

**ATLAS CITOLÓGICO DE CONCLUSÃO DO CURSO DE
CITOLOGIA CLÍNICA E LABORATORIAL DA
ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE
SÃO JOSÉ DO RIO PRETO – SP**

Anemia Hemolítica auto-imune

Lígia Paola Longo Candido da Silva

Julho de 2011 a Dezembro de 2012

e-mail: ligia_aloap@hotmail.com

fone: 17 – 3546 1687 / 17 – 9721 7480

Introdução

Devido à ação da resposta imunológica humoral, a hemólise imune é caracterizada pela destruição precoce das hemácias.

Caso o setor eritroblástico da medula óssea não apresente hiperplasia compensatória suficiente pode causar anemia.

Nas anemias hemolíticas a sintomatologia e fisiopatologia são dependentes do aumento da destruição dos glóbulos vermelhos e encurtamento da vida média dos mesmos.

1.1.1 Anemia Hemolítica Auto-imune

A anemia hemolítica auto-imune (AHAI) é caracterizada pela presença de um anticorpo dirigido contra os glóbulos vermelhos do paciente (**figura 01**). A AHAI acontece cerca de 10 a 20 em cada 100.000 indivíduos que geralmente são mulheres com idade superior a 40 anos.

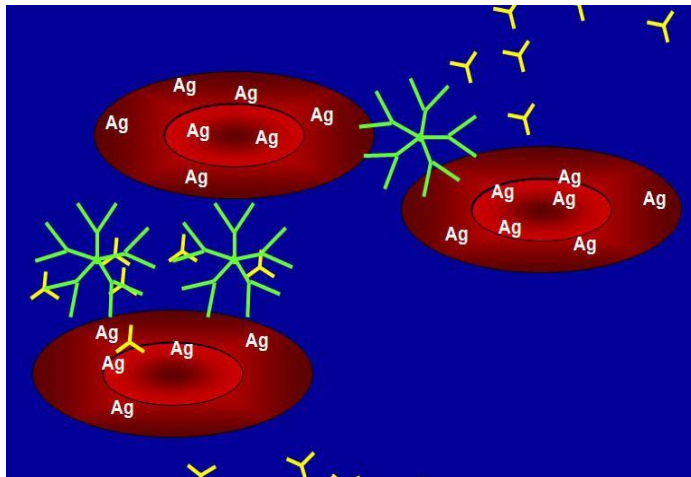


Figura 01: Anticorpos contra antígenos dos eritrócitos.

O anticorpo identificado pode ser do tipo quente ou frio, conforme sua temperatura de ação. Baseando-se nestes dados laboratoriais, as doenças hemolíticas podem ser encontradas nas seguintes situações clínicas:

Aticorpos Quentes

- Lúpus eritomatoso sistêmico (ou disseminado)
- Linfoma
- Leucemia linfóide crônica
- Colite ulcerativa
- Teratoma de ovário

- Hepatite crônica ativa
- Síndrome de Evans

Anticorpos frios

- Pneumonia por *Mycoplasma pneumoniae*
- Mononucleose infecciosa
- Linfoma
- Hemoglobinúria paroxística a frio
- Síndrome da hemaglutinina a frio

A anemia hemolítica auto-imune é chamada idiopática quando não se encontra a doença de base.

É necessário primeiro definir se o paciente possui AHAI quente primária ou secundária. O teste de Coombs direto (TCD), em geral, revela sensibilização eritrocitária *in vivo* por IgG, e o teste de Coombs indireto é positivo nas duas condições, não sendo possível definir se a AHAI é idiopática ou faz parte das manifestações clínicas de outra doença.

1.1.2 AHAI por anticorpo quente

Na hemólise o mecanismo da destruição do glóbulo vermelho por anticorpo quente se dá porque os eritrócitos recobertos com o anticorpo tipo IgG se ligam ao receptor Fc da membrana do macrófago do sistema reticuloendotelial. Conseqüentemente, uma porção da célula vermelha, ou ela toda, é fagocitada. Quando é fagocitada somente uma parte o glóbulo vermelho se fragmenta e volta à circulação como esferócito (**figura 02**).

