

Necrose de medula óssea em paciente portadora de lúpus eritematoso sistêmico

Bone marrow necrosis in systemic lupus erythematosus patient

Cláudia Hilbig¹, José Victor Martinez¹, José Eduardo Martinez¹

RESUMO

As manifestações hematológicas do lúpus eritematoso sistêmico (LES) são causas de morbidade e risco aumentado de mortalidade global. Paciente jovem, mulher, com LES e síndrome antifosfolípide (SAF) apresentou pancitopenia severa após infecção urinária. A biópsia de medula óssea (MO) mostrou necrose e fibrose reticulínica. O mecanismo mais comum de pancitopenia é a produção de anticorpos periféricos. No entanto, pode ocorrer raramente com aplasia ou necrose de MO. Necrose de MO é mais frequentemente associada a doenças neoplásicas, infecções severas e anemia falciforme, mas também é descrita em pacientes com LES. Tal necrose é vista, mais raramente, em pacientes com SAF primária. Alterações na microcirculação da MO levam a isquemia necrose. As principais complicações na necrose de MO são pancitopenia e embolia. Poucos estudos da literatura apontam a necrose de medula óssea como causa de pancitopenia em pacientes lúpicos. A necrose de MO é uma entidade relativamente rara e de mau prognóstico.

Palavras-chave: lúpus eritematoso sistêmico; pancitopenia; necrose; medula óssea.

ABSTRACT

The hematological manifestations of systemic lupus erythematosus (SLE) are causes of morbidity and increased risk of mortality. Young patient, female, with SLE and antiphospholipid syndrome (APS) had severe pancytopenia after urinary tract infection. A biopsy of the bone marrow (BM) showed necrosis and fibrosis. The most common pathophysiological mechanism for pancytopenia is the production of peripheral antibodies. However, pancytopenia with BM aplasia or necrosis is rare. BM necrosis is more common with neoplastic diseases, severe infections or sickle cell anemia but is also reported for patients with SLE. It is seen more rarely in patients with primary APS. Changes in the BM microcirculation lead to ischemia and subsequent necrosis. The main complications are pancytopenia and embolism. BM necrosis has been appointed in few clinical studies as a possible cause for pancytopenia in SLE patients. Among the findings, BM necrosis was present in 19% of the patients. BM necrosis is a relatively rare and poor prognosis entity.

Keywords: lupus erythematosus, systemic; pancytopenia; necrosis; bone marrow.

INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença multissistêmica autoimune. Sua fisiopatologia é baseada na produção de autoanticorpos e imunocomplexos com ativação do sistema complemento. Vários sistemas orgânicos podem ser afetados. Os sintomas podem ser gerais ou específicos, de acordo com os órgãos ou sistemas afetados. São acometidos mais comumente pele, mucosas, serosas, sistema musculoesquelético, rins, sistema nervoso central (SNC), pulmão, coração, trato digestivo e sangue.

Este artigo propõe a revisão das manifestações hematológicas do LES, em particular devido à necrose de medula óssea — uma causa rara —, a partir da descrição de um caso específico.

RELATO DO CASO

O caso se refere a uma paciente do sexo feminino, 28 anos, branca, casada, do lar, natural e procedente de Itapetininga. A paciente foi encaminhada para o hospital de referência com pancitopenia e febre alta, apresentando diagnóstico de LES há 14 anos. No início da doença, ela sentia dor abaixo dos joelhos, edema em tornozelos e manchas roxas nas pernas. Nesse período, a paciente foi tratada com difosfato de cloroquina 250 mg e prednisona em doses baixas (entre 5 e 20 mg). A jovem afirmou que havia cerca de nove anos que apresentara três episódios de trombose, sendo a primeira no membro inferior esquerdo, dois meses depois no membro inferior direito, e após seis meses no braço direito. Esses episódios se resolveram satisfatoriamente após

¹Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP), Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde – Sorocaba (SP), Brasil. Contato: jemartinez@pucsp.br

Recebido em 11/12/2015. Aceito para publicação em 15/05/2016.

