

PANCITOPÊNIA COMO MANIFESTAÇÃO INICIAL DE DOENÇA DO CONECTIVO

ANTÓNIO ALVAREZ, TERESA FONSECA, LEONOR CARVALHO
Serviço de Medicina I. Hospital Universitário de Santa Maria. Lisboa

RESUMO

Descrevemos o caso clínico de uma mulher de 25 anos internada pelo serviço de urgência do Hospital de Santa Maria com pancitopénia e febre. É apresentada a marcha diagnóstica, com descrição dos exames complementares utilizados, a terapêutica prescrita e a evolução da doente durante o internamento e em ambulatório após a alta. Finalmente é discutida a aplasia medular como complicação do lupus eritematoso sistémico, diagnóstico final da nossa paciente, tendo em conta a sua raridade, com dez casos publicados na literatura médica internacional até à data.

SUMMARY

Pancytopenia as first manifestation of a immune disease

We report a case of a 25-year-old women admitted to the emergency room of Santa Maria Hospital with pancytopenia and fever. We describe the diagnostic work-up, laboratory findings, therapy, outcome and follow-up after discharge. Lastly, we discuss aplastic anemia as a rare systemic lupus erythematosus complication, with only ten cases reported to date.

INTRODUÇÃO

A pancitopénia é uma situação clínica grave, implicando muitas vezes atitudes terapêuticas imediatas de que dependerá a vida do paciente. Estas medidas de suporte tão importantes, não resolvem, no entanto, o processo clínico que só tem solução eficaz quando tratado o processo etiológico.

As causas da diminuição simultânea das séries sanguíneas vermelha, branca e plaquetária são múltiplas e a marcha diagnóstica nem sempre é simples e rápida.

Descreveremos em seguida o caso clínico de uma doente em que a pancitopénia foi a manifestação inicial valorizável de uma conectivite. Por ser uma sintomatologia rara das doenças do conectivo, discutiremos os problemas de diagnóstico e terapêutica que se nos colocaram perante esta situação clínica.

CASO CLÍNICO

Mulher de 25 anos de idade, raça branca, solteira, empregada de escritório, internada pelo Serviço de Urgência do Hospital de Santa Maria por febre e pancitopénia.

Doença actual: Saudável até aos 23 anos de idade, altura em que inicia queixas de poliartrite migatória generalizada, de evolução episódica com cerca de 2 meses de intervalo livre, que cediam à terapêutica oral com flurbiprofeno. Esta sintomatologia era acompanhada por lesões cutâneas maculoeritematosas descamativas localizadas à região glútea esquerda.

Um mês antes do internamento surge dor pleurítica na base do hemitórax esquerdo, com irradiação ao ombro homolateral, acompanhada de tosse seca e lesões cutâneas papulopustulosas pruriginosas localizadas às regiões lombar e flancos.

Nas duas semanas que precederam a admissão hospitalar aparece febre elevada de acentuação vespertina, sudação nocturna, ulcerações orais indolores, leucorreia pruriginosa, astenia, anorexia e emagrecimento quantificado em 2 kg. Realiza análises que revelaram pancitopénia, pelo que é aconselhada a recorrer a este hospital ficando internada.

Antecedentes pessoais: Alergia a flucloxacilina. Ingestão regular de anovulatórios e esporádica de flurbiprofeno. Sem hábitos tabágicos, alcoólicos ou toxicod dependência. Nega exposição a tóxicos ou radiações ionizantes.

Antecedentes familiares: Prima do lado materno com Lupus Eritematoso Sistémico.

Observação: Doente lúcida e colaborante, com bom estado geral. A temperatura axilar era de 37°C, o pulso radial radial de 92 p.p.m., amplo e rítmico e a pressão arterial de 110/70 mm Hg. A inspecção da pele e mucosas destacavam-se palidez acentuada, ulcerações orais e lesões papulopustulosas nas regiões lombar e flancos abdominais. Sem sinais de púrpura ou icterícia. Sem adenomegalias patológicas palpáveis. A observação pulmonar revelou roncospasmos dispersos em ambas as bases. As observações cardíaca, abdominal e de membros e os exames neurológico e reumatológico eram normais.

