

Aplasia Medular em Cães

Aplastic bone marrow in dogs

Lívia Fagundes Moraes¹, Regina Kiomi Takahira²

Recebido em 20/05/2009; aprovado em 19/02/2010.

RESUMO

A aplasia medular (também conhecida como anemia aplásica) é relativamente rara em cães e gatos e caracteriza-se por uma pancitopenia em sangue periférico e uma hipoplasia dos três tipos celulares (eritróide, mielóide e megacariocítica) na medula óssea, resultando na substituição do tecido hematopoiético por tecido adiposo. Existe ainda uma classificação de acordo com a apresentação e evolução das citopenias em sangue periférico e hipoplasia medular, caracterizando a aplasia como aguda ou crônica. Dentre as causas de aplasia medular, resultante da destruição das células tronco ou das células progenitoras, incluem-se as de origem infecciosa, induzidas por drogas, associadas a toxinas e radiação. Existem alguns casos nos quais a causa não é bem estabelecida, no entanto, a aplasia é definida como idiopática por exclusão. Para tal diagnóstico é necessária a exclusão de outras causas de pancitopenias, como as associadas à mielofitose como leucemias e mielofibrose, síndrome mielodisplásica (SMD), mielonecrose, aplasia pura da série vermelha e síndrome hemofagocítica. A punção aspirativa de medula óssea é realizada com maior frequência do que a biópsia medular e é fundamental para avaliações de alterações medulares, sendo que a biópsia medular é uma forma mais acurada para avaliação de celularidade e metástase medulares. Além de terapias específicas relacionadas a causa primária, o tratamento para aplasia medular é limitado e com prognóstico geralmente desfavorável.

PALAVRAS-CHAVE: aplasia medular, anemia aplásica, cão, pancitopenia, anemia arregenerativa.

SUMMARY

Aplastic bone marrow (also known as aplastic anemia) is relatively rare in small animals. It is characterized by pancytopenia in the peripheral blood and a three lineage bone marrow hypoplasia (erythroid, myeloid and megakaryocytic), resulting in hematopoietic cells replacement by fat tissue. Aplastic bone marrow can also be classified as acute or chronic, according to its presentation and evolution of the cytopenias in the peripheral blood. Among the causes for aplastic bone marrow that lead to stem cells or progenitor cells damage there are the infectious diseases, drugs, toxins and radiation. There are some cases where it is not possible to identify its origin. Then, the aplasia is defined as idiopathic by exclusion. For such diagnosis, it is necessary to rule out other causes of pancytopenia associated to myelophtisis, such as leukemias and myelofibrosis, myelodysplastic syndrome (MDS), myelonecrosis, pure red cell aplasia and hemophagocytic syndrome. Bone marrow aspirate biopsies are performed more frequently than core biopsies in veterinary medicine, and it is fundamental to evaluate alterations of bone marrow. Bone marrow core biopsy provides a more accurate way of evaluating marrow cellularity and examining for metastatic neoplasia. Besides the therapy directed to the primary causes, aplastic bone marrow treatment is limited and the prognosis is usually unfavourable.

KEY WORDS: aplastic bone marrow, aplastic anemia, dog, pancytopenia, nonregenerative anemia.

¹ Médica Veterinária, Pós-graduanda Laboratório Clínico Veterinário - FMVZ - UNESP, Botucatu - Departamento de Clínica Veterinária. Distrito de Rubião Jr s/nº Rubião Júnior, Botucatu ,SP, CEP: 18618-000. E-mail: liviafm@gmail.com.

² Médica Veterinária, Professora, Dra., Laboratório Clínico Veterinário - FMVZ - UNESP, Botucatu, SP.

INTRODUÇÃO

A aplasia medular (também conhecida como anemia aplásica) é relativamente rara em cães e gatos e caracteriza-se por uma pancitopenia em sangue periférico e uma hipoplasia dos três tipos celulares (eritróide, mielóide e megacariocítica) na medula óssea, resultando na substituição do tecido hematopoiético por tecido adiposo. Existe ainda uma classificação de acordo com a apresentação e evolução das citopenias em sangue periférico e hipoplasia medular, caracterizando a aplasia como aguda ou crônica (FELDMAN et al., 2000 ; WEISS, 2003).

Dentre as causas de aplasia medular, resultante da destruição das células tronco ou das células progenitoras, incluem-se as de origens infecciosas, induzidas por drogas, associadas a toxinas e radiação. Existem alguns casos nos quais a causa não é bem estabelecida, assim, a aplasia é definida como idiopática por exclusão (WEISS, 2003 ; BRAZZELL e WEISS, 2006). Não há predileção por raça, sexo ou idade (FELDMAN, 2005).

Para tal diagnóstico é necessária a exclusão de outras causas de pancitopenias, como as associadas à mielofitose por leucemias e mielofibrose, síndrome mielodisplásica (SMD), mielonecrose, aplasia pura da série vermelha e síndrome hemofagocítica (FELDMAN et al., 2000).