tratamento com heparina de baixo peso molecular. O uso de anticoagulante oral — warfarina — foi mantido e controlado por Tempo de Atividade de Protrombina (TAP). Há cerca de sete anos, ela desenvolveu um episódio de pancreatite atribuída ao LES. A paciente relatou antecedente diagnóstico e tratamento de tuberculose renal havia oito anos. Além disso, cinco meses antes, ela fora diagnosticada com calculose renal sintomática, tendo sido realizada retirada cirúrgica a laser dos cálculos. Na evolução, ainda com cateter duplo J, passou a ter febre e dores difusas. Na avaliação laboratorial, houve destaque para a pancitopenia severa. A febre se tornou refratária e de alta intensidade (entre 38 e 39°C). A paciente foi internada e, após biópsia, foi diagnosticada com necrose de medula óssea. O tratamento baseou-se em altas doses de corticosteroide, hidroxicloroquina, antibióticos de largo espectro, ácido fólico, eritropoietina e sintomáticos. A paciente apresentou boa evolução da febre e do estado geral. Nos aspectos hematológicos, teve melhora na série leucocitária, mantendo quadros de anemia e leucopenia significativos.

Exames Subsidiários

Hemograma inicial na internação: glóbulos vermelhos de 1,4 milhão, hematócrito 13,1%, hemoglobina 4,1 g/dL, leucócitos totais 1.200 células com a seguinte distribuição: mielócitos 0%, metamielócitos 2%, bastonete 15%, segmentado 40%, eosinófilos 0%, linfócitos típicos 30%, atípicos 0%, monócitos 12% e plaquetas de 13.000 células.

Hemograma na alta: glóbulos vermelhos de 1,92 milhão, hematócrito 18,6%, hemoglobina 5,7 g/dL, leucócitos totais 11.600 células com a seguinte distribuição: mielócitos 1%, metamielócitos 2%, bastonete 7%, segmentado 72%, eosinófilos 0%, linfócitos típicos 11%, atípicos 1%, e monócitos 6% e plaquetas 11.000 células. Reticulócitos da internação – 1,51% e da alta 7,12%

BMO: Raros elementos hematopoiéticos íntegros, com intensa reação estromal de macrófagos e fibroblastos. Necrose total, de maior distribuição segmentar, ou seja, com atividade aguda e de cicatrização em momentos diferentes. Raros fragmentos de sequestro ósseo e provável fibrose reticulínica. Tecido parenquimatoso inexpressivo, exceto por eritroblastos esparsos. Conclusão: Necrose do Tecido Medular em BMO.

Provas de atividade lúpica: fator anti-núcleo 1/640 padrão homogêneo, anti-DNA 42 UI (>15 UI), C3 84 (entre 90 e 180), C4 10 (entre 10 e 40), anticoagulante lúpico fortemente presente, anticardiolipina imunoglobulina G (IgG) 7,2 unidades (>15), e IGM 4,6 unidades (>12,5), velocidade de hemossedimentação 115 mm Hg na primeira hora e 142 na segunda hora.

Outros exames: ecocardiograma normal, ferro sérico 58 (entre 13 e 75), ferritina 6.519 (13–150) LDH 513 (135–214), creatinina 0,5 (0,3–1,2), proteinúria de 24 horas – 913 mg.

REVISÃO DE LITERATURA

O interesse pelas manifestações hematológicas é despertado pela sua morbidade, pelo impacto na resistência contra infecções, pelas alterações na coagulação, e pelo risco aumentado de morbimortalidade global.

A revisão de literatura foi realizada no PubMed, utilizando as palavras-chave “LES”, “pancitopenia” e “necrose de medula óssea”. A partir da leitura dos artigos, foi redigido o seguinte texto:

Várias alterações hematológicas estão associadas ao LES, tanto na apresentação inicial como nos surtos na evolução. Podem ser ou não imunomediadas e envolvem tanto os elementos periféricos como a medula óssea (MO). Linfócitos citotóxicos atuando contra autoantígenos, autoanticorpos e várias citocinas pró-inflamatórias estão entre os possíveis mecanismos de dano à medula e aos componentes do sangue periférico. A presença de infecções ou o uso de drogas citotóxicas sempre devem ser pesquisados, visto que são capazes de originar ou agravar tal cenário. Pode-se também citar os eventos trombóticos relacionados à SAF, que é frequentemente associada ao LES. No contexto da SAF, também pode ocorrer plaquetopenia.¹⁻⁵

