

Maternal and perinatal outcome in pregnancy with aplastic anemia: case report

Desfecho materno e perinatal de uma gestação complicada por anemia aplásica

Jose Metello*, Mariana Torgal**, Anabela Neves***
Hospital Garcia de Orta

Abstract

Aplastic Anemia is a syndrome of bone-marrow failure characterized by peripheral pancytopenia and marrow hypoplasia. Few cases have been described in pregnancy where maternal and fetal morbidity is high. We describe a case of a 29 year's old nulliparous with a background history of a chronic idiopathic thrombocytopenic purpura whose pregnancy evolved normally until the 33rd week when pancytopenia developed and was unresponsive to corticoids and immunosuppressive drugs.

Keywords: aplastic anemia, pregnancy complications, hematologic, pancytopenia, thrombocytopenia, leukopenia.

INTRODUÇÃO

A anemia aplásica é uma doença caracterizada por pancitopénia associada a hipocelularidade da medula óssea¹⁻³, com substituição adiposa dos seus elementos e sem nenhum sinal de transformação maligna ou doença mieloproliferativa^{2,4}. Tem uma incidência estimada de 2 a 7 casos/milhão^{1,2,5}.

Homens e mulheres parecem ser afectados em igual frequência, havendo uma distribuição bifásica quanto à idade de apresentação, com um primeiro pico nas crianças e jovens adultos, e um segundo nos idosos^{1,2,6}. Apesar de várias associações clínicas evidenciadas a maioria dos casos são idiopáticos^{1,2}, associados a síndromes genéticas (anemia de Fanconi) ou adquirida após exposição a fármacos quimioterápicos, toxinas, radiação ou infecções virais^{2,7}.

A anemia aplásica é uma doença rara com baixa prevalência na gravidez, associada a uma morbilidade e mortalidade acrescida, quer materna quer fetal^{2,8-13}. Os quadros hemorrágicos e infecciosos são responsáveis por mais de 90% da mortalidade materna^{7,9-11}. A morte in-útero ocorre em um terço dos casos. A restrição de crescimento fetal (RCF) que surge como consequência

da anemia materna grave e o parto pré-termo, consequência de corioamnionite e da própria RCF, são as complicações fetais mais frequentes^{10,12,14}.

CASO CLÍNICO

Descrevemos o caso de uma mulher de 29 anos, grávida de 34 semanas, transferida para o nosso serviço, por trombocitopénia grave. Tratava-se de doente caucasiana, primípara, com diagnóstico de Púrpura Trombocitopénica Idiopática crónica com 8 anos de evolução, com mielograma e biópsia óssea específicos à data do diagnóstico. Manteve valores habituais de 100.000 plaquetas/ml até ao início da gravidez, altura em que iniciou agravamento laboratorial progressivo. Por esse motivo iniciou terapêutica com prednisolona à 30ª semana de gravidez, na dose de 60mg/dia PO. Por ausência de resposta, foi medicada com metilprednisolona 1mg/kg EV. Apesar da corticoterapia observou-se descida da contagem plaquetária para 20.000/ml a grávida foi transferida às 34 semanas, para um serviço com apoio perinatal diferenciado. A gravidez decorrerá até então sem qualquer outra intercorrência.

Na admissão, apresentava equimoses nos locais de punção e epistaxis ocasionais auto-limitadas. Foi colocada a hipótese de se tratar de um agravamento da Púr-

*Interno da Especialidade de Obstetria e Ginecologia

**Assistente Hospitalar Graduada Obstetria e Ginecologia

***Assistente Hospitalar de Hematologia

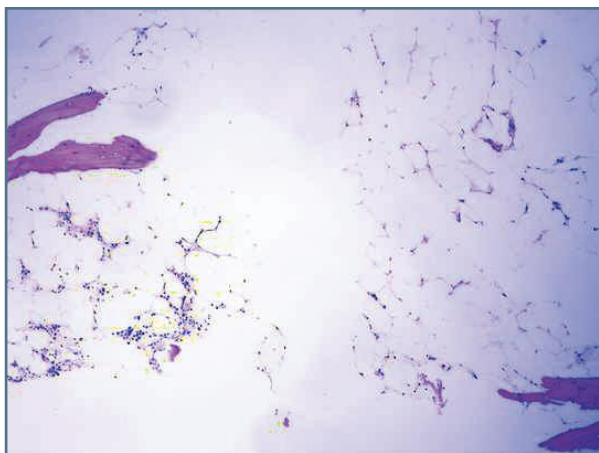


FIGURA 1: Corte de medula óssea, coloração H&E, ampliação 10x: marcada hipocelularidade para a idade.

pura Trombocitopénica Idiopática pelo que se administrou imunoglobulina IV na dose de 1mg/kg/dia durante 2 dias, não se observando resposta à terapêutica.