A avaliação de medula óssea é indicada quando são detectadas alterações em sangue periférico incapazes de serem explicadas em um hemograma (GRINDEM et al., 2002). As indicações mais comuns incluem neutropenia ou trombocitopenia persistentes, trombocitose ou policitemia inexplicadas, anemias arregenerativas ou uma combinação de algumas destas informações, além da presença de células atípicas em sangue periférico (HARVEY, 2001 ; WILLARD e TVEDTEN, 2004). Outras situações nas quais o mielograma é indicado são em casos de reações celulares atípicas (presença de hemácias nucleadas em sangue periférico na ausência de policromasia ou leucocitose com desvio à esquerda inadequado), hiperproteinemia secundária a gamopatia monoclonal, hipercalemia inexplicada (podendo estar associada a neoplasias linfóides), mieloma múltiplo ou metástases em medula óssea (HARVEY, 2001 ; GRINDEM et

al., 2002).

Segundo Harvey (2001), a colheita de material medular também é indicada para avaliar estágios de condições neoplásicas como linfomas e mastocitomas, na determinação de estoques medulares de ferro, no diagnóstico de leishmaniose e doenças fúngicas sistêmicas, na pesquisa de doenças em animais com febre de origem desconhecida, perda de peso e mal-estar inexplicados.

A punção aspirativa de medula óssea é realizada com maior frequência do que a biópsia medular, devido a sua maior facilidade de colheita. Além disso, a necessidade de processamento e descalcificação da amostra resultam em um tempo maior para a emissão dos resultados da biópsia em relação à citologia aspirativa. No entanto a biópsia medular é uma forma mais acurada para avaliação de celularidade e metástase medulares (HARVEY, 2001), inclusive para a diferenciação entre aplasia medular e mielofibrose (FELDMAN et al., 2000; WEISS, 2003 ; FELDMAN, 2005).

Além de terapias específicas relacionadas a causa primária, o tratamento para aplasia medular é limitado e com prognóstico geralmente desfavorável (BRAZZELL e WEISS, 2006).

O presente trabalho tem como objetivo descrever os mecanismos que levam à aplasia de medula em cães, etiologia, principais diagnósticos diferenciais, tratamento e prognóstico.

DESENVOLVIMENTO

Independente da causa primária, a aplasia medular (Figura 1) pode ser dividida em forma aguda ou crônica. A aplasia medular aguda é referida desta maneira devido aos sinais clínicos iniciais, como leucopenia e trombocitopenia, que aparecem geralmente após duas semanas do início da injúria medular. A neutropenia se desenvolve em cinco ou seis dias após o início da injúria, seguida pela trombocitopenia, em oito a 10 dias. Os sinais de anemia são discretos ou ausentes no início, pois as hemácias dos cães possuem uma meia-vida em torno de 120 dias. No mielograma são observadas áreas multifocais de necrose, células hematopoiéticas degeneradas e aumento do número de macrófagos. Dentro de 10 a 14 dias após a remoção da causa, as

