

Resposta linfoproliferativa e anemia aplásica adquirida em parvovirose*Lymphoproliferative response and acquired aplastic anemia in parvovirus*

Vitorino Modesto dos Santos¹, Cibele Nobrega Aguiar², Lessandra Silva Bazi³, Bruno Cesar Rodrigues do Amaral⁴, Bruno Tenório Gomes⁵

Resumo

A aplasia pura de células vermelhas é uma condição rara com envolvimento da autoimunidade e cursa com pancitopenia periférica de origem congênita ou adquirida. As causas são diversas, incluindo desordens linfoproliferativas malignas e infecções por parvovírus ou Epstein Barr vírus. As alterações descritas são anemia e reticulocitopenia, dentre outras alterações na linhagem celular periférica. O diagnóstico é confirmado em exame de medula óssea, e vacúolos citoplasmáticos e pronormoblastos gigantes sugerem que a causa seja parvovirose. Quando essa virose se associa com aplasia o tratamento se baseia em imunossupressão, além de medicamento específico para o vírus. É importante excluir causas linfoproliferativas malignas, principalmente em adultos com sinais de doença linfocítica crônica. As infecções por parvovírus podem alterar a resposta linfoproliferativa e afetam o desenvolvimento de células linfocíticas através de mecanismos autoimunes.

Palavras-chave: Aplasia; células vermelhas; parvovírus; resposta linfoproliferativa

Abstract

Pure red cell aplasia is a rare condition involving autoimmunity and is associated with peripheral pancytopenia of congenital or acquired origin. The causes are diverse, including malignant lymphoproliferative disorders and infections by parvovirus or Epstein Barr virus. The changes described are anemia and reticulocytopenia, among other changes in the peripheral cell lineage. The diagnosis is confirmed by examination of bone marrow, and cytoplasmic vacuoles and giant pronormoblasts suggest that the cause is parvovirus. When this virus is associated with

¹ Professor da UCB e Preceptor do Departamento de Medicina Interna do HFA. E-mail do primeiro autor: vitorinomodesto@gmail.com

² Preceptora de Hematologia do HFA.

³ Médica Residente de Clínica Médica do HFA.

⁴ Médico Residente de Clínica Médica do HFA.

⁵ Médico Residente de Clínica Médica do HFA.

aplasia, the treatment is based on immunosuppression as well as a specific medicine for the virus. It is important to rule out malignant lymphoproliferative causes, especially in adults with signs of chronic lymphocytic disease. Parvovirus infections may alter the lymphoproliferative response and affect the development of lymphocytic cells through autoimmune mechanisms.

Key-words: Red cell; aplasia; parvovirus; lymphoproliferative response

Introdução

A aplasia pura de células vermelhas é definida como uma síndrome composta por anemia grave do tipo normocrômica e normocítica, além de reticulocitopenia e diminuição acentuada ou ausência de precursores eritróides na medula óssea.¹ Além de ser uma condição rara que cursa com pancitopenia periférica, a associação da aplasia medular de células vermelhas com desordem linfoproliferativa é um fenômeno ainda menos comum e que pode passar despercebido no diagnóstico clínico.²⁻⁴

A classificação de aplasia pura de células vermelhas deve incluir: 1) causas congênitas, que se manifestam mais na infância, por mutações gênicas e anormalidades morfológicas; e 2) causas adquiridas. As primárias em geral são de origem autoimune mediada por anticorpo, e ocorre interrupção na diferenciação das células eritrocitárias a exemplo da mielodisplasia primária (5). As secundárias também podem ter origem autoimune, não

necessariamente mediada por anticorpos e apresentam evolução aguda ou crônica. Nos adultos prevalece a forma crônica, evoluindo como desordem maligna (leucemia linfóide crônica e linfoma); neoplasia sólida (timoma, alterações linfoproliferativas benignas); deficiências nutricionais; ou infecção por parvovírus ou por Epstein-Barr vírus.^{1,2}

