

**Tema:** diagnóstico da anemia aplásica

**Protocolo nº** 225

**1ª versão:** novembro de 2019

**Versão nº** 02

**Atualização:** julho de 2023

## SUMÁRIO

INTRODUÇÃO .....	2
OBJETIVOS.....	2
CRITÉRIOS DE ADMISSÃO.....	2
FLUXOGRAMA .....	3
CONCEITOS E RECOMENDAÇÕES.....	3
Propedêutica.....	4
Considerações.....	5
Classificação .....	5
CRITÉRIOS DE SAÍDA DO PROTOCOLO .....	5
MONITORAMENTO .....	6
CONFLITOS DE INTERESSE.....	6
REFERÊNCIAS.....	6
SIGLAS .....	6
HISTÓRICO DAS VERSÕES.....	7

## INTRODUÇÃO

Anemia aplásica (AA), aplástica ou aplasia de medula óssea é uma doença rara, caracterizada por pancitopenia moderada a grave no sangue periférico e hipocelularidade acentuada na medula óssea, sendo a mais frequente das síndromes de falência medular. Mesmo assim, seu diagnóstico deve ser baseado na exclusão de várias outras causas de pancitopenia que podem apresentar quadro clínico semelhante ao de aplasia.

Este documento descreve as anemias aplásicas adquiridas idiopáticas, que compreendem 70% das AA. Entre as causas adquiridas identificáveis encontram-se o uso de medicamentos, as infecções ativas, as neoplasias hematológicas, a invasão medular por neoplasias não hematológicas, as doenças sistêmicas (como as colagenoses) e a exposição a radiação e a agentes químicos.

Acredita-se que a AA ocorra devido a uma agressão imunomediada à célula-tronco hematopoiética pluripotente, acarretando sua diminuição em número ou até sua ausência na medula óssea. A doença pode se manifestar de diferentes formas e intensidades, desde a falência medular fulminante até a apresentação indolente, que é mantida sob observação clínica e suporte transfusional individualizado. Sabe-se que pacientes com AA têm maior probabilidade de desenvolver mielodisplasias e doenças neoplásicas hematológicas do que a população geral.

Estima-se que a incidência de AA adquirida esteja entre 2 e 4 pessoas por milhão ao ano, com dois picos de incidência: o primeiro entre os indivíduos de 10-25 anos e o segundo nos maiores de 60 anos, sem diferença entre os sexos. O estado de Minas Gerais possui um pouco mais de 20 milhões de habitantes, segundo IBGE 2016, portanto estima-se em aproximadamente 50 pacientes o número de casos novos por ano.

