

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTO IMUNE: RELATO DE CASO

Jéssica Gomes Virgínio Cabral; Caio Porciúncula Teixeira Basto; Camila de Andrade Leal; Patrícia Virgínia Bastos de Figueiredo; Rafael Alex Barbosa de Siqueira Sobrinho.

Centro Universitário Maurício de Nassau, e-mail: medicina.rec@uninassau.edu.br

Resumo: A anemia hemolítica autoimune (AHAI) é um distúrbio hematológico caracterizado pela destruição de hemácias por autoanticorpos. A AHAI pode ser classificada de acordo com sua etiologia, primária ou secundária, sendo a forma primária mais comum ou de acordo com a temperatura de reatividade dos anticorpos aos eritrócitos: autoanticorpos quentes (temperatura 37°C) ou frios (temperatura entre 4-18°C). Trata-se de uma entidade rara, com baixa prevalência e manifestações clínicas bastante variáveis, dependentes da classificação da AHAI. Os sintomas mais comuns são dispneia, fadiga, palpitações e cefaleia, com o curso da doença variável. Em adultos, geralmente é crônica com exacerbações e remissões ao longo do tempo. O diagnóstico é dado pelos sintomas de anemia nos seus demais níveis junto a exames laboratoriais com provas de hemólise, sendo importante a identificação do anticorpo ligado à superfície das hemácias para dar seguimento ao tipo de tratamento adequado a sua classificação. **RELATO DO CASO:** Paciente do sexo masculino, 42 anos diagnosticado com anemia hemolítica autoimune de etiologia ainda não esclarecida, porém com resposta clínica e laboratorial importante ao corticoide. **CONCLUSÃO:** A anemia hemolítica autoimune pode ser primeira manifestação de doenças sistêmicas assim como ser causada por uso crônico de drogas, a identificação da etiologia é fator primordial para tratamento adequado e prevenção de remissão de doença.

Palavras-chave:

Anemia hemolítica autoimune, autoanticorpos, corticoterapia.

Introdução

A anemia hemolítica autoimune (AHAI) é uma condição clínica rara em que autoanticorpos se ligam à superfície das hemácias, ocasionando sua hemólise via sistema complemento ou sistema reticuloendotelial. A AHAI pode ser classificada de acordo com sua etiologia: idiopática ou primária e secundária, sendo esta associada a doenças linfoproliferativas, imunodeficiências, uso de medicamentos ou neoplasias. A AHAI também é classificada de acordo com a temperatura de reatividade dos anticorpos aos eritrócitos. Os autoanticorpos “frios” se ligam aos eritrócitos em temperaturas entre 4°-18° C, podendo levar à aglutinação de eritrócitos na circulação sanguínea, e, ao ser ativado o sistema complemento, ocorre a hemólise, já a os autoanticorpos “quentes” reagem mais fortemente à temperatura corporal (37° C), sendo incapazes de aglutinar as hemácias e a hemólise ocorre consequentemente no sistema reticuloendotelial (MS, 2013).

Várias etiologias podem desencadear a produção de anticorpos na AHAI por anticorpos quentes, sendo que a maioria dos casos é descrito como idiopático, sendo poucos os que conseguem oferecer causalidade. O uso de medicamentos, infecções virais, hepatites virais, infecção pelo HIV, lúpus eritematoso sistêmico, linfomas não Hodgkin, Leucemia Linfóide crônica são as principais condições clínicas relacionadas com esse tipo de AHAI (HOFFMAN, 2009; LEAF et al., 2017). O quadro clínico é inespecífico e comum aos demais tipos de anemia. O paciente pode cursar assintomático ou desenvolver quadros de astenia, fadiga, inapetência, letargia, confusão e dispneia. Ao exame físico, os pacientes podem apresentar sinais de descompensação da doença, tais como palidez cutânea, icterícia, taquicardia, esplenomegalia, sopros cardíacos, edema, congestão pulmonar. A severidade do quadro depende de uma relação multifatorial. Fatores que influenciam a apresentação clínica incluem a análise quantitativa da hemoglobina e a observação da reposta do organismo à sua redução. Por exemplo, indivíduos previamente hígidos se comportarão de maneira diferente frente a uma anemia em comparação a um indivíduo com comorbidades cardíacas ou neurológicas. O quadro pode evoluir de forma grave e levar ao óbito (WEISKOPF et al., 1998).