Vale ressaltar que quando há suspeita de causa infecciosa, a diferenciação entre parvovirose e mononucleose infecciosa não é muito confiável, em virtude de dificuldades na detecção sorológica dos vírus.^{2,6} Portanto, o diagnóstico definitivo de parvovirose deveria ser confirmado por reação em cadeia da polimerase (RCP).¹

Relato de caso

Homem de 73 anos diabético e hipertenso apresentou palpitações e inapetência três dias antes da admissão e o eletrocardiograma (ECG) revelou taquicardia paroxística supraventricular recorrente. Após controle do quadro com o

uso de adenosina, submeteu-se a exames cardiológicos (cintilografia de perfusão SPECT-CT, teste ergométrico, Holter, dosagem de marcadores de lesão cardíaca, e ECGs). Não foi evidenciada doença cardíaca que justificasse o quadro; entretanto, controles de hemogramas em D1, D22 e D38 (Tabela 1) mostraram queda da hemoglobina de 10,7 para 5,7 g/dL, sugerindo a anemia como causa dos sintomas cardiovasculares.

Tabela 1. Exames de paciente com resposta linfoproliferativa e anemia aplásica

Parâmetros (faixas normais)	D1	D22	D38	D71	D72	D125
Hemoglobina (13,0-18,0 g/dL)	10,7	9,9	5,7	6,4	8,4	6,7
Hematócrito (42-52%)	31,2	27,6	15,9	17,9	23,6	18,6
Leucócitos (4-10 x10 ³ /mm ³)	10,0	6,7	7,6	7,8	6,2	8,6
Neutrófilos (40-70%)	16	32	15	16	14	15
Linfócitos (20-50%)	77	60	79	71	73	79
Monócitos (2-10%)	7	6	4	9	3	4
Linfócitos atípicos (0-2%)	0	0	0	0	0	0
Plaquetas (140-450 x 10 ³ /mm ³)	181	167	159	151	135	75
PCR (0,5-0,9 mg/dL)	0,6	–	1,4	–	–	–
Sódio (136-145 mmol/L)	138	140	136	140	136	–
Potássio (3,5-5,1 mmol/L)	4,3	4,4	4,7	4,4	4,7	–
Uréia (16,6-48,5 mg/dL)	–	49,5	46,6	49,5	46,6	136,0
Creatinina (0,7-1,2 mg/dL)	–	1,0	1,2	1,0	1,2	1,8

D1: 25/12/2017; PCR: proteína C-reativa. Os achados anormais estão em negrito.

Foi internado para investigação etiológica de anemia progressiva. Referia fraqueza e mal estar e intermitência de palpitações; negou sangramentos e outros sintomas. Fazia uso apenas de sotalol (80 mg/dia). Ao exame, estava hipocorado (3+), sem outras alterações. Endoscopia digestiva alta e colonoscopia não detectaram sítios ou sinais de sangramentos. Exames laboratoriais revelaram anemia normocítica

e normocrômica, com melhora laboratorial e clínica após uso de hemotransfusões. Além disso, havia anisocitose, policromasia, linfocitose relativa e absoluta, e neutropenia relativa e absoluta, sem leucocitose. Associadas com a linfocitose foram observadas manchas de Gumprecht, que são restos celulares de lise linfocitária, com frequência observadas em pacientes portadores de leucemia linfocítica crônica.^{7,8}

Considerando a anemia em idoso, foram realizados outros exames: perfil de ferro, vitamina B12, ácido fólico, TSH, e marcadores de tumores sólidos, com resultados normais. Os testes de Coombs direto e indireto foram negativos e a contagem de reticulócitos foi normal, mas a dosagem de haptoglobina revelou nível diminuído (30-200 mg/dl) 7,9. A imunofenotipagem de células hematopoiéticas mostrou displasia na linhagem granulocítica e hiperplasia relativa da população de linfócitos NK. Na imunofixação urinária (1.700 ml de urina em 24 horas) não havia componente monoclonal. O mielograma revelou série granulocítica normocelular relativa e absoluta e escalonamento de maturação, com discreta dissociação núcleo-citoplasmática; a série eritrocítica com