Exames laboratoriais apresentam, no hemograma, esferocitose e policromasia (**figura 03**), ao lado de diminuição de glóbulos vermelhos e hemoglobina, reticulocitose (**figura 04**), e frequente presença de eritroblastos. Pode-se encontrar também leucocitose com neutrofilia e aumento de plaquetas.

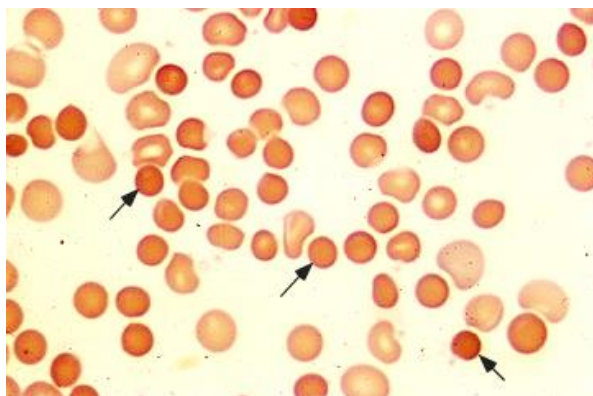


Figura 02: Esferocitos na anemia hemolítica

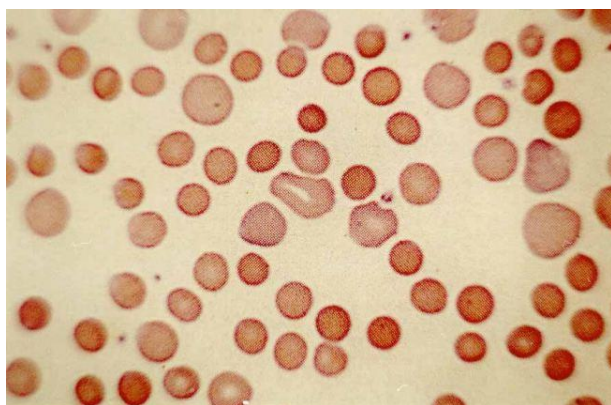


Figura 03: Lâmina de AHAI apresentando esferocitose e policromasia

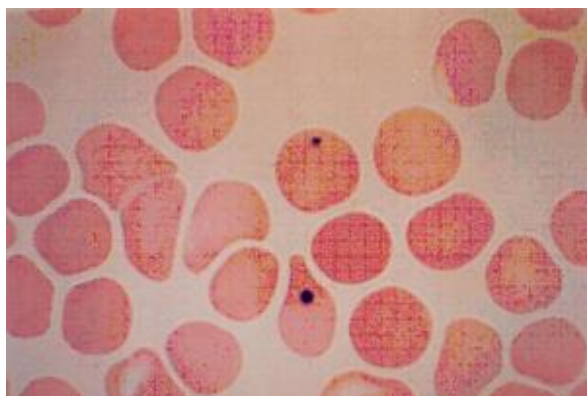


Figura 04: Reticulocitose na anemia hemolítica

No exame físico é encontrado palidez, icterícia e esplenomegalia. Quando se tem uma doença de base é encontrado os sinais que podem sugerir o diagnóstico da mesma.

A história, os sintomas e sinais do exame físico podem auxiliar a diferenciação da AHAI primária da secundária.

Cerca de 60% dos pacientes apresentam AHAI primária, 20% dos indivíduos têm AHAI secundária à doença linfoproliferativa (leucemia linfóide crônica ou linfoma não Hodgkin), e em 5% pacientes a AHAI é associada à collagenoses, principalmente lúpus eritematoso sistêmico ou artrite reumatóide.

A AHAI quente é causada por auto-anticorpos eritrocitários da classe IgG que em cerca de 98% dos casos são da subclasse IgG₁, de natureza policlonal, reagem contra antígenos do sistema Rh, e algumas vezes simulam o comportamento de aloanticorpos. A hemólise mediada por complemento é incomum, embora frações do sistema complemento sejam frequentemente detectadas na superfície das hemácias. A destruição eritrocitária é habitualmente mediada por células do sistema macrófagos-monócitos (SMM), particularmente pelos macrófagos e monócitos esplênicos que possuem receptores para o receptor Fc (Fcγ RII) das imunoglobulinas.