Os três componentes do sangue podem ser afetados, isolada ou globalmente. A anemia é a alteração mais comum, embora a leucopenia, a neutropenia, a linfopenia e a trombocitopenia também sejam frequentes. O mecanismo fisiopatológico mais comum é a produção de anticorpos com redução das células sanguíneas periféricas. No entanto, pancitopenia, com aplasia de MO ou necrose, e mesmo mielofibrose secundária são raras.⁶⁻¹¹

Segundo o Colégio Americano de Reumatologia (ACR) e o grupo *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC), várias alterações hematológicas estão entre os critérios de classificação para LES: anemia hemolítica, leucopenia (leucócitos < 4.000/mm³), linfopenia (linfócitos < 1.500/mm³) ou plaquetopenia (plaquetas < 100.000/mm³), e a presença de anticorpos antifosfolípidos (aPL).^{12,13}

Na série vermelha, a alteração predominante é a anemia, que acomete cerca de metade dos pacientes com LES. Anemia da doença crônica, anemia ferropênica secundária a menorragia ou sangramento digestivo, e anemia hemolítica autoimune (AHAI) são as formas encontradas com maior frequência. Anemia hemolítica microangiopática (AHMA), aplasia eritrocitária ou mesmo anemia aplásica também são relacionadas ao LES. A associação de AHAI com SAF é bem descrita.¹⁴

Na série branca, em consequência da atividade do LES, pode haver leucopenia, — que geralmente mantém-se acima de 1.500 leucócitos/mm³ no sangue periférico —, e a celularidade da MO tende a permanecer normal ou mesmo elevada. A leucopenia é resultado da presença de autoanticorpos contra células brancas, em especial os linfócitos. Pode ainda ocorrer neutropenia, que costuma estar associada ao uso de drogas imunossupressoras, embora possa também ser devida a mecanismos autoimunes. Portanto, o uso de medicações mielossupressoras ou a presença de infecções devem sempre ser investigados nos pacientes com LES apresentando leucopenia, em especial a neutropenia. Por outro lado, a leucopenia traz um grande risco de morbimortalidade associada a infecções. Pode haver leucocitose em fases de atividade inflamatória do LES, mas tipicamente, ocorre na vigência de infecção ou no uso de corticoide em altas doses.

Alterações plaquetárias pode ser uma manifestação inicial de LES, tanto que muitos casos apresentam-se inicialmente como púrpura trombocitopênica idiopática (PTI), e apenas com a evolução do quadro e surgimento de novos sintomas e marcadores imunológicos o diagnóstico de LES é confirmado. Pode haver alteração tanto na contagem como na função plaquetária. O achado de plaquetopenia sempre deve trazer a suspeita de LES, uma vez que esse consta nas listas de diagnósticos diferenciais de trombocitopenia. Tanto a AHAI como a trombocitopenia autoimune podem preceder por anos o quadro completo de LES.¹⁵

Anticorpos contra plaquetas são frequentemente presentes em pacientes com LES, embora não necessariamente associados à plaquetopenia. No entanto, anticorpos contra receptor de trombopoietina ou contra glicoproteína IIb/IIIa, ou ambos, podem ser encontrados na maioria daqueles pacientes com LES e plaquetopenia.¹⁶ Naqueles casos de trombocitopenia refratária ao tratamento imunossupressor, deve ser aventada a hipótese de SAF. Da mesma forma, os casos de plaquetopenia com anemia hemolítica e rápida deterioração de múltiplos órgãos devem levar à suspeita de púrpura trombocitopênica trombótica (PTT).¹⁷ A ocorrência precoce de plaquetopenia no LES é associada à maior atividade e severidade, e maior risco de dano renal, cardíaco, neuropsiquiátrico e de anemia hemolítica.¹⁸

Eventualmente, ocorre plaquetose, já que as plaquetas podem comportar-se como reagentes de fase aguda. Isso ocorre mais comumente em outras doenças como a artrite reumatóide (AR), mas pode acontecer no LES.