Exames complementares de diagnóstico iniciais: Laboratorialmente salientava-se anemia normocítica e normocrômica de 8,0 g/dl de hemoglobina, índice reticulocitário=0,5%, leucopenia de 1630/mm³, com 61% de neutrófilos, 27% de linfócitos, 8% de monócitos e 4% de células mononucleadas e de citoplasma hiperbasófilo, e trombocitopenia de 45000 plaquetas/mm³. A velocidade de sedimentação era de 110 mm na 1ª hora, TGO e TGP de 83 e 71 UI/l respectivamente, γ GT de 75 UI/l, e a LDH apresentava um valor de 440 UI/l. Os restantes exames laboratoriais eram normais, nomeadamente glicémia, função renal, ionograma sérico, uricémia, FA, bilirrubinémias, proteinograma, estudo da coagulação e urina tipo II.

A telerradiografia do tórax apresentava uma zona de hipotransparência na base direita.

No ECG não se encontraram alterações significativas.

Evolução clínica: Face a este quadro clínico-laboratorial, considerámos os seguintes diagnósticos provisórios: pancitopenia de etiologia desconhecida, pneumonia, poliartrite migratória, ulcerações orais, candidíase vaginal e foliculite.

Iniciou-se terapêutica com eritromicina, cotrimoxazol, clotrimazol tópico vaginal, oxitetraciclina tópica cutânea e desinfecção oral e do perineo.

Durante a primeira semana de internamento a doente melhorou do quadro respiratório, da leucorreia, da foliculite e das ulcerações orais, embora se mantivesse subfebril. Laboratorialmente não se registaram alterações relevantes.

Foram realizados os seguintes exames complementares de diagnóstico: mielograma, siderémia, capacidade total de fixação do ferro, doseamento da Vitamina B₁₂ e do ácido fólico, teste de Coombs directo e indirecto, teste de Ham, serologias para EBV, CMV, HIV, HAV, HBV e HCV, TASO, VDRL, doseamento de C₃, C₄, CH₁₀₀ e ICC, pesquisa de auto-anticorpos e células LE, Lupus Band Test, RA test, Waaler Rose: e Ecografias cardíaca e abdominal.

Relatório de mielograma:

Exame efectuado a partir de uma pequena amostra de medula óssea, obtida com dificuldade por punção esternal. O exame microscópico do esfregaço após coloração de May-Grünwald-Giemsa, revelou:

— *Pobreza acentuada de elementos do parênquima, sem desvio da relação leucoeritoblástica.*

— *Séries vermelha e granulocítica sem alterações morfológicas aparentes observando-se, em relação a esta última, diminuição do número relativo de formas segmentadas.*

— *Não se encontraram megacariócitos.*

— *Contagem diferencial: Mieloblastos 2%, Promielocitos 1%, Mielocitos 12%, Metamielocitos 23%, Bastonetes 26%, Granulocitos 9%, Eritroblastos 21%, Linfócitos 5%, Plasmocitos 1%.*

Coloração de Perls: Alguns grânulos de hemossiderina nos elementos do SRE. Não se encontraram sideroblastos.

A ecografia abdominal revelou ligeira hepatomegália de ecoestrutura regular, principalmente à custa do lobo direito do fígado e litíase renal à direita, não se encontrando outras alterações, nomeadamente esplenomegália ou adenomegalias lomboaórticas.

Ao 10.º dia de internamento a doente inicia febre elevada, mialgias, astenia e anorexia marcadas, sem outros sinais ou sintomas. Decide-se suspender a antibioterapia e realizam-se 4 hemoculturas e urocultura e doseamento da PCR.

Repetiu-se a telerradiografia do tórax, que foi normal. Enquanto se aguardavam os resultados dos exames complementares, face à gravidade da situação e apoiados em elevado grau de suspeita clínica de se tratar de um caso de LES, iniciou-se corticoterapia endovenosa (prednisona 1mg/kg/dia) acompanhada de cobertura antibiótica de largo espectro.

Ao 3.º dia de corticoterapia, a doente ficou apirética, iniciando uma melhoria gradual dos sintomas sistémicos. Chegaram entrante os resultados das 4 hemoculturas e da PCR que foram negativos, suspendendo-se a antibioterapia. Assistiu-se a uma subida dos elementos celulares no sangue periférico e à descida da VS.