Além da diminuição do nível de hemoglobina observada no hemograma, a análise morfológica do sangue periférico dos pacientes com AHAI revela hemácias policromáticas, pontilhado basófilo, e esferocitose, associados ao aumento do número absoluto de reticulócitos e hiperplasia do setor eritroblástico da medula óssea. Também ocorre elevação da desidrogenase láctica (DHL), da bilirrubina não conjugada, e diminuição da haptoglobina que participa da catabolização da hemoglobina livre no plasma.

O TCD é útil para demonstrar a sensibilização de hemácias *in vivo* e auxilia o diagnóstico de AHAI, da doença hemolítica perinatal, e de reações transfusionais. Embora seja conveniente realizar, inicialmente, o TCD com soropoliespecífico, é necessário que, nos testes positivos a investigação laboratorial prossiga com reagentes monoespecíficos. Acredita-se durante muitos anos, que caso TCD fosse negativo não haveria IgG na superfície das hemácias, entretanto, aproximadamente 5% a 10% dos pacientes com diagnóstico clínico de AHAI apresentam TCD negativo, evidenciando que o TCD possui sensibilidade limitada e que é positivo apenas quando a quantidade de IgG é superior a 20 moléculas por hemácia.

Desse modo, a detecção de auto-anticorpos eritrocitários pode ser realizada por técnicas mais sensíveis que o TCD, tais como o teste de consumo de anticorpos que fixam complemento, teste de formação de rosetas, testes por radioimunoensaio, teste imunoenzimático (ELAT), e citometria de fluxo. É importante enfatizar que o reconhecimento de hemácias pelos macrófagos não está relacionado apenas ao número de moléculas de IgG na membrana das hemácias, mas também ao arranjo das moléculas ligadas aos polipeptídeos da membrana.

A investigação do soro e do eluato das hemácias sensibilizadas auxiliam a determinação da especificidade do auto-anticorpo responsável pela hemólise.

Deve-se evitar transfusões em pacientes com AHAI uma vez que os auto-anticorpos também destruirão as hemácias transfundidas, e torna-se assim muito difícil o encontro de unidades de concentrados de hemácias compatíveis. Se for necessária, o paciente deve preferencialmente ser transfundido com pequenos volumes de hemácias “menos incompatíveis”, e eventualmente lavadas para remoção do complemento presente no plasma da

unidade a ser transfundida. O paciente deve também ser acompanhado atentamente durante o ato transfusional devido ao risco de agravamento da emólise e de coagulação intra-vascular. Assim, os pacientes com AHAI que apresentam anemia intensa e distúrbios cardiovasculares podem ser transfundidos com menor risco de reações agudas e de aloimunização eritrocitária secundária.

Quando a anemia é acentuada chegando 0 3g de Hb/ml o tratamento não é simples, e mais difícil ainda quando não se encontra sangue compatível para a transfusão. Nesses casos deve-se dar altas doses de prednisona ou prednisolona. Geralmente a dose empregada é de 40 a 100mg de prednisona por dia, sendo que nos casos graves pode ser aumentada e usada pela via venosa. Pode-se usar altas doses de gamaglobulina (0,4/Kg/dia) para bloquear a reação imune através do receptor Fc dos macrófagos. A plasmafere é outro recurso terapêutico, em casos graves, procurando remover os anticorpos livres no plasma. Também é indicado na hemólise crônica o uso de drogas citotóxicas como azatioprina e ciclofosfamida, principalmente para se diminuir a dose do corticóide.

A indicação de esplenectomia se faz quando os casos não respondem à terapêutica já assinalada. Nos casos de esplenectomia programada, deve-se fazer a vacinação antipneumocócica polivalente antes e a profilaxia com penicilina após.

1.1.3 AHAI por anticorpo frio

Os anticorpos de classe IgM reagem melhor ao frio, porque em temperaturas mais baixas os sítios antigênicos das hemácias sofrem mudanças de conformação estrutural que os torna reativos com anticorpos IgM. A maior ação dos auto-anticorpos com o frio faz com que as áreas mais extremas e frias do organismo sejam mais acometidas. Os sintomas são causados pela aglutinação das hemácias (**figura 05**) nas extremidades, que leva à redução do fluxo sanguíneo e à diminuição da oferta de oxigênio aos tecidos nas extremidades, ocasionando a aparência cianótica característica nos dedos, nariz e orelhas dos pacientes com AHAI a frio. Pode causar palidez, fadiga, e insuficiência cardíaca a hemólise, que é primariamente extravascular, e a esplenomegalia ocorre em um número muito menor de pacientes que nos casos de AHAI causada por anticorpos a quente.