O diagnóstico é realizado laboratorialmente. Os exames a serem solicitados são: hemograma, dosagem de reticulócitos, desidrogenase láctica (DHL), bilirrubina total e frações, haptoglobina, esfregaço de sangue periférico e Coombs direto. Para o diagnóstico é necessário a presença de alterações nas provas de hemólise, indicando anemia hemolítica, os quais seriam: elevação de bilirrubina indireta, aumento do

DHL e haptoglobina; presença de esféricitos no esfregaço de sangue periférico e teste de Coombs direto positivo para IgG e/ou C3d (Roumier et al., 2014; Birgens et al., 2013).

O tratamento é realizado com o objetivo de reduzir a produção de autoanticorpos e a efetividade desses autoanticorpos. O manejo inicial sempre deve ser realizado através da estabilização clínica do doente, visto que a AHAI pode evoluir com risco de morte. O manejo da anemia através de transfusão sanguínea pode ser necessário em casos isolados e discutido com o banco de sangue, pois geralmente haverá aglutinação no teste de cross-over de compatibilidade das bolsas sanguíneas devido à fisiopatologia do quadro clínico. Nesses casos, as transfusões não devem ser adiadas (KING e NESS, 2005). Após estabilização clínica, devem ser descontinuadas as drogas que podem possuir relação causal com o quadro e a pesquisa de causas secundárias devem ser iniciadas. (ARNDT e GARRATTY, 2005). O tratamento farmacológico inicial deve ser instituído através do uso de glicocorticoides, considerados tratamento de primeira linha para AHAI (PIROFSKY, 1975; MURPHY e LOBUGLIO, 1976; ZUPANSKA et al., 1981) com resposta total de 50-90% dos pacientes. Aproximadamente 50% necessitam de terapia de manutenção e 30% de auxílio com terapia de segunda linha. O uso de pulsoterapia com metilprednisolona 250-1000 mg/dia por um período de uma três dias, deve ser restrito a pacientes com início abrupto da anemia que evoluíram com consequências clínicas importantes. O tratamento deve ser instituído com 1-1,5mg/kg de prednisona por dia até remissão da doença. Dose de manutenção devem ser reduzidas até atingir a menor dose possível que mantenha a doença em remissão. Terapias adicionais incluem rituximabe, esplenectomia, drogas imunossupressoras e infusão de imunoglobulinas (ZANELLA e BARCELLINI, 2014; JAIME-PEREZ et al., 2013).

O objetivo deste trabalho é relatar caso de paciente portador de anemia hemolítica autoimune, cuja elucidação do diagnóstico etiológico apresentou causa multifatorial e manejo clínico, que não é bem estabelecido na literatura, resultou em melhora do quadro.

Metodologia

Paciente diagnosticado recentemente com AHAI, investigado adequadamente quanto a etiologia e com prontuário bem documentado. O relato do caso foi realizado com base na pesquisa do prontuário após atendimento e diagnóstico por pesquisa de autoanticorpos no Hospital dos Servidores do Estado de Pernambuco.

Relato de Caso

S.C.A., 42 anos, sexo masculino, natural de Recife, procedente de Olinda, Pernambuco. Paciente foi admitido no serviço de Clínica Médica do Hospital dos Servidores de Pernambuco em abril de 2018. Ao internamento, apresentava história de astenia há 06 meses, que piorou há 01 mês, com caquexia, inapetência e restrição à deambulação devido à perda de força de MMII. Apresentou também tremor em MSD de início súbito há 02 meses. Negava febre, palpitações, dispneia, tosse, diarreia ou disúria. Do ponto de vista funcional, o paciente apresentava atividades básicas de vida diária prejudicadas devido ao quadro. Com relação aos antecedentes pessoais, possuía história de afogamento aos 03 anos de idade, evoluindo com hipóxia cerebral e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. Acompanhante referia boa relação intersocial. Negou outros internamentos prévios ou antecedentes cirúrgicos. Negou hipertensão, diabetes, dislipidemias, tabagismo e etilismo. Sem antecedentes familiares relevantes para o caso. Medicamentos de uso contínuo: Clorpromazina 2mg/dia, Biperideno 4mg/dia, Periciazina 10mg/dia. Em consulta admissional, no exame físico, apresentava-se com estado geral ruim, desidratado (+/4+), hipocorado (3+/4+), dispneico (+/4+), taquicárdico, acianótico, anictérico, afebril ao toque, sem contactar com o examinador, peso: 43,8 kg e altura: 1,49 m. Ausculta cardiorrespiratória sem alterações, pulsos palpáveis e simétricos, sem edemas em membros. Durante o atendimento inicial, foram solicitados alguns exames com os resultados presentes na Tabela 1.