Obtêm-se aproximadamente nessa altura os resultados dos restantes exames:

*Doseamentos da siderémia, da capacidade total de fixação do ferro, da Vitamina B₁₂ e do ácido fólico normais;

*Teste de Coombs directo e indirecto negativos;

*Teste de Ham negativo;

*Serologias virais (EBV, CMV, HIV, HAV, HBV, HCV) negativas;

*TASO e VDRL negativos;

Hipocomplementémia (C₃, C₄ e CH₁₀₀ reduzidos);

*Imunocomplexos circulantes positivos;

*Pesquisa de células LE negativa;

*Lupus Band Test (em pele sã da face anterior do antebraço esquerdo) positivo com depósito de IgA, IgM e C3 em banda granulosa na membrana basal;

*RA Test fracamente positivo;

*Waalser Rose negativo;

*ANA positivos com um título de 1/320, padrão homogéneo;

*Anticorpos anti-DNA nativo positivos;

*Anticorpos anti-RNA, DNA desnaturado, SS-A, SS-B, Sm, RNP, DNP negativos;

*Ecocardiograma normal.

No final do internamento a doente apresentava melhoria clínica, anemia normocítica e normocrômica de 10g/dl de hemoglobina, 4520 leucócitos/mm³, plaquetas de 138 100/mm³ e VS de 69 mm, tendo alta ao fim de 25 dias, medicada com 40mg/d de prednisona oral, passando a ser seguida na nossa Consulta de Medicina.

Cerca de 8 meses após a alta, a doente encontra-se assintomática, laboratorialmente apresenta hemoglobina

de 12,1g/dl, 3500 leucócitos/mm³ com leucograma normal, 250 000 plaquetas/mm³ e VS de 40 mm e está medicada com 15 mg de prednisona em dias alternados.

DISCUSSÃO

O caso apresentado corresponde a uma doente de 25 anos de idade com antecedentes de poliartrite migratória de 2 anos de evolução, internada por pancitopénia e pneumonia.

Para o esclarecimento da pancitopénia, realizaram-se diversos exames de diagnóstico, que permitiram excluir as anemias mielotósicas, anemias mieloblásticas, síndromes mielodisplásicas, hemoglobinúria paroxística nocturna (HPN) e hiperesplenismo como causa provável. Foi feito o diagnóstico presuntivo de anemia aplástica, pois estávamos em presença de uma anemia normocítica, normocrômica, e hiporregenerativa, sem leucoeritroblastose, com medula pobre sem infiltrações ou alterações morfológicas dos elementos celulares, sem esplenomegália ou adenomegalias e sem as características da HPN.

As anemias aplásticas são em cerca de 50% idiopáticas. As outras causas são congénitas (em que a pancitopénia está presente desde a infância), induzidas por agentes químicos e físicos, associadas a infecções virais, ao lupus eritematoso sistémico (LES) e à fascíte eosinofílica difusa.

No presente caso, as causas congénitas estavam excluídas à partida. Em relação aos agentes físicos ou químicos, as únicas exposições conhecidas são aos anovulatórios e ao flurbiprofeno, nenhum dos quais incriminado até à data nesta patologia. A ausência de fascíte, miosite, eosinofilia e hiperagmaglobulinémia excluiu a hipótese de se tratar de uma fascíte eosinofílica difusa associada a aplasia medular. Fomos pois investigar a etiologia viral, tendo em conta que havia 4% de linfócitos activados no leucograma inicial. Mas as serologias para os vírus mais frequentemente incriminados na aplasia medular (vírus das hepatites, Epstein-Barr, citomegalovírus e HIV) foram negativas.

Restava-nos a hipótese de se tratar de uma situação de Lupus Eritematoso Sistémico. Tínhamos a favor o facto de ser uma mulher jovem, com antecedentes familiares concordantes, com história de poliartrite migratória não deformante, úlceras orais, sintomas sistémicos, pancitopénia e VS elevada. No LES podem também surgir células mononucleadas com citoplasma hiperbasófilo, independentemente das infecções virais.

A American Rheumatism Association (ARA) estabeleceu em 1982 os critérios revistos para a classificação do LES, bastando 4 dos 11 critérios para o diagnóstico¹. A doente apresentava 5 dos critérios necessários: ulcerações orais, artrite, alterações hematológicas, alterações imunológicas (anticorpos anti-DNA nativo positivos) e anticorpos antinucleares positivos.