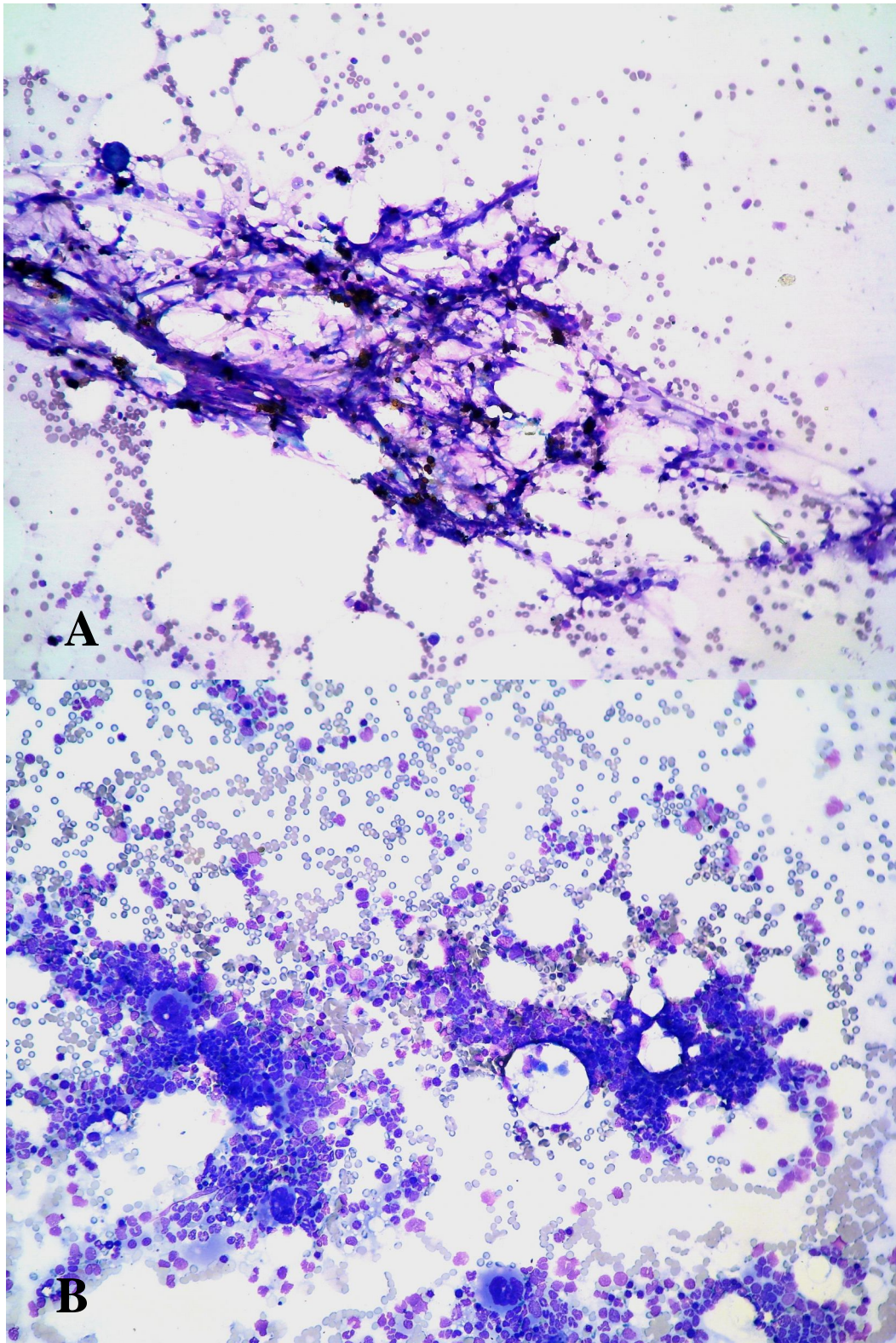


Figura 1 - A: Aplasia medular de origem infecciosa (positivo para *Erlichia canis* pela técnica de PCR) de um canino SRD, fêmea de 3 anos. B: Medula hematopoieticamente ativa de um canino Poodle, fêmea 5 anos. Fonte: Laboratório Clínico Veterinário da FMVZ-UNESP Botucatu-SP. Coloração panótico (aumento de 100x).

células tronco repopulam a medula óssea com as células progenitoras e então as citopenias periféricas se resolvem (FELDMAN et al., 2000).

A aplasia medular crônica caracteriza-se por neutropenia, trombocitopenia e anemia moderada a intensa. A repopulação medular é incerta e, quando observada, pode levar de semanas a meses (FELDMAN et al., 2000).

Os mecanismos da aplasia medular podem ser divididos em: 1) destruição das células tronco ou progenitoras; 2) mutação genética, resultando em diminuição da capacidade proliferativa das células tronco; e 3) desregulação de citocinas hematopoiéticas e alterações no estroma (HARVEY, 2001; WEISS, 2003).

Fisiopatogenia (Etiologia e Mecanismos)

A aplasia medular em cães pode ser causada por drogas, toxinas, radiação e agentes infecciosos além das causas idiopáticas (WEISS, 2003; BRAZZELL e WEISS, 2006). Em um estudo retrospectivo de 51 cães com pancitopenia, 22 foram provocados pelo uso de drogas quimioterápicas, sete por neoplasias hematopoiéticas, cinco por agentes infecciosos e os demais por causas diversas (WEISS et al., 1999). Em outro estudo de nove casos, sete não tiveram a causa definitiva determinada e os dois restantes foram causados por erliquiose (BRAZZELL e WEISS, 2006).

A frequência das causas de pancitopenia e aplasia medular varia de acordo com a região. Embora na maioria das vezes a pancitopenia seja atribuída à erliquiose em nosso meio, nem sempre é possível confirmar a causa desta condição. As principais causas e mecanismos de aplasia medular são apresentados a seguir.

Induzida por drogas e agentes físicos

Diversas drogas são associadas à aplasia medular em cães, dentre as mais comuns: estrógeno (exógeno ou endógeno), agentes quimioterápicos, fenilbutazona, trimetoprim/ sulfadiazina. Outras drogas que, ocasionalmente, também podem induzir uma aplasia medular em cães são: quinidina, griseofulvina, cefalosporinas, fenotiazina, cloranfenicol e captopril (WEISS e KLAUSNER, 1990; FELDMAN et al., 2000). Feldman (2005) cita também a azatioprina

como uma droga associada a aplasia medular em cães, mas há a recuperação do quadro com a suspensão da medicação. A possibilidade da incorporação da droga a células progenitoras determina esta como causa da aplasia medular.

As drogas podem comprometer a hematopoiese por diversos mecanismos, direta ou indiretamente, sendo este último pelo desencadeamento de reações imunes anormais. Este comprometimento medular pode estar associado a danos em células tronco e precursoras hematopoiéticas, ao microambiente medular e a danos ao DNA. Na maioria dos casos de toxicidade medular induzida por drogas a fisiopatogenia é desconhecida. A confirmação de que uma droga é responsável por uma falha medular é relativamente fácil quando a mesma age consistentemente de forma dose-dependente. Entretanto, reações imunomediadas ou idiossincrásicas são de difícil diagnóstico (WEISS e KLAUSNER, 1990; STOKOL et al., 1997).

Stokol et al., (1997) relataram dois casos de aplasia medular induzida após administração de albendazole, um caso em cão e outro em um felino. Neste estudo, concluiu-se que a aplasia medular no cão ocorreu por administração de uma dose excessiva. Em poucos dias após diagnóstico e suspensão da medicação, o cão apresentou melhoras no quadro hematológico, sugerindo que a toxicidade medular é dose-dependente. Gary et al., (2004) também relatam uma hipoplasia medular após administração de febendazole, um outro anti-helmintico de mesma classe, porém com menor grau de toxicidade quando comparado com o albendazole.