A pancitopenia é definida como a redução de todas as três linhagens no sangue periférico. Pode ser a manifestação de uma variedade de desordens que afetam primária ou secundariamente a MO, ou causam destruição periférica dos elementos figurados do sangue por anticorpos periféricos. Essa destruição periférica pode acompanhar e mesmo mascarar ou retardar o diagnóstico de supressão medular.^{19,20} Nos portadores de LES com pancitopenia, a etiologia predominante é a presença de anticorpos contra elementos do sangue, resultando em citopenia periférica e MO rica em formas jovens. Há estudos que sugerem que, em portadores de LES, as células precursoras medulares apresentam piora da capacidade de proliferação, diferenciação, secreção de citocinas, imunomodulação e apoptose, características que poderiam estar relacionadas à patogênese do LES.²¹

A pancitopenia também pode surgir como consequência do efeito tóxico de drogas, especialmente as imunossupressoras, como complicação de infecções em pacientes com LES ou mesmo em consequência de síndrome hemofagocítica.^{22,23}

A síndrome hemofagocítica, ou síndrome macrofágica reativa, é uma condição rara, grave e potencialmente fatal, que cursa com pancitopenia e ativação dos macrófagos. Ocorre liberação de grande quantidade de citocinas inflamatórias, que resultam em febre, hepatoesplenomegalia, linfadenomegalia, pancitopenia e coagulopatia por consumo. É descrita em portadores de doenças infecciosas, linfoproliferativas ou associadas à imunodeficiência, e em síndromes autoimunes como LES, artrite idiopática juvenil (AIJ) e dermatomiosite.²⁴⁻²⁶

A anemia aplásica é uma síndrome de falência da MO, rara e grave, que pode ter um curso súbito e dramático. Caracteriza-se por citopenias periféricas e MO hipocelular. Em geral é idiopática, mas doenças reumatológicas, como o LES, estão entre as causas reconhecidas. Além disso, a aplasia medular secundária ao LES parece ter um prognóstico mais favorável. Um possível mecanismo etiológico da aplasia medular em pacientes lúpicos seria a disfunção de células B e T, com produção de citocinas pró-inflamatórias e autoanticorpos contra componentes da MO.²⁷

SAF é caracterizada pela presença de aPL em níveis elevados e em um estado de hipercoagulabilidade, que leva a trombozes vasculares em qualquer segmento do leito vascular e/ou perdas gestacionais recorrentes. Pode apresentar-se isoladamente, sendo denominada SAF primária, ou SAF secundária — concomitante a patologias autoimunes, mais comumente LES. A presença de aPL está associada a várias alterações hematológicas, desde trombocitopenia assintomática, PTI, AHAI, necrose de MO, síndrome hemolítico-urêmica (SHU), PTT, síndrome HELLP (hemólise, enzimas hepáticas aumentadas e plaquetopenia), síndrome de Evans (trombocitopenia e AHAI) até SAF catastrófico e necrose de MO. O subgrupo de SAF microangiopática (MAPS) compreende pacientes portadores de SAF e microangiopatia trombótica. A trombocitopenia associada à SAF é bem documentada, apesar de a patogênese não ser bem compreendida. Embora até 20% dos pacientes com SAF apresentem teste de Coombs positivo, a anemia hemolítica é relativamente incomum. Entre os casos publicados de necrose de MO em portadores de aPL, parece haver uma maior chance de trombose disseminada. É necessário alto índice de suspeição para detectar e tratar tais condições, que apresentam grande risco de morbimortalidade.²⁸⁻³¹