Às 34 semanas e 5 dias inicia hemorragia vaginal com valores de plaquetas descendo para 8.000/ml, Hb 9,8g/dl e GB 2.900/ml. Por hemorragia vaginal associada a cardiocardiografia com traçado não tranquilizador na categoria II da classificação da ACOG (American Congress of Obstetricians and Gynecologists) decide-se pela realização de cesariana segmentar transversal, com transfusão simultânea de 7 unidades de plaquetas. Procede-se à extração de recém-nascido de sexo feminino com 2435g, índice de Apgar 6/9. A cirurgia decorre sem intercorrências, com perda hemática dentro da normalidade.

No pós-parto iniciou terapêutica com dexametasona na dose de 40mg/dia, sem evidência de resposta, verificando-se ao 3º dia uma manutenção da pancitopenia. Do estudo então realizado destaca-se: Ac. antiplaquetários e agregação plaquetária normais; ferritina elevada e doseamento de vitamina B12 e ácido fólico dentro da normalidade; ANA, Ac. anti-DNA, anticoagulante lúpico e Ac. anti-cardiolipina negativos, teste de Coombs D positivo com IgG 2/4 sem significado hemolítico; serologias negativas para HIV 1 e 2, HCV e parvovírus, com imunidade para a toxoplasmose, CMV e EBV, Waller-Rose negativo; Ac. antimycoplasma IgM positivo e IgG positivo. Para exclusão de linfoma realizou tomografia computadorizada que não demonstrou alterações relevantes.

Ao 3º dia pós-parto realizou-se mielograma que demonstrou hipocelularidade, sem alterações compati-

veis com Púrpura Trombocitopénica Autoimune (Figura 1). Foi efectuada biópsia óssea que mostrou hipocelularidade marcada da medula à custa das três séries hematopoiéticas, sem alterações na topografia ou da maturação (fibrose de reticulina grau 0, depósitos de ferro grau 0 de Krause), concluindo-se pela existência de Hipoplasia Medular Grave. O cariótipo era normal (46,XX). A citometria de fluxo apresentava valores normais de CD55 e CD59 sem presença de blastos, ficando excluídas as hipóteses de Hemoglobinúria Paroxística Nocturna e de Leucemia Aguda ou Linfoma respectivamente. Realizou ecografia hepatobiliopancreática que demonstrou ausência de hepatoesplenomegália.

Ao 21º dia pós-parto inicia terapêutica com imunoglobulina antitímocito de coelho, ciclosporina, prednisolona em alta dose e Filgrastim®, com boa tolerância e resposta parcial (trombocitopénia ligeira). Ao 37º dia de internamento teve alta.

Actualmente passaram cerca de 2 anos desde o parto. A doente encontra-se clinicamente estável, medicada com Filgrastim® quinzenal. Não tem anemia, apresenta valores médios de plaquetas de 90-100.000/ml e leucócitos próximos dos 4.000/ml.

DISCUSSÃO

Na gravidez, a anemia aplásica, foi descrita pela primeira vez por Ehrlich em 1888 e desde então a sua patofisiologia permanece por explicar¹⁵. A etiologia pode ser identificada em cerca de um terço dos casos: distúrbio hereditários, associados a agentes citotóxicos (fármacos, radiação, pesticidas), a infecção viral ou distúrbios imunológicos como lúpus^{16,17}. Para os restantes casos várias hipóteses têm sido sugeridas.

Não há evidências conclusivas para implicar a gravidez na patogénese da anemia aplásica^{3,6,11,19,20}. No entanto Holly concluiu que algumas substâncias libertadas durante a gravidez podem ter efeito citotóxico na medula óssea¹⁹. Alguns estudos demonstraram que a administração de doses farmacológicas de estrogénios em animais podem resultar em depressão da medula óssea⁹. Ao contrário do que sucede com a hormona lactogénica placentar e a eritropoietina que estimulam a eritropoiese, os estrogénios em elevadas concentrações durante a gravidez parecem suprimir a medula óssea^{10,14,20}. Esta hipótese é suportada pela observação da remissão espontânea que, em um terço dos casos, ocorre com o término da gestação; assim como pela recorrência da doença em gravidezes subsequentes^{1,3,6,9,11-16}. Por outro lado,

Fleming sugeriu alternativamente que as doentes com anemia aplásica são incapazes de responder ao stress da gravidez, o que pode resultar no agravamento de uma pancitopenia preexistente não diagnosticada^{9,21}.