Tabela 1

Hb: 5,7 g/dL	DHL: 2.060 U/L
Ht: 15,7%	Ureia: 45 mg/dL
Leucócitos: 5.250/mm ³	Creatinina: 0,8 mg/dL
Bilirrubina total: 3,29 mmol/L; BI: 2,4 mmol/L	SU: várias bactérias, 8 a 10 piócitos por campo, bilirrubina positivo.

Diante do quadro clínico e resultado de exames, as principais hipóteses diagnósticas questionadas foram: Anemia Hemolítica, Rebaixamento do Nível de Consciência secundário à Vasculite do SNC ou Acidente Vascular Encefálico. Com o objetivo de esclarecer e determinar condutas, o paciente realizou TAC de

Crânio e novos exames laboratoriais, ilustrados na tabela 2.

Tabela 2

DHL: 693 U/L
Coombs direto: positivo para a fração IgG
TAC de crânio: sem alterações

Após os resultados supracitados, confirmou-se a suspeita diagnóstica de Anemia Hemolítica de caráter Auto Imune. Diante disso, foi iniciado o tratamento de pulsoterapia com Metilprednisolona 1g/dia por 03 dias, associado à medicação anti-parasitária. Durante o tratamento, o paciente evoluiu com rebaixamento do nível de consciência e posterior quadro broncoaspirativo. Diante do episódio, retiraram-se as medicações em uso, por suspeita de efeito adverso das drogas e iniciou-se antibioticoterapia endovenosa com Ceftriaxona 1g/dia por 08 dias. Após o término da pulsoterapia, iniciou-se uma dose diária de Prednisona 60mg, com nova coleta de exames laboratoriais, objetivando a identificação da etiologia do quadro. Ilustrados na Tabela 3.

Tabela 3

VDRL: Reagente 1:8	FAN: Padrão nuclear tipo membrana nuclear 1:160
FTA-ABS: Não Reagente	CMV: Não Reagente
Anti-HIV 1 e 2: Não Reagente	Anti-HAV IgG: Reagente
Anti-DNA: Não Reagente	HBsAg: Não Reagente
Anticoagulante lúpico: Reagente	Anti-HBc IgM: Não Reagente
Cardiolipina-IgM: 166,7 U/ml (Reagente alto)	Anti-HBs: Não Reagente
Cardiolipina-IgG: 13,6 U/ml (Não Reagente)	

Paciente evoluiu com melhora do quadro clínico, estabilização hemodinâmica e laboratorial. A Tabela 4 evidencia tal progresso.

Tabela 4

Hemácias: 1,5 / 2,5 milhões/mm ³	DHL: 1228,9 / 852,8 U/L
Hb: 5,1 / 8,2 g/dL	Ureia: 109 / 50 mg/dL
Ht: 16,1 / 24,2 %	Creatinina: 0,9 / 0,7 mg/dL
RDW: 19,7 / 18,2 %	TGO: 21 / 41,6 U/L
VCM: 103,7 / 96,8 fL	TGP: 46 / 83 U/L
CHCM: 34 / 32,8 g/dL	Na+: 145 / 138 mEq/L
Plaquetas: 230.000 / 189.000/mm ³	K+: 3,9 / 3,7 mEq/L
Leucócitos: 7650 / 3650 /mm ³	Bilirrubina total: 3,2 / 1,2 mmol/L
PCR: 2,3 / 0,08 mg/L	Bilirrubina indireta: 2,4 / 0,4 mmol/L

Dessa maneira, recebeu alta hospitalar em uso apenas de Prednisona 60mg/dia, com acompanhamento ambulatorial da hematologia e reumatologia.