A medula óssea de cães é altamente susceptível a supressão induzida por estrógeno, quer seja de origem endógena, resultante de tumor de células de Sertoli em cães machos ou ovários císticos em fêmeas, quer de origem exógena, administradas para tratamento de incontinência urinária e prevenção de prenhez (WEISS e KLAUSNER, 1990; THRALL, 2004).

O mecanismo de toxicidade do estrógeno não está totalmente esclarecido, mas acredita-se que esta ocorra de uma forma indireta, pela secreção de uma substância pelas células do estroma do timo, induzida pelo estrógeno, que possui ação inibitória sobre as células tronco (FARRIS e BENJAMIN, 1993;

THRALL, 2004) ou ainda pela alteração na utilização do ferro pelos precursores eritróides e por uma possível inibição da produção de fator estimulante de eritrócitos (SANPERA et al., 2002). Com isso há uma redução no número de células hematopoiéticas, inibição da diferenciação e diminuição da resposta à eritropoetina (FELDMAN, 2005).

Farris e Benjamin (1993), consideram ainda, a possibilidade de uma variação individual em cães quanto à mielotoxicidade ao estrógeno, provavelmente relacionada à natureza e potência deste fator inibitório produzido pelo timo. Portanto, a aplasia medular induzida por estrógenos pode ser classificada como aguda ou crônica, reversível ou não (FELDMAN et al., 2000).

Sherding et al., (1981) concluíram, após estudo de hipoplasia medular em cães com tumor de células de Sertoli, que nem todos os animais possuem hiperestrogenismo, mas os cães que a desenvolvem apresentam síndrome da feminização. Pelo menos 10% dos animais com tumores testiculares, sendo predominantemente tumor de células de Sertoli, possuem pancitopenia, e aproximadamente 90% destes animais não se recuperam (FELDMAN, 2005).

Agentes quimioterápicos e radiação ionizante são tóxicos para as células de rápida proliferação, incluindo as células progenitoras e proliferativas medulares. As células tronco não tem uma alta atividade mitótica, portanto são relativamente resistentes a injúria (FELDMAN et al., 2000). Por este motivo, a recuperação hematológica acontece com a descontinuidade do tratamento. Dos medicamentos utilizados para tratamentos quimioterápicos em cães, a doxorubicina é o principal antineoplásico associado à pancitopenia e é classificada como a droga com o maior potencial mielossupressor (WEISS et al., 1999).

A fenilbutazona é um anti-inflamatório não esteroide (AINES) associado à aplasia medular em tratamentos prolongados e não há uma relação dose-dependente. Em tratamentos prolongados, recomenda-se a avaliação periódica por meio de hemogramas (WEISS e KLAUSNER, 1990). Cães com aplasia medular induzida pela fenilbutazona raramente se recuperam, já que provavelmente a causa está relacionada a danos em células tronco (FELDMAN et al., 2000 ; WILLARD e TVEDTEN,

2004).

Há diversos relatos de indução de aplasia medular em cães por trimetoprim/sulfadiazina (WEISS e KLAUSNER, 1990). Cães da raça Doberman Pinscher são mais sensíveis a esta droga, apresentando sinais como poliartrite, linfadenopatia, inflamação em retina, glomerulonefrite, polimiosite, anemia, leucopenia e trombocitopenia (FELDMAN et al., 2000). Acredita-se que esta síndrome seja resultado de uma vasculite imuno-mediada associada a uma redução da concentração de folato sérico, determinada por altas doses desta droga. O animal se recupera duas semanas após interrupção do tratamento (WEISS e KLAUSNER, 1990).

A administração de cloranfenicol em doses terapêuticas pode acarretar em uma anemia arregenerativa discreta e reversível em cães. A aplasia medular é registrada com maior frequência em humanos. A produção de uma substância tóxica a partir do cloranfenicol pela flora intestinal, em humanos, induz a danos no DNA das células tronco hematopoiéticas, resultando em hipoplasia e pancitopenia progressiva. A forma mais comum é dose-dependente e reversível (WEISS e KLAUSNER, 1990; LAM et al., 2002).

A quinidina, griseofulvina e anfotericina B são drogas relacionadas com aplasia medular em cães de maneira idiossincrásica e classificadas como aplasia medular aguda (WEISS e KLAUSNER, 1990 ; WEISS, 2003).

Origem infecciosa

As principais aplasias medulares de origem infecciosa em cães são relacionadas à *Ehrlichia canis* e parvovírus (WEISS et al., 1999). As citopenias periféricas relacionadas à erliquiose ocorrem tanto na fase aguda quanto na fase crônica da doença. Na fase aguda a medula está hiper celular, devido a uma hiperplasia mielóide, sugerindo que a citopenia é de origem periférica, resultante da destruição celular. Na fase crônica a citopenia observada é de origem medular, resultante da aplasia aguda ou crônica, devido a uma hipoplasia medular de todos os precursores celulares (FELDMAN, 2005). Um estudo retrospectivo realizado por Mylonakis et al., (2006) revelou que 25 cães apresentavam aplasia medular dentre os 76 cães positivos para *E. canis*.