A história natural da doença decorre com rápida deterioração e morte, poucos doentes apresentam melhora espontânea³. A anemia aplásica é classificada como grave na presença de celularidade medular normal <25% ou <50% mas com <30% de células hematopoiéticas e pelo menos dois dos três critérios seguintes contagem absoluta de neutrófilos <500/ μ l, plaquetas <20.000/ μ l, contagem absoluta de reticulócitos <40.000/ μ l^{2,4,23}. O factor prognóstico mais importante parece ser a contagem de eritrócitos. Quando os critérios de doença grave estão preenchidos a sobrevida é de apenas 20% um ano após o diagnóstico. No entanto o tratamento melhora significativamente a sobrevida.

Durante a gravidez a anemia aplásica está associada a uma morbidade e mortalidade acrescida, quer materna quer fetal⁹⁻¹³. Os maiores riscos apresentados pela patologia, independente da causa etiológica são os quadros hemorrágicos e infecciosos¹⁴, responsáveis por mais de 90% da mortalidade materna^{7,9-11}. Nos casos descritos na literatura desde 1960 a mortalidade durante ou após a gravidez varia entre os 20% e os 60%^{9,10,12,14,16}. As complicações fetais incluem morte in-útero, em até um terço dos casos, parto pré-termo consequência de corioamnionite¹⁴, e restrição de crescimento se anemia grave^{10,12}.

As pacientes com diagnóstico prévio à gestação parecem ter melhor resultado perinatal e sobrevida do que aquelas diagnosticadas em qualquer momento da gravidez^{9,10,18}. A nossa grávida, apesar de apresentar alguns critérios de gravidade (plaquetas <20.000/ml, e aplasia medular grave) e de mau prognóstico (diagnóstico de anemia aplásica durante a gravidez) não apresentou nenhuma complicação infecciosa grave e, na ausência de anemia grave, o crescimento fetal manteve-se acima do percentil 10 durante toda a gestação.

No que respeita ao tratamento, o transplante de medula óssea é a opção de eleição em doentes de menos de 40 anos², permitindo uma sobrevida em 70-80%¹⁸. Em pacientes em que não se encontra doador compatível, tem-se como alternativa o tratamento com globulina antitímocito ou ciclosporina^{2,3}, com taxa de sucesso de cerca de 50%⁵. Nalguns casos tem sido utilizado o factor estimulador de granulócitos (Filgrastim[®]), uma glicoproteína que regula a proliferação e a diferenciação das células estaminais hematopoiéticas, aumenta a proliferação e migração de neutrófilos.

No entanto, a gravidez implica mudança na principal proposta terapêutica, visto que o transplante de medula óssea, pelo regime farmacológico associado, está contra-indicado na gestação^{7,9,10}. A terapêutica com androgénios e esteroides também está contra-indicada pelos efeitos tóxicos no desenvolvimento fetal, principalmente nos fetos de sexo feminino⁹. A utilização de fármacos imunossuppressores como a ciclosporina tem sido utilizada nos últimos anos^{10,15}. O tratamento com altas doses de corticóides pode induzir resposta em uma pequena proporção de pacientes com anemia aplásica, porém, já não são mais utilizados isoladamente devido aos seus efeitos colaterais e a melhores taxas de resposta obtidas com outros agentes⁷. A conduta recomendada na grávida depende da idade gestacional e da gravidade da doença^{9,18}. Qualquer que seja a opção terapêutica, é importante o uso de terapia de suporte adequada e intensiva¹², que pode incluir transfusão de eritrócitos e de plaquetas, agentes antibióticos e antifúngicos e terapêutica antiviral⁴. A diminuição de plaquetas e leucócitos leva a maior risco de hemorragias e infecções, respectivamente. Assim estão recomendadas hemotransfusões para manter a taxa de hemoglobina acima de 8g/dl ou o hematócrito acima de 20% e administração de plaquetas se a contagem for inferior a 20.000/ml^{2,9,10,14}. A transfusão de leucócitos está indicada somente se houver infecção grave⁷. A vigilância apertada de sinais de infecção e a terapêutica antibiótica instituída prontamente são essenciais⁵. Como complicações das múltiplas transfusões destacam-se a aloimunização, especialmente a plaquetas⁷. Na anemia aplásica severa ou perante complicações causadas pela terapêutica de suporte, globulina antitímocito, prednisolona e/ou ciclosporina podem ser iniciados¹⁴. Relativamente à via de parto, a vaginal é a preferida, salvo por outras razões obstétricas², pois apresenta menor risco de infecção e de hemorragia. O parto deverá ser antecipado se o bem-estar materno não pode ser mantido com a terapia de suporte⁷.