NECROSE DE MEDULA ÓSSEA

Necrose de MO é uma entidade relativamente rara, de mau prognóstico, mais comum em pacientes com doenças neoplásicas, infecções severas e anemia falciforme, mas também descrita em pacientes com LES e mais raramente em pacientes com SAF primária. É definida como necrose dos componentes hematopoéticos e estromais em grandes áreas da MO hematopoética, com o osso preservado. Alterações na microcirculação da MO levariam a isquemia e consequente necrose. A obstrução vascular é o mecanismo causal mais bem aceito. Entre os desencadeantes da trombose vascular, poderiam estar o dano às células endoteliais pelos aPL, a fibrinólise anormal, a ativação plaquetária e a atividade anormal da antitrombina III. Não é clara a associação entre títulos elevados de aPL e severidade da doença. Essas hipóteses são bem aceitas, ainda que haja dificuldade em se demonstrar obstrução mecânica por trombos ou por dano vascular inflamatório. Poderiam ainda estar envolvidos hipóxia ou mesmo outras citocinas ou enzimas.³²⁻³⁵

Em BMO de pacientes com LES e citopenia, as anormalidades descritas são desorganização da arquitetura do estroma medular, atrofia gordurosa, hipocelularidade global, hipertrofia medular (em resposta à destruição periférica), aumento da proliferação de reticulina, plasmocitose, diseritropoiese, atipias megacariocíticas, mielofibrose e necrose.³⁶

Em diferentes estudos, há grande variação na frequência de necrose em amostras de MO de portadores de LES. Já a associação da necrose de MO com SAF é mais frequente, principalmente na chamada SAF catastrófica.

As principais complicações da necrose de MO são pancitopenia e embolia, ambas graves e potencialmente fatais. Se o controle do mecanismo desencadeante é alcançado, costuma haver boa recuperação da MO e de suas funções hematopoéticas, a partir das populações remanescentes.³⁷⁻³⁹

Voulgarelis et al.¹ estudaram 40 pacientes lúpicos com citopenias não esclarecidas, por meio de aspirado de MO, biópsia de MO e imunohistoquímica. Entre outros achados, eles encontraram MO hipocelular em 23 dos pacientes, e em 90% das amostras havia indícios de necrose medular.

Pereira et al.⁴ estudaram amostras de MO de 21 pacientes lúpicos com citopenia periférica (anemia e/ou leucopenia e/ou plaquetopenia), sem uso de imunossuppressores por no mínimo dois meses. Dentre os achados, descreveram necrose de MO em 19%.⁴

Na literatura, há relatos de casos de necrose de MO associados à SAF e/ou ao LES. Moore descreveu o caso de uma paciente portadora de SAF e anormalidade do fator V de Leiden, que apresentou quadro de SAF catastrófica, e foi documentada necrose de MO em múltiplos sítios.⁴⁰

Sinha et al.³⁸ descreveram um caso fatal de necrose de MO e síndrome de HELLP refratária em uma portadora de SAF catastrófica. Já Schaar et al.³⁹ descreveram um caso de SAF catastrófica que apresentou necrose de MO, além de várias outras lesões decorrentes de microangiopatia trombótica. Por fim, Paydas et al.³² descreveram um caso de SAF com extensa necrose de MO, com resposta parcial ao tratamento (corticoide, plasmafereze, transfusões).

DISCUSSÃO

A literatura relata que cerca de 5–10% dos pacientes com LES apresentam AHAI, e que a trombocitopenia por destruição periférica imunomediada pode ter sua prevalência entre 20 e 40%. A trombocitopenia severa, em geral, é rara, ocorrendo em torno de 5% dos casos em algum momento da evolução da doença. Sultan et al.⁴¹ relataram associação significativa de um evento hematológico importante com envolvimento simultâneo de outros sistemas, como renal, SNC e sintomas constitucionais, sugerindo, portanto, fazer parte da atividade sistêmica. Referiram-se também à associação entre anemia hemolítica e trombocitopenia com a presença de anticorpos antifosfolípide, porém não com a positividade de anticorpos anti-dsDNA. No entanto, Cervera et al.⁴² encontraram associação entre anemia hemolítica e anticorpos anti-dsDNA, em um estudo de evolução de cinco anos. Nesse estudo, apenas um terço dos pacientes não estava recebendo nenhum tratamento, 41% usavam prednisolona em dose menor que 10 mg/dia e 41% usavam hidroxicloroquina ou azatioprina. Em outro estudo, Beyan et al.⁴³ encontraram associação de leucopenia e hiperfibrinogenemia com envolvimento cutâneo/mucoso e hipocomplementenemia, SAF e níveis elevados de IgG sérica com envolvimento renal.