Discussão

Após confirmação da suspeita anemia hemolítica de caráter autoimune por autoanticorpos quentes, os medicamentos que constituem primeira linha (glicocorticoides e imunossupressores) foram alavancados, sendo a prednisona o fármaco empregado. No entanto, como o paciente em questão apresentou um quadro de anemia grave, foi iniciado o tratamento de pulsoterapia com Metilprednisolona, associado à medicação anti-parasitária, com intuito de prevenir estrogiloidíase disseminada. Estudo publicado por Zupanska avaliou 97 pacientes com AHAI, demonstrando que os corticosteroides foram mais efetivos na fase aguda da hemólise (resposta em 68,6%) do que na do tratamento crônico (resposta em 35%) (ZUPANSKA et al., 1981). Pode haver recorrência da hemólise após a suspensão dos corticosteroides, estando indicado o reinício da administração do medicamento. Em caso de refratariedade ao tratamento, está indicada terapia de segunda linha, com esplenectomia ou o

uso de um agente imunossupressor (MS, 2013; GO et al., 2017).

Descrevemos um caso de AHAI com a etiologia ainda não esclarecida, porém dentre a gama de hipóteses diagnósticas temos: Anemia Hemolítica Autoimune associada ao Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), Anemia Hemolítica Autoimune Medicamentosa e Anemia Hemolítica Autoimune Idiopática. Em cerca de metade dos casos, não é possível determinar a causa da anemia hemolítica autoimune (anemia hemolítica autoimune idiopática) (GO et al., 2017).

LES é uma doença autoimune sistêmica que acomete principalmente mulheres na menacme caracterizada pela produção de autoanticorpos, formação e deposição de imunocomplexos, inflamação em diversos órgãos e dano tecidual. Pode cursar oligossintomática ou com um quadro mais exuberante clinicamente, tais: sintomas constitucionais, artrite, serosite, nefrite, vasculite, miosite, manifestações mucocutâneas, hemocitopenias imunológicas, diversos quadros neuropsiquiátricos, hiperatividade reticuloendotelial e pneumonite (OLESIŃSKA et al., 2018). Para o diagnóstico de LES são avaliados os critérios da Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC), Tabela 5, que levam em consideração critérios clínicos e imunológicos. Sendo necessários ao menos 4 para o diagnóstico, destes sendo pelo menos um clínico e outro imunológico, ou por biópsia renal sugestiva de nefrite lúpica com anti-DNA e FAN positivo (ACOSTA COLMAN et al., 2016). Desta forma, o paciente em questão não preenche os critérios para LES, embora haja relatos na literatura da anemia hemolítica como primeira manifestação da doença (SALEHI-ABARI, 2015).

A AHAI Medicamentosa, foi elencada como hipótese diagnóstica, visto que o paciente tinha história de uso crônico de Clorpromazina, anti-psicótico usado em pacientes esquizofrênicos, medicação já bem estabelecida como causa de AHAI. O mecanismo da AHAI induzida por clorpromazina é por indução de autoimunidade e por adsorção de imunocomplexos. Diante da suspeita clínica, tratamento mais efetivo de pacientes que desenvolvem AHAI relacionada ao fármaco é a sua imediata descontinuação (ALVES et al., 2011).

Tabela 5: Critérios de classificação, SLICC (2012).

Critérios Clínicos	Critérios Imunológicos
1. Lúpus cutâneo agudo ou subagudo	1. FAN
2. Lúpus cutâneo crônico	2. Anti-DNA
3. Úlceras orais ou nasais	3. Anti-SM
4. Alopecia não cicatrizante	4. Antifosfolípidios
5. Artrite/artralgia em 2 ou mais articulações	5. Hipocomplementenemia
6. Serosites: pleurite e pericardite	6. Coombs direto
7. Comprometimento renal	
8. Comprometimento neurológico	
9. Anemia hemolítica autoimune	
10. Leucopenia <4.000 ou linfopenia <1.000	
11. Trombocitopenia <100.000	

