporte

- **Transfusional;**
- **Antibiótico;**
- **Nutricional.**

### Complicações

- **Doença do enxerto contra o hospedeiro;**
- **Infecções;**
- **Hemorragias;**
- **Rejeição;**
- **Doença venooclusiva hepática;**
- **Pneumonite intersticial** ( Principalmente por citomegalovírus;
- **Mortalidade de 10% relacionada ao procedimento;**
- **Recidiva**

### Prognóstico

Os prognósticos variam muito conforme os fatores já descritos anteriormente como a idade, número de transfusões prévias, fase da doença, etc.

Contudo, o transplante de medula óssea nos mostra resultados entusiasmantes:

- **Anemia aplástica** - 90% de cura dos casos não curados com a terapia convencional;
- **Leucemia mielóide aguda** - Se for realizado após a primeira remissão, cura cerca de 60% dos pacientes;
- **Leucemia linfoblástica aguda** - Em geral, cura 50% dos pacientes não curados com a terapia convencional.

### Perspectivas futuras

- Melhor tratamento de suporte;
- Aprimoramento da técnica;
- Controle do efeito enxerto *versus* leucemia ( Com o desenvolvimento da imunoterapia, deve-se conseguir estimular esse efeito enxerto *versus* leucemia e inibir a reação do enxerto contra o hospedeiro;
- Inserção gênica.