As alterações hematológicas causadas pelo LES podem ser pouco agressivas e melhorar com o tratamento geral da síndrome, dispensando tratamento específico. Naqueles quadros mais intensos, que exijam abordagem específica, a primeira medida é a prescrição de corticoides por via oral ou em pulsoterapia, até que as contagens sanguíneas melhorem. Imunossuppressores como azatioprina, micofenolato mofetil e antimaláricos são drogas que podem ser empregadas com o objetivo de diminuir a exposição do paciente a corticoides, naqueles casos em que são necessárias altas doses de corticoides para manutenção por períodos prolongados, ou naqueles sem controle, ou seja, somente com corticoides.

Rituximabe e imunoglobulina endovenosa devem ser consideradas em citopenias refratárias. Agentes biológicos mais novos, como belimumabe ou epratuzumabe ainda carecem de melhor avaliação para seu uso, especificamente no tratamento dos danos hematológicos decorrentes do LES.

O fator estimulador de colônias de granulócitos também pode ser útil nos casos graves, mas deve ser levada em conta a possibilidade de desencadear surtos de LES.

Em casos graves, refratários ao tratamento medicamentoso, a esplenectomia pode ser uma alternativa. Os pacientes esplenectomizados devem receber as vacinas contra bactérias capsuladas, como meningococo, hemófilo e pneumococo. Se possível, as vacinas devem ser aplicadas duas semanas antes da esplenectomia.

A infusão de plaquetas pode ser necessária naqueles pacientes com plaquetopenia grave. A plasmafereze é indicada nos casos de AHMA, seguida pelo esquema de tratamento da PTT.

A manutenção de prednisona pode ser considerada, pelo efeito de aumentar a contagem de leucócitos, naqueles pacientes que apresentam leucopenia e infecções frequentes.

O tratamento imunossupressor costuma ser revertido em mielofibrose.⁴⁴⁻⁴⁸

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A necrose de MO deve ser considerada no diagnóstico diferencial de pancitopenia em pacientes com LES, especialmente quando os anticorpos antifosfolípides estiverem positivos.

REFERÊNCIAS

1. Voulgarelis M, Giannouli S, Tasidou A, Anagnostou D, Ziakas PD, Tzioufas AG. Bone marrow histological findings in systemic lupus erythematosus with hematologic abnormalities: a clinicopathological study. *Am J Hematol.* 2006;81(8):590-7.
2. Palanichamy A, Bauer JW, Yalavarthi S, Meednu N, Barnard J, Owen T, et al. Neutrophil-mediated IFN activation in the bone marrow alters B cell development in human and murine systemic lupus erythematosus. *J Immunol.* 2014;192(3):906-18.
3. Zhuang H, Han S, Xu Y, Li Y, Wang H, Yang LJ, et al. Toll-like receptor 7-stimulated tumor necrosis factor α causes bone marrow damage in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(1):140-51.