O parvovírus canino causa uma pancitopenia e uma aplasia medular aguda, pois infecta células progenitoras e proliferativas na medula óssea; entretanto injúrias secundárias a endotoxemia ou septicemia devem ser descartadas (FELDMAN et al., 2000). Harvey (2001) descreveu que em filhotes geralmente observa-se hipoplasia eritróide e mielóide, mas os animais não são anêmicos devido à longa meia-vida dos eritrócitos. A trombocitopenia é discreta ou ausente, porque os megacariócitos podem estar em quantidade normal na medula óssea. A medula óssea dos filhotes que sobrevivem à infecção se recupera rapidamente, antes que se desenvolva uma anemia.

Idiopática

Há poucos relatos de casos de aplasia medular idiopática em cães (WEISS, 2003). Preferencialmente acomete animais adultos jovens (2 a 4 anos), é crônica e irreversível (WEISS et al., 1999; WEISS, 2006). Em humanos, esta é a principal causa de aplasia medular. Em cães, sugere-se uma causa primária imuno-mediada baseada em casos humanos, nos quais há uma reação imune, mediada por linfócitos T, contra as células tronco hematopoiéticas. Interferons, especialmente o interferon γ , possuem um efeito antiproliferativo nas células progenitoras (BRODSKY e JONES, 2005). Antes do diagnóstico de aplasia medular idiopática, deve-se descartar qualquer outra possível causa (WEISS et al., 1999; WEISS, 2006).

Diagnóstico

Para o diagnóstico de aplasia medular é fundamental uma boa anamnese, buscando investigar sobre drogas administradas há pelo menos quatro semanas, exposição à radiação, histórico de presença de carrapatos, um diagnóstico de maior sensibilidade para erliquiose ou parvovirose e a existência de pancitopenia persistente nas duas últimas semanas ou após tratamento para septicemia ou endotoxemia. Estas considerações são fundamentais antes do diagnóstico definitivo de aplasia medular idiopática. Também se deve excluir a possibilidade de doença renal crônica e tumores testiculares ectópico ou em bolsa escrotal (WEISS, 2003; BRAZZELL e WEISS, 2006).

A avaliação do hemograma e a punção aspirativa da medula óssea são fundamentais para o

diagnóstico de aplasia medular. Em alguns casos também é recomendada a biópsia medular (BRAZZELL e WEISS, 2006). O hemograma caracteriza-se por uma anemia arregenerativa normocítica, normocrômica, leucopenia por neutropenia e trombocitopenia (HARVEY, 2001).

Quando mais de 75% de gordura compõem a medula de um cão adulto, somado a redução ou ausência dos três tipos celulares (eritróide, mielóide e megacariocítica) pode-se considerá-la aplásica. Células de estroma (adipócitos, células reticulares, endoteliais e macrófagos) e alguns linfócitos ainda estão presentes neste caso. Observa-se um aumento do acúmulo de hemossiderina em macrófagos, já que os estoques de ferro não estão sendo utilizados para produção de eritrócitos. Mastócitos podem estar presentes em quantidade moderada (HARVEY, 2001).

Em casos de hiperestrogenismo a aplasia medular e a pancitopenia são precedidas por uma hiperplasia mielóide e leucocitose inicial, sendo as citopenias confirmadas em três a quatro semanas (SCHERDING et al., 1981; WEISS e KLAUSNER, 1990).

Algumas particularidades observadas na aplasia medular por ação de quimioterápicos são as alterações degenerativas observadas no mielograma, incluindo fragmentação nuclear e alterações displásicas (FELDMAN et al., 2000).

Diagnósticos diferenciais

Existem alguns diagnósticos diferenciais importantes para aplasia medular, dentre eles: síndrome mielodisplásica (SMD), mielofitises como leucemias e mielofibrose, mielonecrose, aplasia pura da série vermelha e síndrome hemofagocítica (FELDMAN et al., 2000).

A SMD faz parte do diagnóstico diferencial de aplasia medular devido às citopenias periféricas encontradas em ambos os casos, apesar da aplasia medular não ocorrer nesta síndrome.

A SMD caracteriza-se por uma citopenia em sangue periférico, normo ou hiperplasticidade medular, associada a alterações displásicas eritróides, mielóides e/ou megacariocíticas (WEISS e AIRD, 2001). Por definição, a porcentagem de blastos medulares está aumentada, mas é inferior a 30% de todas as células

nucleadas (MILLS, 2000 ; THRALL, 2004). As citopenias são secundárias a uma hematopoiese inefetiva, evidenciada por uma diferenciação desordenada das linhagens celulares (MIYAMOTO et al., 1999). Diante do exposto, demonstra-se a importância da avaliação da medula óssea para a diferenciação entre a SMD e a aplasia medular, pois alguns casos de SMD podem não apresentar blastos circulantes.

O termo mielofitose denota uma situação medular na qual há uma substituição do tecido hematopoietico normal por outro elemento não medular. A exemplo temos as neoplasias medulares ou metastáticas (carcinomas e melanomas), tecido fibroso, doença inflamatória granulomatosa e tecido adiposo. A anemia nestes casos, dentre outras causas, resulta da competição de espaço e nutrientes entre as células hematopoieticas e as invasoras. Algumas evidências sugerem que tumores metastáticos secretam citocinas que inibem ou bloqueiam as citocinas hematopoieticas, afetando os três tipos celulares. O diagnóstico definitivo é deferido por análise de biópsia medular (MILLS, 2000; FELDMAN, 2005).