discreta hipocelularidade relativa e absoluta e maturidade preservada; linhagem megacariocítica com 38,6% de células linfóides pequenas, maduras e às vezes pleomórficas; plasmócitos e macrófagos normais. O cariótipo de medula óssea teve resultado normal (46XY). Imunoglobulinas: IgG (700-1600 mg/dL) 704, IgM (50 a 300 mg/dL) 21,6, IgA (40 a 350 mg/dL) 170, kappa (170 a 370 mg/dL) 158, e lambda (90 a 210 mg/dL) 122, sem componente monoclonal.

Com base nos dados de anamnese do paciente foi sugerida a hipótese de infecção, principalmente por vírus causando a proliferação de células NK. Exames sorológicos para diversos agentes não foram positivos; quanto ao parvovírus B19, os resultados foram: IgM negativo (< 0,9 é negativo) 0,23, e IgG positivo (> 1,1 é reagente) 5,3. A biópsia de medula óssea teve como resultado o aumento de tecido fibroso com poucos precursores vermelhos e aumento de linfócitos NK; porém, foi inconclusiva por exiguidade da amostra relacionada com dificuldade técnica na coleta. Considerando doença linfoproliferativa, pode-se aventar a possibilidade tanto de doença maligna quanto benigna. Apesar dos padrões

encontrados nos exames realizados não confirmarem malignidade, foi indicada a repetição de biópsia medular para esclarecer a causa da aplasia. O paciente realizou radiografia de tórax (Figura 1A) e

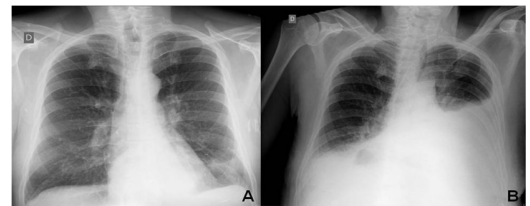


Figura 1. Imagens de radiografias dos campos pleuropulmonares obtidas na fase inicial (A). Controle na final de evolução, que revelou extenso derrame pleural bilateral mais acentuado à esquerda (B) que antecedeu a ocorrência do óbito.

cintilografia de baço e fígado (Figura 2) que mostrou aumento da atividade das células de Kupffer no parênquima.

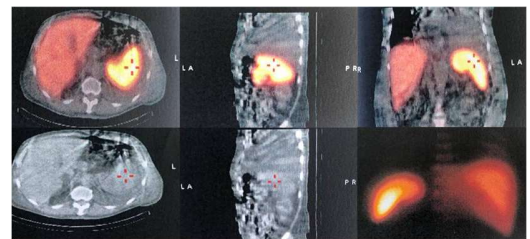


Figura 2. Imagens de avaliação por cintilografia, com aumento de captação do radionuclídeo no baço e no parênquima hepático.

O paciente foi tratado com corticoterapia e imunoglobulina durante a internação, mas persistiu com anemia refratária. A biópsia de crista ilíaca havia sido reprogramada (por dificuldade de obtenção do material); porém, em D125 o paciente evoluiu com dispneia intensa e apresentou episódios de taquicardia supraventricular paroxística que foram revertidos para ritmo sinusal, mas impediram a estabilização clínica para que a

biópsia fosse repetida. Não foi possível complementar o diagnóstico sorológico prévio de parvovirose com o recurso da RCP. Na etapa final da internação apresentou derrame pleural extenso (Figura 1B) e a drenagem cirúrgica retirou aproximadamente 2.500ml de líquido sanguinolento. Houve recorrência do derrame pleural e o paciente (com insuficiência respiratória e hipotensão arterial) foi transferido para a UTI de outro hospital para a realização de procedimento cirúrgico (drenagem por toracotomia) e estabilização do quadro geral. Entretanto, a evolução foi com agravamento progressivo da condição clínica e óbito.