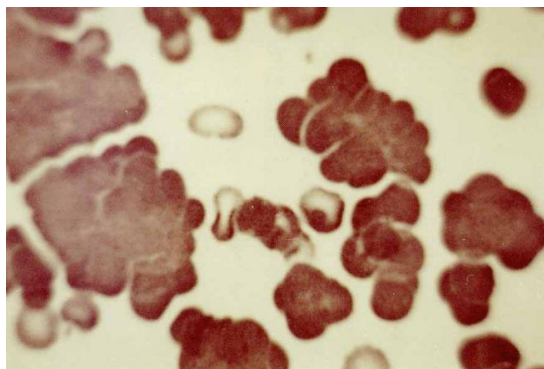


Figura 05: aglutinação das hemácias.

Devem ser investigados os pacientes com AHAI causada por anticorpos a frio quanto a presença de infecção recente (*Mycoplasma pneumoniae*, mononucleose infecciosa, HIV, ou hepatite), doença linfoproliferativa, e paraproteinemia monoclonal. Os testes laboratoriais revelam anemia com auto-aglutinação espontânea, pequeno número de esferócitos, policromasia e reticulocitose.

Ligam-se as hemácias os anticorpos IgM nas regiões mais frias e fixam complemento. Ao retornar às áreas centrais mais aquecidas do organismo, os anticorpos se desligam deixando frações do complemento na superfície das hemácias, mas raramente à via do complemento é ativada até o final levando à hemólise intravascular (**figura 06**). Ao contrário, as hemácias são removidas predominantemente por células fagocitárias no fígado e, raramente, no baço. Na grande maioria dos casos, os auto-anticorpos são dirigidos contra o antígeno I presente nas hemácias e, frequentemente, esses pacientes necessitam de transfusões sanguíneas. A tipagem ABO e as provas pré-transfusionais são alteradas pela panreatividade dos auto-anticorpos, e os hemocomponentes devem ser aquecidos antes do início das transfusões. O aquecimento das extremidades dos pacientes pode também reduzir o risco de hemólise durante as transfusões.

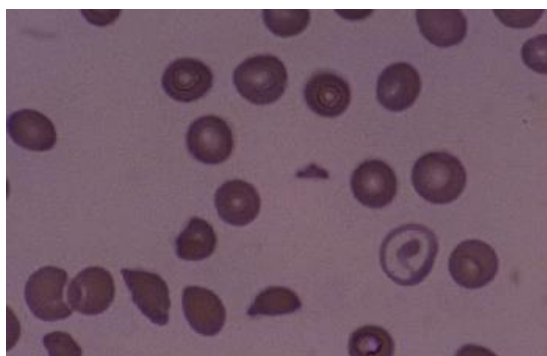


Figura 06: Hemólise intravascular

Uma vez que os auto-anticorpos da classe IgM se distribuem predominantemente no espaço intravascular, os pacientes com AHAI a frio são candidatos potenciais ao tratamento com plasmaférese, embora exista risco de

que os auto-anticorpos possam aglutinar dentro do sistema de bolsas plásticas durante o procedimento. Entretanto, o benefício clínico da plasmaférese é transitório e não proporciona respostas duradouras. O tratamento inicial da doença é pouco modificada com o uso desses medicamentos. O tratamento através da esplenectomia ou com uso de agentes alquilantes também não costuma oferecer bons resultados, embora possa prevenir a diminuição do nível da hemoglobina a valores clinicamente perigosos.

Referências

VERRASTRO, T ; LORENZI, T F ; WENDEL NETO, S. Hematologia e hemoterapia: fundamentos de morfologia, fisiologia, patologia e clinica. 3ª reimpressão da 1ª edição. Editora: Atheneu – São Paulo, Rio de Janeiro, Belo Horizonte, 2010.

FALCAO, R P ; PASQUINI, R ; ZAGO, M A. Hematologia : fundamentos e pratica. SãoPaulo: Atheneu, 2004.