CONCLUSÃO

No LES a alteração hematológica mais frequentemente encontrada é a anemia ocorrendo em 57% a 78% dos doentes². A principal causa é a anemia de doença crónica, seguida das anemias hemolíticas auto-imunes que ocorrem em menos de um décimo dos doentes. A anemia aplástica

só muito raramente se encontra associada a esta doença³. A leucopénia surge em metade dos doentes com LES e a trombocitopénia em 14% a 26%². A trombocitopénia deve-se à destruição periférica das plaquetas por mecanismos imunológicos, e só raramente à depressão medular⁴.

Daqui se conclui que a aplasia medular é uma complicação muito rara do LES estando descritos apenas 10 casos em todo o mundo até à data⁵⁻¹². O mecanismo proposto é ainda obscuro, mas pensa-se que esteja relacionado com um auto-anticorpo dirigido contra um precursor hematopoiético da medula óssea, encontrado em metade dos casos publicados^{3,5,6,8,11}, embora alguns autores proponham um mecanismo celular auto-imune³.

O tratamento adequado para a aplasia medular no LES está ainda por definir, mas baseia-se principalmente no uso de corticosteróides^{11,12,13}, ciclofosfamida ou aziotiprina¹⁰⁻¹², androgéneos⁹ ou plasmáfereze^{5,6,8,11}, sendo por vezes necessário recorrer à associação destas terapêuticas^{11,12}.

No presente caso a situação foi controlada rapidamente com prednisona nas doses habituais para o tratamento do LES e durante 8 meses foi possível reduzir a dose necessária para manter a doente assintomática e com valores laboratoriais aceitáveis.

O caso clínico que acabámos de descrever demonstra dois aspectos fundamentais. Primeiro, o LES tem formas de apresentação muito variadas, por vezes raras e graves, como a aplasia medular, e em segundo lugar, a aplasia do LES responde relativamente bem à terapêutica farmacológica, o que não acontece nas outras formas de falência medular.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à colega Maria Pilar Coutinho Gomes do Laboratório Central de Hematologia, a colaboração prestada na elaboração do presente caso clínico.

BIBLIOGRAFIA

1. TAN EM et al: The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982; 25: 1271.
2. BUDMAN DR, STEINBERG AD: Hematologic concepts of systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1977; 86: 220-9.
3. ROFFE C, CAHILL MR, SAMANTA A, BRICKNELL S, DURRANT STS: Case report. Aplastic anaemia in systemic lupus erythematosus: A cellular immune mechanism? *Br J Rheum.* 1991; 30: 301-4.
4. GRINER PF, HOYER LW: Megakaryocytic thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 1970; 125: 328-32.
5. FITCHEN JJ, CLINE MJ, SAXON A, GOLD DW: Serum inhibitors of hematopoiesis in a patient with aplastic anemia and systemic lupus erythematosus. Recovery after exchange plasmapheresis. *Am J Med* 1979; 66: 537-42.
6. ABDOU NI, LINDSEY HB, POLLOCK A, STECHSCHULTE DJ, WOOD G: Plasmapheresis in active systemic lupus erythematosus: effects on clinical, serum and cellular abnormalities. Case report. *Clin Immunol Immunopathol*, 1981; 19: 44-54.
7. WALPORT MJ, HUBBARD WN, HUGHES GRV: Reversal of aplastic anaemia secondary to systemic lupus erythematosus by high-dose intravenous cyclophosphamide. *Br Med J*, 1982; 285: 769-70.
8. BROOKS BJ, BROXMEYER HE, BRYAN CF, LEECH SH: Serum inhibitor in systemic lupus erythematosus associated with aplastic anemia. *Arch Intern Med* 1984; 144:1474-7

9. STRICKER RB, SHUMAN MA: A plastic anemia complicating systemic lupus erythematosus: response to androgens in two patients. *Am J Haematol.* 1984; 17: 193-201.

10. WINKLER A, JACKSON RW, KAY DS, MITCHELL E, CARMIGNANI S, SHARP GC: High-dose intravenous cyclophosphamide treatment of systemic lupus erythematosus-associated aplastic anemia. *Arthritis Rheum* 1988; 5: 693-4.

11. BAILEY FA, LILLY M, BERTOLI LF, BALL GV: An antibody that inhibits in vitro bone marrow proliferation in a patient with systemic lupus erythematosus and aplastic anemia. *Arthritis Rheum* 1989; 7:901-5.

12. SUMIMOTO S, KAWAY M, KASAJIMA Y, HAMAMOTO T: Aplastic anemia associated with systemic lupus erythematosus. *Am J Hematol.* 1991; 4: 329-31.