Discussão

É bem conhecido que tanto infecções por EBV quanto por parvovírus B19 podem causar aplasia pura de células vermelhas, em especial em indivíduos imunocomprometidos; dessa forma, pode-se relacionar a falha na elaboração da resposta imune neutralizante contra esses vírus e o desenvolvimento de aplasia.²

A relação entre doenças benignas linfoproliferativas e linfomas malignos com o EBV tem sido estudada com muita frequência e já foi demonstrada a relação da montagem de resposta imune anômala de

células B, T e NK com alguns tipos de EBVs, em especial novas entidades responsáveis por lesões mucocutâneas e que originam resposta crônica contra esse vírus.⁹

A infecção por parvovírus B19 gera a ativação da imunidade humoral e a resposta imune celular de linfócitos TCD4+, que parecem ser os tipos celulares mais envolvidos na defesa contra o parvovírus, estimulando células B a produzirem anticorpos da imunidade prolongada. Apesar da maioria das infecções por parvovírus apresentarem caráter benigno; em alguns casos a persistência crônica do vírus tem sido relacionada com complicações como citopenia grave e artrite.^{6,10}

Acredita-se que alguns pacientes, principalmente imunodeprimidos ou com doenças crônicas hemolíticas como anemia falciforme, apresentam resposta humoral deficiente na tentativa de neutralizar o agente viral. Assim, a persistência do vírus na medula óssea aliada a insuficiência imunológica gera aplasia pura de células vermelhas, que comprova a relação de parvovirose com doença linfoproliferativa.^{2,6,10} Na maioria dos casos a contagem global e relativa de células brancas no sangue periférico é normal;

porém, no hemograma podem ser observadas linfocitose relativa e plaquetopenia, principalmente na presença de inflamação ativa.¹

Doenças malignas, como leucemia linfóide ou timoma, devem sempre ser investigadas, pois quando ocorrem associadas à aplasia pura de células vermelhas podem gerar desordens linfoproliferativas que envolvem células B, NK e T. Portanto, é importante ressaltar que na ausência de infecção ou outra doença secundária, estudos radiológicos como tomografias devem ser realizados visando investigar a hipótese de timoma, que também se relaciona com a aplasia.¹¹

A associação patogênica entre a linfoproliferação e a anemia pura de células vermelhas é complexa e envolve muitos eventos moleculares, além dos mecanismos imunomediados de células B, T e NK poderem coexistir. Esses eventos genéticos e imunológicos devem ser submetidos a investigações mais detalhadas para esclarecer o fenômeno pelo qual essas células proliferam e podem induzir o desenvolvimento de anemia por aplasia medular eritrocitária.^{4,12} Com relação às células T, o mecanismo que promove a destruição de células eritrocíticas pode ser

mediado por ação direta de células T citotóxicas ou pela produção por essas células de substâncias com efeito inibitório que afetam a produção da linhagem eritrocitária.^{1,12}

O diagnóstico definitivo de aplasia pura de eritrócitos, associada ou não à linfoproliferação medular é realizado pela análise morfológica de medula óssea, imunofenotipagem e citogenética. Do ponto de vista morfológico, células proeritroblásticas com vacúolos intracitoplasmáticos e blastos gigantes são achados sugestivos de infecção por parvovírus B19, embora não sejam patognomônicos. Também podem ocorrer aumento de linfócitos e agregados linfóides.^{1,11} Em casos de mielodisplasia (ou aplasia primária), alterações citogenéticas são frequentes; já nas adquiridas secundárias, pode-se encontrar linfocitose medular ou no sangue periférico que, em geral, tem característica policlonal. Esse achado reforça o diagnóstico de aplasia pura de células vermelhas em associação com doença linfoproliferativa.¹