Outra condição na qual observa-se citopenias e hipoplasia/aplasia de medula são os casos de mielonecrose, em que são identificadas duas formas de morte celular: necrose e apoptose. Na necrose ocorre a morte celular por degeneração secundária a incapacidade mitocondrial em gerar energia na forma de ATP (HARVEY, 2001). Diversas causas são relacionadas à necrose, podendo ser por dano direto às células hematopoieticas ou por isquemia, resultantes de injúria ou interrupção da microcirculação, causadas por drogas (p. ex., carprofeno, fenobarbital, metronidazole, mitotano, ciclosfosfamida, vincristina, febendazole) ou toxinas, parvovirus, *Ehrlichia canis*, septicemia, endotoxemia, coagulação intravascular disseminada entre outras, no entanto, a causa pode não ser determinada (WEISS, 2005; WEISS 2006).

A identificação de necrose medular depende da causa e curso da doença. Inicialmente são detectadas alterações na coloração das células hematopoieticas e ausência de delimitação celular. Além disso, são evidenciadas áreas hemorrágicas em casos de lesão vascular. Posteriormente, as áreas de necrose apresentam-se hipocelulares e são

substituídas por um material granular amorfo e eosinofílico resultante da degeneração celular que pode ser encontrado em macrófagos (HARVEY, 2001; WEISS, 2005). No relato de casos Weiss (2005), 94% dos cães com necrose medular apresentaram citopenias em sangue periférico.

A mielofibrose é caracterizada pela proliferação de fibroblastos na medula óssea, associada a diversos graus de deposição de colágeno e fibras reticulares, mas pouco relatada em cães (HOFF et al., 1991; WEISS e SMITH, 2002). Esta ocorre como resultado de injúria medular, incluindo necrose, danos vasculares, inflamação e neoplasias intra ou extramedulares, ou ainda de forma secundária à anemia imunomediada e toxicidade medular induzida por drogas. A mielofibrose idiopática é considerada um distúrbio mieloproliferativo crônico das linhagens eritróide, mielóide e megacariocítica (WEISS e SMITH, 2002).

A mielofibrose é subsequente a necrose medular, similar ao processo que ocorre em lesões teciduais. Para confirmação da mielonecrose ou mielofibrose é necessária a realização de uma biópsia medular, após descartar-se a possibilidade de uma colheita inadequada (HARVEY, 2001).

A síndrome hemofagocítica caracteriza-se por fagocitose de células precursoras sanguíneas, devido ao aumento da destruição ou morte celular na medula óssea, somada a uma citopenia em sangue periférico, aumento de macrófagos na medula óssea (> 2% das células nucleadas) e em outros tecidos como fígado, linfonodos e/ou baço. Este aumento na fagocitose das células sanguíneas e seus precursores, principalmente das células eritróides, pode ser observado em condições primárias ou secundárias a doenças imunomediadas ou ainda, secundária a doenças infecciosas ou neoplasias (WEISS, 2006; WEISS, 2007). Possivelmente, estas alterações estão relacionadas com a produção de citocinas inflamatórias ou com o fator estimulante de colônias de macrófagos (M-CSF) e fator estimulante de colônia de macrófago/granulócitos (GM-CSF), evidenciando um aumento na população e atividade fagocitária destas células. Esquizócitos e monócitos ativados podem ser encontrados no hemograma (WEISS e AIRD, 2001; WEISS, 2007).

A aplasia pura de células vermelhas, assim

como a neutropenia imunomediada, trombocitopenia imunomediada e a toxicidade medular seletiva são doenças nas quais há citopenia de apenas uma linhagem celular; portanto, o diagnóstico diferencial se dá pela avaliação do hemograma e confirmação de comprometimento medular com punção aspirativa ou biópsia medular (WEISS e HENSON, 2007).

Tratamento

Na medicina veterinária, tratamentos específicos ainda não estão bem definidos. A conduta clínica inicial será de acordo com a causa, como por exemplo, suspender a administração da droga suspeita ou o tratamento para hemoparasitoses (WEISS, 2003; BRAZZELL e WEISS, 2006).

Quando as citopenias estão presentes, o tratamento de suporte é essencial. A susceptibilidade a infecções bacterianas aumenta em casos nos quais há uma neutropenia intensa (< 500 neutrófilos segmentados/L). Nestas situações é indicada a utilização de antibióticos de amplo espectro para controle de uma possível infecção. Para as trombocitopenias e anemias intensas são indicadas, preferencialmente, a transfusão de plasma rico em plaquetas e concentrado de hemácias, respectivamente. É de extrema importância a realização do teste de compatibilidade sanguínea antes de qualquer transfusão, já que estes receptores, provavelmente, receberão mais de uma transfusão sanguínea (WEISS, 2003).

Tratamentos com o fator estimulante de colônia para granulócitos recombinante humano (rhG-CSF) tem sido utilizados na tentativa de recuperar a atividade hematopoiética em cães, porém este parece não apresentar efeitos sobre as demais linhagens, sendo recomendado apenas no tratamento das neutropenias (NOTHDURFT et al, 1997; LUCIDI e TAKAHIRA, 2007).