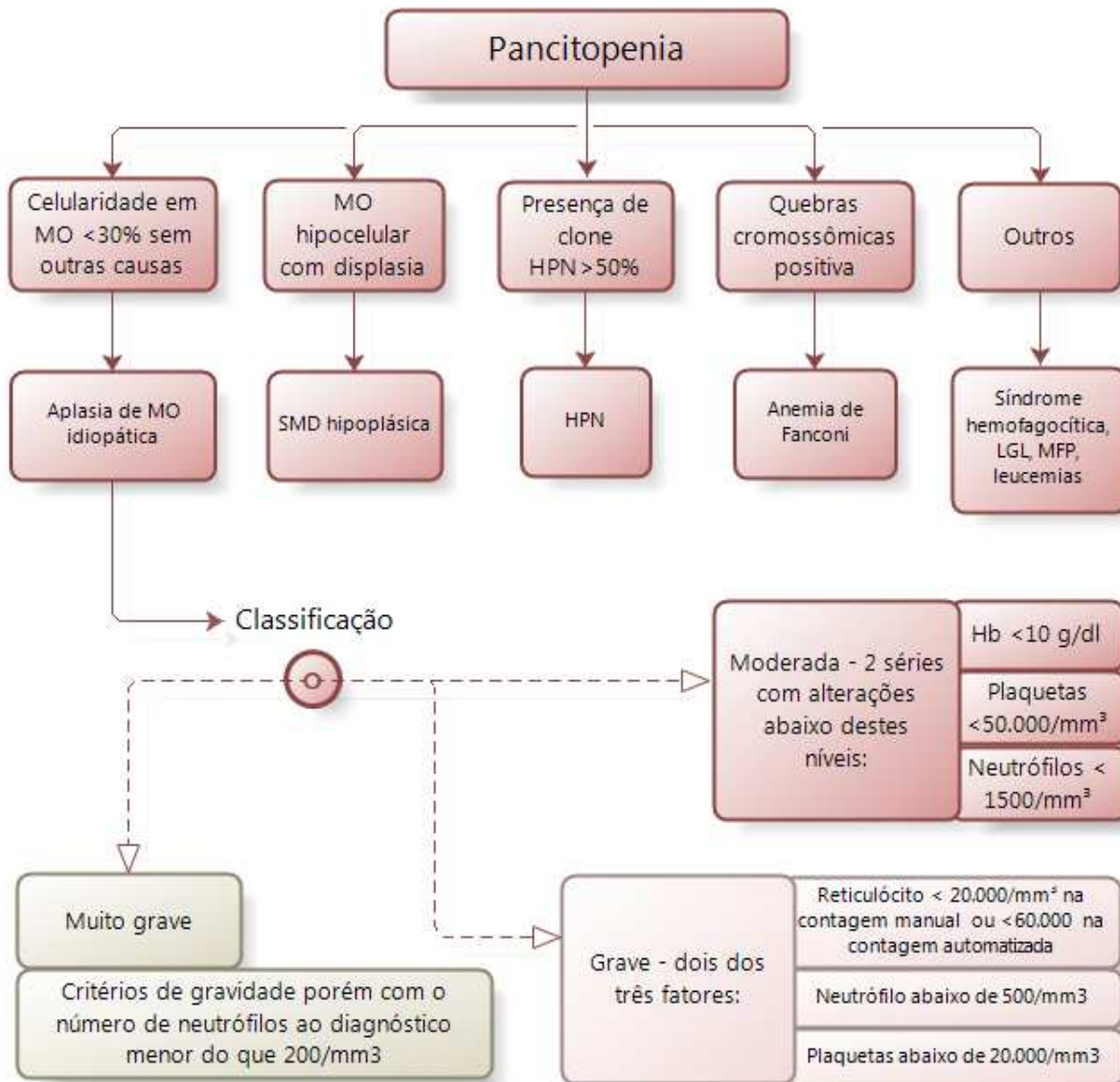
## OBJETIVOS

Diagnóstico correto de anemia aplásica e sua classificação quanto à gravidade.

## CRITÉRIOS DE ADMISSÃO

- Pacientes com alguma citopenia, repetida e confirmada.
- Pacientes fora de quimioterapia ou condicionamentos.
- Idade superior ou igual a 17 anos.

**FLUXOGRAMA**



**CONCEITOS E RECOMENDAÇÕES**

O diagnóstico de AA é feito por exclusão, baseando-se no afastamento de outras doenças que cursam com falências medulares - como síndrome mielodisplásica, hemoglobinúria paroxística noturna (HPN), doenças linfoproliferativas, leucemias agudas hipoplásicas e aplasia de medula óssea

congenita. A partir da exclusão dessas outras causas de falha medular, ele se direciona para a confirmação da suspeita de aplasia de MO, definição da gravidade e classificação da doença.

Usualmente, em aplasia de medula, não há hepatomegalia, esplenomegalia e linfomegalia. A contagem de linfócitos encontra-se preservada. Hemoglobina fetal pode estar aumentada. Anormalidades citogenéticas podem estar presentes em até 12% casos sem implicar, necessariamente, em SMD ou LMA (exceto na monossomia do 7, que fala a favor de SMD hipoplásica).

### Propedêutica

- Anamnese direcionada, com avaliação de história de exposição a benzeno, uso de medicamentos associáveis, passado de algumas doenças viróticas. Questionar sintomas relacionados a doenças reumatológicas, endócrinas, tempo de instalação dos sintomas e avaliações do sangue periférico.

#### Algumas causas possíveis de AA:

- Radiação ionizante
- Medicamentos (exemplos: cloranfenicol, carbamazepina, fenitoína e compostos com ouro)
- Exposição contínua a quinino ou benzeno, agrotóxicos
- Infecções viróticas: vírus das hepatites A, B e C, Epstein-Barr, citomegalovírus, parvovírus B19 e HIV

- Exame físico completo, avaliando alterações ósseas e pele.
- Contagem de reticulócitos automatizada (absoluta).
- Haptoglobina e Coombs direto.
- Transaminases, bilirrubinas, LDH.
- Eletroforese de proteínas.
- Sorologias: hepatites virais A, B e C, HIV, EBV, CMV, parvovírus.
- Triagem para doenças reumatológicas: FAN.
- Deficiências carênciais: dosagem de vitamina B12, ácido fólico, cinética de ferro.
- TSH.
- Ultrassonografia de abdome e radiografia do tórax.
- Mielograma.
- Biópsia de medula óssea.
- Imunohistoquímica pode ser útil em casos selecionados para excluir doenças linfoproliferativas.
- Citogenética: avaliação de alteração genotípicas que podem auxiliar no diagnóstico de AA ou de síndrome mielodisplásica hipoplásica.
- Citometria de fluxo para avaliação de HPN. Se linfocitose, avaliar LGL.