O tratamento da aplasia depende da causa relacionada. A forma congênita geralmente é tratada com glicocorticóide, em especial a prednisona. No caso de

mielodisplasia primária deve-se realizar o tratamento específico, como também se utiliza em caso de leucemia linfocítica ou linfoma. Nos casos em que se exclui qualquer síndrome e associa-se a aplasia com uso de drogas, essas devem ser descontinuadas. Em casos de infecção associada à aplasia, deve-se providenciar o controle do processo infeccioso, como exemplo o uso de imunoglobulina intravenosa quando se obtém confirmação de parvovirose. Em pacientes sem resposta favorável ao tratamento inicial, ou em aplasia associada a tumores sólidos, a imunossupressão deve ser realizada com drogas como ciclosporina, azatioprina ou ciclofosfamida.¹

Conclusão

O achado de anemia isolada, em pacientes com marcante reticulocitopenia, exige a investigação de aplasia pura de células vermelhas. Portanto, exame da medula óssea é necessário para confirmar a ausência ou diminuição de eritroblastos. Causas congênitas ou adquiridas devem ser avaliadas, incluindo a hipótese de que a etiologia seja uma infecção usualmente benigna, como a causada por parvovírus B19. Além da associação de parvovirose com a aplasia, é necessário descartar

diagnósticos diferenciais como timoma, linfoma ou outra desordem linfoproliferativa. As manifestações clínicas, a história epidemiológica, e fatores de risco são elementos importantes, além dos exames específicos para estabelecer o vínculo da aplasia com sua causa, abreviando o início de tratamento específico. As causas malignas devem merecer urgência diagnóstica e pronto tratamento, em virtude de sua maior gravidade.

Referências Bibliográficas

1. Means Jr RT. Pure red cell aplasia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016; 2016(1): 51-6.
2. Vlachaki E, Diamantidis MD, Haralambidou-Vranitsa S, Ionnidou-Papagiannaki E, Klonizakis I. Pure red cell aplasia and lymphoproliferative disorders: an infrequent association. *ScientificWorldJournal*. 2012; 2012: 475313.
3. Vlachaki E, Tselios K, Charalambidou E, Ionnidou-Papagiannaki E, Klonizakis I. A case report. Pure red cell aplasia complicating B cell small lymphocytic lymphoma. *Int J Hematol*. 2008; 88(1): 341-2.

4. Zeng Y, Katsanis E. The complex pathophysiology of acquired aplastic anaemia. *Clin Exp Immunol.* 2015; 180(3): 361-70.
5. Sawada K, Fujishima N, Hirokawa M. Acquired pure red cell aplasia: update review of treatment. *Br J Hematol.* 2008; 142(4): 505-14.
6. Pont J, Puchhammer Stöckl E, Chott A, Popow Kraupp T, Kienzer H, Postner G, et al. Recurrent granulocytic aplasia as clinical presentation of a persistent parvovirus parvovirus B19 infection. *Br J Haematol.* 1992; 80(2): 160-5.
7. Dusse LMS, Silva TP, Freitas LG, Sabino AP, Vieira LM. Gumpecht shadows: when to use this terminology? *J Bras Patol Med Lab.* 2013; 49(5): 320-3.
8. Santos VM, França VEA, Dutra MVF, Viana FGMB, Duarte ML. Diagnóstico de leucemia linfocítica crônica durante infecção em idosa. *Rev Med Saude Brasilia* 2017; 6(3):341-7.
9. Dojcinov SD, Fend F, Quintanilla-Martinez L. EBV positive lymphoproliferations of B-T and NK cell derivation in non-immunocompromised hosts. *Pathogens.* 2018; 7(1). pii: E28.
10. von Poblitzki A, Gerdes C, Reischl U, Wolf H, Modrow S. Lymphoproliferative responses after infection with human parvovirus B19. *J Virol.* 1996; 70(10): 7327-30.
11. Au WY, Cheng VC, Wan TS, Ma SK. Myelodysplasia masquerading as parvovirus-related red cell aplasia with giant pronormoblasts. *Ann Hematol.* 2004; 83(10): 670-1.
12. Oliveira, JB. The expanding spectrum of the autoimmune lymphoproliferative syndromes. *Curr Opin Pediatr.* 2013; 25(6): 722-9.