Mesmo nos casos de boa resposta à terapêutica imunossupressora, existe elevado risco de recorrência da anemia aplásica numa gravidez subsequente².

CONCLUSÃO

A anemia aplásica é uma entidade que pode surgir durante a gravidez mas a sua relação com a mesma não está totalmente esclarecida. A morbimortalidade materna e fetal descrita na literatura é elevada mas a abor-

dagem diagnóstica e terapêutica intensiva pode eventualmente melhorar o desfecho da gestação.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a colaboração dos colegas de Anatomia Patológica, em especial à Dra Joana Nogueira, ao Dr Jorge Oliveira e Neta e à Dra Maria José Brito.

REFERÊNCIAS

1. Young N. Aplastic anemia, myelodysplasia, and related bone marrow failure syndromes. In: Braunwald E. Harrison's principles of internal medicine (15th edition). New York: McGraw-Hill; 2001. p. 692-706.
2. Marsh JC, Ball SE, Cavenagh J, Darbyshire P, Dokal I, Gordon-Smith EC et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2009, 147(1):43-70.
3. Tichelli A, Socie G, Marsh J, Barge R, Frickhofen N, McCann S et al. Outcome of pregnancy and disease course among women with aplastic anemia treated with immunosuppression. *Ann Intern Med* 2002, 137(3):164-172.
4. Bacigalupo A, Passweg J. Diagnosis and treatment of acquired aplastic anemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009, 23(2):159-170.
5. Shetty A, Anwar SQ, Acharya S. Aplastic anemia in pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 2011, 31(1):77-88.
6. Maciejewski JP, Risitano AM. Aplastic anemia: management of adult patients. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005:110-117.
7. Teles R, Veras D, Soares MD. Anemia Aplástica e Gravidez: Relato de Caso. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2002, 24(5):343-346.
8. Aboujaoude R, Alvarez J, Alvarez M, Al-Khan A. Pregnancy-induced bone marrow aplasia mimicking idiopathic thrombocytopenia: a case report. *J Reprod Med* 2007, 52(6):526-528.
9. Deka D, Malhotra N, Sinha A, Banerjee N, Kashyap R, Roy KK. Pregnancy associated aplastic anemia: maternal and fetal outcome. *J Obstet Gynaecol Res* 2003, 29(2):67-72.
10. Choudhry V, Gupta S, Gupta M, Kashyap R, Saxena R. Pregnancy associated aplastic anemia - a series of 10 cases with review of literature. *Hematology* 2002, 7(4):233-238.
11. Mandal AK, Nicholas A, Wrigley E, Hopkins RE. Case Report: a case of aplastic anaemia in pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 2005, 25(1):66-67.
12. Thakral B, Saluja K, Sharma RR, Marwaha N, Malhotra P, Varma N, Malhotra S. Successful management of pregnancy-associated severe aplastic anemia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007, 131(2):244-245.
13. Natelson EA. Pregnancy-induced pancytopenia with cellular bone marrow: distinctive hematologic features. *Am J Med Sci* 2006, 332(4):205-207.
14. Lee AI, Okam MM. Anemia in pregnancy. *Hematol Oncol Clin North Am* 2011, 25(2):241-259, vii.
15. Cunningham FG, Williams JW. Williams obstetrics (22nd edition). New York: McGraw-Hill Professional; 2005. p. 1149-1150.
16. Kwon JY, Lee Y, Shin JC, Lee JW, Rha JG, Kim S. Supportive management of pregnancy-associated aplastic anemia. *Int J Gynaecol Obstet* 2006, 95(2):115-120.
17. Deka D, Banerjee N, Roy KK, Choudhary VP, Kashyap R, Takkar D. Aplastic anaemia during pregnancy: variable clinical course and outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001, 94(1):152-154.
18. Holly RG. Hypoplastic anemia in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1953, 1(5):535-543.
19. Gupta SK, Brar VS, Keshavamurthy R, Chalam KV. Aplastic anemia induced disc edema and visual loss in pregnancy: a case report. *Cases J* 2008, 1(1):322.
20. Ieming AF. Pregnancy and aplastic anaemia. *Br J Haematol* 1999, 105(1):315.
21. Barranco LC, Barros J, Guevara M. Aplastic anemia and pregnancy. *Salud Uninorte* 2007, 23(1):120-126.
22. Brodsky RA, Jones RJ. Aplastic anaemia. *Lancet* 2005, 365(9471):1647-1656.
23. Stibbe KJ, Wildschut HI, Lugtenburg PJ. Management of aplastic anemia in a woman during pregnancy: a case report. *J Med Case Reports* 2011, 5(1):66.