## Considerações

- O primeiro passo no diagnóstico de AA é a exclusão de causas de pancitopenia secundária: invasão medular por células estranhas à medula óssea (como metástases de neoplasias malignas), neoplasias hematológicas identificadas por imunofenotipagem, falências medulares congênitas.
- Biópsia de medula óssea: hipoplasia grave com menos de 30% de células próprias da medula sem displasias maiores, ausência de fibrose, sem infiltração neoplásica. Em pacientes idosos estima-se uma medula mais hipocelular.
- Clone HPN ausente ou pequenos clones (<10%) são identificados em aproximadamente 50% dos pacientes, e possui importância na avaliação de prognóstico de resposta a imunossupressão.
- Anormalidades citogenéticas podem estar presentes em até 12% casos e não implicam, necessariamente, em SMD ou LMA, exceto a monossomia do 7, que fala a favor de SMD hipoplásica.
- Ausência de falência medular hereditária: quebras cromossômicas presentes (anemia de Fanconi), morfologia com “hot spots”.

## Classificação

1. MODERADA: presença de citopenia em pelo menos duas séries, mas não preenche critérios a AA grave ou muito grave.
2. GRAVE: dois de três critérios: 1) Reticulócito abaixo de 20.000/mm<sup>3</sup> (contagem manual) ou abaixo de 60.000 (contagem automatizada); 2) Neutrófilo abaixo de 500/mm<sup>3</sup> e 3) Plaquetas abaixo de 20.000/mm<sup>3</sup>.
3. MUITO GRAVE: critérios de AA grave, porém com o número de neutrófilos ao diagnóstico menor do que 200/mm<sup>3</sup>.

## CRITÉRIOS DE SAÍDA DO PROTOCOLO

- Presença de fator causador de aplasias secundárias: uso de medicamentos sabidamente mielotóxicos (metotrexato, cloroquina, entre outros) nos últimos 30 dias; exposição a agentes físicos ou químicos sabidamente mielotóxicos nos últimos 30 dias.
- Invasão medular por células estranhas à medula óssea, como metástases de neoplasias malignas;
- Neoplasias hematológicas identificadas por imunofenotipagem.
- Falências medulares congênitas.

## MONITORAMENTO

Número de pacientes encaminhados com suspeita de AA, número de pacientes que foram excluídos e que tiveram esse diagnóstico confirmado. Número de casos graves e muito graves.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Os participantes declaram não haver conflito de interesse.

## REFERÊNCIAS

Saúde M Da, Saúde SDAÀ. Protocolos Clínicos E Diretrizes Terapêuticas. *Série A Normas e Manuais Técnicos*. 2010;2:181-202. doi:10.1039/b924428.

Rovó A, Tichelli A, Dufour C. Diagnosis of acquired aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48(2):162-167. doi:10.1038/bmt.2012.230.

Peslak A; Olson T; Babushok D.V. Diagnosis and Treatment of Aplastic Anemia. *Curr. Treat. Options in Oncol*. (2017) DOI 10.1007/s11864-017-0511-z.

Bacigalupo, A. How I treat acquired aplastic anemia. *Blood Journal*.2018

## SIGLAS

AA	Anemia aplásica
CMV	Citomagalovírus
EBV	Vírus Epstein-Barr
FAN	Fator antinuclear
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HPN	Hemoglobinúria paroxística noturna
LDH	Desidrogenase láctica
LMA	Leucemia mieloide aguda
LGL	Large granular lymphocytosis
MFP	Mielofibrose primária
SMD	Síndrome mielodisplásica
TSH	Hormônio tireoestimulante

## HISTÓRICO DAS VERSÕES

### 1ª versão

- Elaborada em abril de 2019 por Samila Araújo Santana.
- Avaliada em novembro de 2019 por René Coulaud Santos da Costa Cruz.
- Aprovada em novembro de 2019 por Alexandre Rodrigues Ferreira, diretor técnico e gerente de Atenção à Saúde.

### 2ª versão

- Revisada em 2023 pela Equipe de Hematologia.
- Aprovada em julho de 2023 por Luciana Cristina dos Santos Silva, diretora técnica e gerente de Atenção à Saúde.