4. Pereira RM, Velloso ER, Menezes Y, Gualandro S, Vassalo J, Yoshinari NH. Bone marrow findings in systemic lupus erythematosus patients with peripheral cytopenias. *Clin Rheumatol*. 1998;17(3):219-22.
5. Chu VT, Enghard P, Schürer S, Steinhauser G, Rudolph B, Riemekasten G, et al. Systemic activation of the immune system induces aberrant BAFF and APRIL expression in B cells in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2009;60(7):2083-93.
6. Vasudevan AR, Ginzler EM. Clinical features of systemic lupus erythematosus. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (Eds.). *Rheumatology*. 5th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2010. p. 1229-46.
7. Newman K, Owlia MB, El-Hemaidi I, Akhtari M. Management of immune cytopenias in patients with systemic lupus erythematosus: old and new. *Autoimmun Rev*. 2013;12(7):784-91.
8. Sarkar RN, Banerjee S, Dey S, Saha A, Bhattacharjee P, Banerjee TK, et al. Haematological presentation of systemic lupus erythematosus. *J Assoc Physicians India*. 2009;57:767-8.
9. Ahmad SQ, Khan O, Zafar SI, Zafar SN. A case of systemic lupus erythematosus with aplastic anaemia. *J Pak Med Assoc*. 2011;61(8):817-9.
10. Levine AB, Erkan D. Clinical assessment and management of cytopenias in lupus patients. *Curr Rheumatol Rep*. 2011;13(4):291-9.
11. Lanna CCD, Ferreira GA, Telles RW. Lúpus eritematoso sistêmico. In: Carvalho MAP, Lanna CCD, Bertolo MB, Ferreira GA. *Reumatologia: diagnóstico e tratamento*. 4ª ed. São Paulo: AC Farmacêutica; 2013. p. 378-410.
12. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1725.
13. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2677-86. doi: 10.1002/art.34473.
14. Dall'Era M. Lúpus eritematoso sistêmico. In: Imboden JB, Hellmann DB, Stone JH. *Current Reumatologia: diagnóstico e tratamento*. 3ª ed. Porto Alegre: AMGH; 2014. p. 187-97.
15. Young NS. Anemia aplásica, mielodisplasia e síndromes relacionadas à insuficiência da medula óssea. In: Longo DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J. *Medicina interna de Harrison*. 18ª ed. Porto Alegre: AMGH; 2013. p. 887-97.
16. Kuwama M, Kaburaki J, Okazaki Y, Miyazaki H, Ikeda Y. Two types of autoantibody-mediated thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(7):851-4. Epub 2006 Jan 17.
17. Miller MH, Urowitz MB, Gladman DD. The significance of thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1983;26(10):1181-6.
18. Itoh Y, Sekine H, Hosono O, Takeuchi T, Koide J, Takano M, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura in two patients with systemic lupus erythematosus: clinical significance of anti-platelet antibodies. *Clin Immunol Immunopathol*. 1990;57(1):125-36.
19. Rangaswamy M, Prabhu, Nandini NM, Manjunath GV. Bone marrow examination in pancytopenia. *J Indian Med Assoc*. 2012;110(8):560-2, 566.
20. Tagoe C, Shah A, Yee H, Belmont HM. Aplastic anemia in systemic lupus erythematosus: a distinct presentation of acquired aplastic anemia? *J Clin Rheumatol*. 2001;7(6):377-83.
21. Li X, Liu L, Meng D, Wang D, Zhang J, Shi D, et al. Enhanced apoptosis and senescence of bone-marrow-derived mesenchymal stem cells in patients with systemic lupus erythematosus. *Stem Cells Dev*. 2012;21(13):2387-94. doi: 10.1089/scd.2011.0447. Epub 2012 Apr 20.
22. Papo T, Andre MH, Amoura Z, Lortholary O, Tributou B, Guillemin L, et al. The spectrum of reactive hemophagocytic syndrome in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1999;26(4):927-30.
23. Nossent JC, Swaak AJ. Pancytopenia in systemic lupus erythematosus related to azathioprine. *J Intern Med*. 1990;227(1):69-72.
24. Funachi M, Ohno M, Yamagata T, Nozaki Y, Kinoshita K, Kanamaru A. Effects of liposteroid on the hemophagocytic syndrome in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2003;12(6):483-5.
25. Arnez MAC, Azevedo MNL, Bica BERG. Reactive haemophagocytic syndrome in a systemic lupus erythematosus patient: case report. *Rev Bras Reumatol*. 2012;52(5):790-5.
26. Nawata M, Suzuki J, Ikeda K, Ando S, Koike M, Sekigawa I, et al. Haemophagocytic syndrome in a systemic lupus erythematosus patient with antiphospholipid antibodies. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40(7):828-9.
27. Oliveira LR, Ferreira TC, Neves FF, Meneses ACO. Aplastic anemia associated to systemic lupus erythematosus in an AIDS patient: a case report. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2013;35(5):366-8. doi: 10.5581/1516-8484.20130100.
28. Khamashta MA, Pierangeli S, Harris EN. Antiphospholipid syndrome: overview of pathogenesis, diagnosis, and management. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (Eds.). *Rheumatology*. 5th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2010. p. 1351-9.
29. Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum*. 2002;46(4):1019-27.