Tentativas com altas doses de predinisona ou ciclosporina A podem ser indicadas caso tenha-se excluído todas as outras causas de aplasia medular, embora um mecanismo imunomediado para a aplasia medular idiopática em animais ainda não tenha sido bem estabelecido (WEISS, 2003).

O lítio tem sido utilizado com sucesso em alguns casos de aplasia medular induzida por estrógeno. O lítio estimula a divisão das células tronco pluripotentes

por um mecanismo ainda não esclarecido, mas há hipótese de sua ação por estimulação primária da divisão celular ou pelo aumento da produção de G-CSF. Este estímulo pode ser transitório ou prolongado dependendo da quantidade de células tronco remanescentes (SANPERA et al., 2002).

Em humanos são indicados o transplante de medula óssea de doadores totalmente compatíveis (HLA-antígeno leucocitário humano) ou tratamentos imunossupressivos com a combinação de imunoglobulinas anti-linfócitos e ciclosporina A (BRAZZELL e WEISS, 2006). Em um estudo com pacientes humanos no qual se utilizou além destas duas drogas, a associação de predinisolona e fator estimulante de colônia para granulócitos (G-CSF), houve uma resposta à terapia em 77% dos casos. Para estes pacientes, o tempo de intervalo entre as transfusões aumentou e após 48 meses, em 95% dos casos, esta não foi mais necessária (BACIGALUPO et al, 2000).

A técnica de transplante de medula óssea já foi descrita e realizada com sucesso em cães (WEISS, 2003). Entretanto, Brazzell e Weiss (2006), afirmaram que o transplante de medula óssea em animais não é aplicável devido à inviabilidade de obtenção de doadores compatíveis, portanto, restando como tratamento disponível, a terapia imunossupressora. Além disso, a necessidade de uma terapia de suporte intensiva e as possíveis complicações relacionadas ao tratamento, como a doença do enxerto versus hospedeiro (BRODSKY e JONES, 2005), contribuem para a não aplicabilidade desta técnica na rotina veterinária.

Prognóstico

De uma maneira geral, o prognóstico está relacionado à causa da aplasia medular e se esta é caracterizada como aguda ou crônica. As aplasias medulares crônicas são menos responsivas ao tratamento, devido a sua grande maioria ser irreversível. As aplasias medulares induzidas por drogas ou radiação são reversíveis após o início do tratamento de suporte e interrupção da utilização da droga, com exceção apenas do estrógeno e da fenilbutazona; que estão associados à aplasia medular irreversível (WEISS, 2003).

Há relatos de casos de animais que, com

tratamento de suporte, recuperam-se após algumas semanas. Apesar disto, muitos animais são eutanasiados logo após o diagnóstico devido ao prognóstico desfavorável (WEISS e KLAUSNER, 1990).

CONCLUSÕES

A etiologia para a aplasia medular em cães é diversificada, mas são poucos os relatos de casos desta doença em cães. Não há levantamento de dados estatísticos desta doença no Brasil, mas é necessário atenção principalmente para os casos relacionados a doenças infecciosas como a erliquiose crônica, devido à alta incidência em nosso país, assim como os casos de filhotes com parvovirose.

Diversas drogas estão relacionadas a casos de aplasia medular, sendo de forma dose-dependente ou idiossincrásica. Portanto, conhecê-las é fundamental para determinar a etiologia e prognóstico da aplasia medular. Este fato reforça a importância do uso adequado das drogas e do acompanhamento durante a terapia.

Na medicina veterinária há poucos avanços em relação a tratamentos e transplantes medulares, inclusive na identificação de doadores compatíveis. Novas pesquisas serão necessárias para o esclarecimento dos mecanismos de antigenicidade entre doador e receptor, para que no futuro haja um aumento na expectativa de vida destes animais, diminuindo o número de óbitos.

A terapia transfusional de suporte é essencial nos casos de trombocitopenias e anemias intensas, sendo a transfusão de plasma rico em plaquetas e concentrado de hemácias a mais indicada, respectivamente. É de extrema importância a realização do teste de compatibilidade sanguínea antes de qualquer transfusão e, preferencialmente, a utilização de doadores DEA 1.1 negativos, já que estes pacientes, provavelmente, receberão mais de uma transfusão sanguínea. A terapia com G-CSF pode ser recomendada em casos de neutropenia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRAZZELL J L.; WEISS D J. A retrospective study of aplastic pancytopenia in the dog: 9 cases (1996-

2003). **Veterinary Clinical Pathology**, Santa Barbara, v.35, p. 413- 417, 2006.

BACIGALUPO A. et al. Antilymphocyte globulin, cyclosporine, prednisolone, and granulocyte colony-stimulating factor for severe aplastic anemia: an update of the GITMO/EBMT study on 100 patients. **Blood**, v. 95, p. 1931-1934, 2000.

BRODSKY R. A., JONES R. Aplastic anaemia. **The Lancet**, Londres, v. 365, p. 1647-1656, 2005

FARRIS G. M., BENJAMIN S. A. Inhibition of myelopoiesis by serum from dogs exposed to estrogen. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v.54, p. 1374- 1379, 1993.