Conclusões

A anemia hemolítica autoimune é uma entidade clínica incomum, porém pode ser potencialmente grave, por isso a importância de sua identificação clínica e etiológica já que seu seguimento é influenciado pela classificação da anemia, a exemplo do caso apresentado, a anemia hemolítica autoimune por anticorpos quentes. O tratamento precoce deve ser empregado quando os pacientes apresentarem crise hemolítica e desenvolverem anemia, sendo o fármaco de escolha para terapêutica a prednisona, mantendo-se os níveis de hemoglobinas elevados deve-se diminuir lentamente o medicamento. Os pacientes refratários a este medicamento normalmente necessitam de agentes imunossupressores por muito tempo e sua interrupção pode ser considerada após uma boa resposta sustentada em pelo menos 06 meses. O seguimento de um paciente com AHAI consiste em deflagrar a presença de hemólise, além de serem monitorizados quanto à toxicidade dos medicamentos. Os pacientes com AHAI idiopática devem ser acompanhados ao longo de toda a vida, uma vez que o curso da doença é normalmente crônico. Os com AHAI secundária, em especial aqueles associados a medicamentos e pós-infecciosos, têm bom prognóstico, sendo a recorrência incomum. Orientar os pacientes sobre os sintomas suspeitos,

como fadiga, dispneia ou até mesmo icterícia é fundamental para diagnóstico precoce e bom prognóstico.

Referências

ACOSTA COLMAN, I et al. Manifestaciones clínicas y laboratoriales en el Lupus Eritematoso Sistémico-LES. Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud. 2016, vol.14, n.1, pp.94-109.

ALVES, V et al. Anemia hemolítica autoimune induzida por ceftriaxona. Relato de caso e breve revisão da literatura. Rev Bras Clin Med. São Paulo, 2011 jul-ago;9(4):311-5.

ARNDT, PA; GARRATTY, G. The changing spectrum of drug-induced immune hemolytic anemia. Semin Hematol. 2005; 42(3):137.

BIRGENS, H et al. A phase III randomized trial comparing glucocorticoid monotherapy versus glucocorticoid and rituximab in patients with autoimmune haemolytic anaemia. Br J Haematol. 2013 Nov;163(3):393-399. Epub 2013 Aug 24.

GEHRS, BC; FRIEDBERG, RC. Autoimmune hemolytic anemia. Am J Hematol. 2002; 69(4):258.

GO, R et al. How I treat autoimmune hemolytic anemia. Blood First Edition Paper, republished online March 30, 2017;

HOFFMAN, PC. Immune hemolytic anemia –selected topics. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2009.

JAIME-PEREZ, JC et al. Current approaches for the treatment of autoimmune hemolytic anemia. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2013 Oct; 61 (5):385-95. Epub 2013 May 21.

KING, KE; NESS, PM. Treatment of autoimmune hemolytic anemia. Sem Hematol.2005;42(3):131.

LEAF, RK et al. Autoimmune hemolytic anemia in a young man with acute hepatitis E infection. Am J Hematol. 2017; 92(5):E77.Epub 2017 Mar 22.

MS, BRASIL. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Anemia hemolítica autoimune. Portaria SAS/MS nº 1.308, de 22 de novembro de 2013.

MURPHY, S; LOBUGLIO, AF. Drug therapy of autoimmune hemolytic anemia. *Semin Hematol.* 1976; 13(4): 323.

OLESIŃSKA, M et al. Quality of life in systemic lupus erythematosus and its measurement. *Reumatologia*, 2018, 56(1), 2018, 45–54.

PIROFSKY, B. Immune haemolytic disease: the autoimmune haemolytic anaemias. *Clin Haematol.* 1975; 4(1):167.

ROUMIER, M et al. Characteristics and outcome of warm autoimmune hemolytic anemia in adults: New insights based on a single-center experience with 60 patients. *Am J Hematol.* 2014 Sep;89(9):E150-5. Epub 2014 Jun19.

SALEHI-ABARI, I. ACR/SLICC Revised Criteria for Diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus. *Autoimmune Dis Ther Approaches*, 2015.

WEISKOPF, RB et al. Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. *JAMA.* 1998; 279(3):217.

ZANELLA, A; BARCELLINI, W. Treatment of autoimmune hemolytic anemias. *Haematologica.* 2014; 99(10):1547.

ZUPANSKA, B et al. The results of prolonged treatment of autoimmune haemolytic anaemia. *Haematologia (Budap).* 1981; 14 (4):425