30. Uthman I, Godeau B, Taher A, Khamashta M. The hematologic manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Blood Rev.* 2008;22(4):187-94. doi: 10.1016/j.blre.2008.03.005. Epub 2008 Apr 15.
31. Fong KY, Loizou S, Boey ML, Walport MJ. Anticardiolipin antibodies, haemolytic anaemia and thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol.* 1992;31(7):453-5.
32. Paydas S, Koçak R, Zorludemir S, Baslamisli F. Bone marrow necrosis in antiphospholipid syndrome. *J Clin Pathol.* 1997;50(3):261-2.
33. Bulvik S, Aronson I, Ress S, Jacobs P. Extensive bone marrow necrosis associated with antiphospholipid antibodies. *Am J Med.* 1995;98(6):572-4.
34. Norgard MJ, Carpenter JT Jr, Conrad ME. Bone marrow necrosis and degeneration. *Arch Intern Med.* 1979;139(8):905-11.
35. Kiraly JF, Munsey SW. Bone marrow necrosis. *Am J Med.* 1976;60(3):361-8. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(76\)90752-X](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(76)90752-X)
36. Feng CS, Ng MH, Szeto RS, Li EK. Bone marrow findings in lupus patients with pancytopenia. *Pathology.* 1991;23(1):5-7.
37. Janssens AM, Offner FC, Van Hove WZ. Bone marrow necrosis. *Cancer.* 2000;88(8):1769-80.
38. Sinha J, Chowdhry I, Sedan S, Barland P. Bone marrow necrosis and refractory HELLP syndrome in a patient with catastrophic antiphospholipid antibody syndrome. *J Rheumatol.* 2002;29(1):195-7.
39. Schaar CG, Ronday KH, Boets EP, van der Lubbe PA, Breedveld FC. Catastrophic manifestation of the antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol.* 1999;26(10):2261-4.
40. Moore J, Ma DD, Concannon A. Non-malignant bone marrow necrosis: a report of two cases. *Pathology.* 1998;30(3):318-20.
41. Sultan SM, Begum S, Isenberg DA. Prevalence, patterns of disease and outcome in patients with systemic lupus erythematosus who develop severe haematological problems. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42(2):230-4.
42. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 5-year period. A multicenter prospective study of 1,000 patients. *European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Medicine (Baltimore).* 1999;78(3):167-75.
43. Beyan E, Beyan C, Turan M. Hematological presentation in systemic lupus erythematosus and its relationship with disease activity. *Hematology.* 2007;12(3):257-61.
44. Kiss E, Gál I, Simkovics E, Kiss A, Bányai A, Szakáll S, et al. Myelofibrosis in systemic lupus erythematosus. *Leuk Lymphoma.* 2000;39(5-6):661-5.
45. Konstantopoulos K, Terpos E, Prinolakis H, Kanta A, Variami E, Kanellopoulou G, et al. Systemic lupus erythematosus presenting as myelofibrosis. *Haematologia (Budap).* 1998;29(2):153-6.
46. Inoue Y, Matsubara A, Okuya S, Okafuji K, Kaku K, Kaneko T. Myelofibrosis and systemic lupus erythematosus: reversal of fibrosis with high-dose corticosteroid therapy. *Acta Haematol.* 1992;88(1):32-6.
47. Dall'Era M, Wofsy D. Tratamento do lúpus eritematoso sistêmico. In: Imboden JB, Hellmann DB, Stone JH. *Current Reumatologia: diagnóstico e tratamento.* 3ª ed. Porto Alegre: AMGH; 2014. p. 198-203.
48. McCune WJ, Cagnoli PC, Gonzalez-Rivera T. Treatment of non-renal lupus. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (Eds.). *Rheumatology.* 5th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2010. p. 1307-16.