FELDMAN B F. Nonregenerative anemia. In: ETTINGER S J., FELDMAN E C. **Textbook of veterinary internal medicine**. 6. ed. St. Louis: Elsevier Saunders, vol 2 2005. p. 1913- 1916.

FELDMAN B F., ZINKL J G., JAIN N C. **Schalm's Veterinary hematology**. 5. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. 1344p.

GARY A. T., KERL M. E., WIEDMEYER C. E. et al. Bone marrow hypoplasia associated with fenbendazole administration in a dog. **Journal of the American Animal Hospital Association**, Lakewood, v. 40, p. 224-229, 2004.

GRINDEM C B., NEEL J A., JUOPPERI T A. Cytology of bone marrow. **The Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, Philadelphia, v.32, p. 1313- 1374, 2002.

HARVEY J W. **Atlas of veterinary hematology: blood and bone marrow of domestic animals**. Philadelphia: Saunders, 2001. p. 125- 188.

HOFF B., LUMSDEN J H., VALLI V E O. et al. Myelofibrosis: review of clinical and pathological features in fourteen dogs. **Canadian Veterinary Journal**, Ottawa, v.32, p. 357- 361, 1991.

LAM R.F., LAI J.S.M., NG J.S.K. et al. Topical chloramphenicol for eye infections. **Hong Kong Medical Journal**, Hong Kong, v. 8, p. 44-47, 2002.

LUCIDI, C. A., TAKAHIRA R. K. Uso do estimulante de colônia de granulócitos nas neutropenias em cães e gatos. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.37, p.915-920, 2007.

MIYAMOTO T., HORIE T., SHIMADA T. et al. Long-term case study of myelodysplastic syndrome in a dog. **Journal of the American Animal Hospital Association**, Lakewood, v.35, p. 475- 481, 1999.

- MILLS J. Anaemia. In: DAY M J., MACKIN A., LITTLEWOOD JD. **Manual of canine and feline haematology and transfusion medicine**. Gloucester: BSAVA, 2000. p. 32-36.
- MYLONAKIS M E., KOUTINAS A F., LEONTIDES L S. Bone marrow mastocytosis in dogs with myelosuppressive monocytic ehrlichiosis (*Ehrlichia canis*): a retrospective study. **Veterinary Clinical Pathology**, Santa Barbara, v.35, p. 311- 314, 2006.
- NOTHDURFT W., KREJA L., CHRISTOPH S. Acceleration of hemopoietic recovery in dogs after extended-field partial-body irradiation by treatment with colony-stimulating factors: RHG-CSF and RHGM-CSF. **International Journal of Radiation Oncology o Biology o Physics**, New York, v. 37, p. 1145-1154, 1997.
- SANPERA N., MASOT N., JANER M. et al. Oestrogen-induced bone marrow aplasia in a dog with a Sertoli cell tumour. **Journal of Small Animal Practice**, Oxford, v. 43, p. 365-369, 2002.
- SHERDING R G., WILSON G P. 3, KOCIBA G j. Bone marrow hypoplasia in eight dogs with Sertoli cell tumor. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Lakewood, v.178, p. 497-501, 1981.
- STOKOL T., RANDOLPH J F., NACHBAR S. et al. Development of bone marrow toxicosis after albendazole administration in dog and cat. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Lakewood, v.210, p. 1753- 1756, 1997.
- THRALL MA. **Veterinary hematology and clinical chemistry**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004. p. 159- 162.
- WEISS D J. A retrospective study of the incidence and the classification of bone marrow disorders in the dog at a veterinary teaching hospital (1996- 2004). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Lawrence, v.20, p. 955- 961, 2006.
- WEISS D J. Bone marrow necrosis in dogs: 34 cases (1996- 2004). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Lakewood, v.227, p. 263-267, 2005.
- WEISS D J. Hemophagocytic syndrome in dogs: 24 cases (1996-2005). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Lakewood, v.230, p. 697- 701, 2007.
- WEISS D J. New insights into the physiology and treatment of acquired myelodysplastic syndromes and aplastic pancytopenia. **The Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, Philadelphia, v.33, p. 1317- 1334, 2003.
- WEISS D J., AIRD B. Cytologic evaluation of primary and secondary myelodysplastic syndromes in the dog. **Veterinary Clinical Pathology**, Santa Barbara, v.30, p. 67- 75, 2001.
- WEISS D J., EVANSON O A., SYKES J. A retrospective study of canine pancytopenia. **Veterinary Clinical Pathology**, Santa Barbara, v.28, p. 83- 88, 1999.
- WEISS D J., HENSON M. Pure white cell aplasia in a dog. **Veterinary Clinical Pathology**, Santa Barbara, v.36, p. 373- 375, 2007.
- WEISS D J., SMITH S A. A retrospective study of 19 cases of canine myelofibrosis. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Lawrence, v.16, p. 174- 178, 2002.
- WEISS D J., KLAUSNER J S. Drug-associated aplastic anemia in dogs: eight cases (1984- 1988). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Lakewood, v.196, p. 472- 475, 1990.
- WILLARD M D., TVEDTEN H. **Small animal clinical diagnosis by laboratory methods**. 4. ed. St. Louis: Saunders, 2004. 432p.