

ACADEMIA DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA

VANESSA CAXETA FRANCO

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE

São José do Rio Preto – SP

2015

VANESSA CAXETA FRANCO

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a Academia de Ciências e Tecnologia como parte das exigências do curso de Pós Graduação em Hematologia Clínica e Laboratorial.

Orientador: Prof^o. Dr. Paulo Cesar Naoum
Prof^o. Dr. Flávio Cesar Naoum

São José do Rio Preto – SP

2015

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para que a realização e a conclusão deste fosse possível.

EPÍGRAFE

“Tudo é possível quando se tem dedicação, habilidade e humildade. Grandes trabalhos são realizados não pela força, mas pela perseverança.”

Autor Desconhecido

LISTA DE ABREVIATURAS

Dr. – Doutor;

ED. - Editora

Fev. - Fevereiro

HEMORIO – Hemocentro do Rio de Janeiro;

IgG – Imunoglobulinas G;

IgM – Imunoglobulinas M;

Prof.º Professor;

RJ – Rio de Janeiro

SP – São Paulo

LISTA DE SÍMBOLOS

°C – Graus Célsius;

% - Por cento;

SUMÁRIO

RESUMO.....	i
1. INTRODUÇÃO.....	9
2. OBJETIVOS.....	10
3. REVISÃO DE LITERATURA.....	11
4. CONCLUSÃO.....	15
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	16

RESUMO

As anemias hemolíticas são patologias em que ocorre uma destruição anormal dos eritrócitos. A resposta medular acompanha a reposição somente no início da patologia, mas depois não consegue suprir a destruição, causando a sintomatologia da anemia. Os sintomas mais comuns são: escurecimento de fezes e urina, icterícia, esplenomegalia, entre outros, e o número dos precursores eritroblásticos aumenta de 5 a 8 vezes. Os distúrbios hemolíticos podem ser divididos em Intrínsecos (origina-se de um defeito nas hemácias do paciente, portanto as hemácias transfundidas não são destruídas prontamente); e Extrínsecos (hemácias normais, lesadas por um fator externo, lesando inclusive as transfundidas). Os autoanticorpos se ligam à superfície dos eritrócitos, ocasionando sua destruição via sistema complemento ou sistema reticuloendotelial. Os anticorpos antieritrocitários podem ser do tipo IgG, que reagem somente sob temperaturas elevadas sendo denominados anticorpos quentes (37°C), ou IgM, que a baixas temperaturas e fixam-se aos eritrócitos quando estes atravessam as regiões mais frias do corpo (extremidades), e causam hemólises menos severas (4 à 18°C). Estas anemias podem ser de origens idiopáticas, derivadas de alguma doença autoimune (doenças linfoproliferativas, imunodeficiências, neoplasias), viral ou pelo uso de drogas. O diagnóstico se baseia no encontro de esferocitose e células eritroblásticas imaturas em sangue periférico, e em raras situações, alterações na série plaquetária ou leucocitária. O *Teste de Coombs* direto é positivo. Testes com a utilização de soros específicos podem revelar a origem e o grau que a patologia se encontra. Há elevação da bilirrubina sérica devido ao aumento da bilirrubina indireta. Ao exame do esfregaço podem ser encontradas hemácias aglutinadas, macrócitos policromatófilos e esferócitos. O teste anti-globulina é positivo e podem ser realizadas transfusões sanguíneas com o auxílio de um aquecedor endovenoso. O tratamento visa reduzir a hemólise e elevar os níveis de hemoglobina. Deve-se também realizar o tratamento da causa base e suplementação com ácido fólico. As transfusões são indicadas com cautela para que não desencadeiem uma hemólise mais acentuada e o uso de imunossupressores em baixas doses (supressão da síntese de autoanticorpos) e a esplenectomia são recomendados apenas quando os níveis de hemoglobina forem difíceis de controlar. Os pacientes com anemia hemolítica autoimune de origem idiopática devem ser acompanhados ao longo de toda a vida, uma vez que o curso da doença é normalmente crônico. Os com anemia hemolítica autoimune secundária, têm bom prognóstico. A avaliação laboratorial deve aferir níveis de hemoglobina e provas de hemólise, buscando indícios laboratoriais de recorrência da anemia. O acompanhamento deve ser feito trimestralmente no primeiro ano depois e anualmente.

PALAVRAS CHAVE: Anemia Hemolítica Autoimune; Autoanticorpos Antieritrocitários; Hemólise;

1. INTRODUÇÃO

Em situação fisiológica, há uma destruição normal dos eritrócitos quando atingem sua vida média completa (cerca de 80 a 120 dias). Nesta situação, a medula produz novos eritrócitos. Porém, em patologias como as anemias hemolíticas, na qual se inicia uma destruição anormal dos eritrócitos, a resposta medular não consegue suprir que a destruição (RAPAPORT, 1990). Os sintomas mais comuns são: escurecimento de fezes e urina, icterícia, em alguns casos esplenomegalia. Em filmes sanguíneos, o número dos precursores eritroblásticos aumenta muito, chegando à níveis de 5 a 8 vezes maiores do que o normal (LORENZI, 1999).

Os distúrbios hemolíticos podem ser divididos em: Anemias Hemolíticas Intrínsecas (origina-se de um defeito nas hemácias do paciente, portanto as hemácias transfundidas não são destruídas prontamente) e Anemias Hemolíticas Extrínsecas (as hemácias do paciente são normais, mas são lesadas por um fator externo, sendo as hemácias transfundidas lesadas tão rapidamente quanto as próprias células. As anemias hemolíticas extrínsecas são adquiridas ou secundárias a uma doença de base) (RAPAPORTE, 1990).

2. OBJETIVO

O objetivo principal do trabalho realizado foi fazer uma revisão bibliográfica completa sobre a anemia hemolítica autoimune e entender suas classificações, causas e principalmente os métodos diagnósticos utilizados.

3. REVISÃO DE LITERATURA

A anemia hemolítica autoimune é uma condição clínica em que autoanticorpos se ligam à superfície dos eritrócitos, ocasionando sua destruição via sistema complemento ou sistema reticuloendotelial (BRASIL, 2013). As anemias Hemolíticas Autoimunes são definidas como patologias nas quais ocorre destruição precoce das hemácias mediada por autoanticorpos produzidos e fixados a antígenos da membrana eritrocitária. Essa fixação imune desencadeia uma série de reações em cascata que termina na lise dessas células (HEMORIO, [2015]).

A hemólise encontra-se aumentada devido a uma autoprodução de uma proteína que reveste os eritrócitos (anticorpo, imunoglobulina ou outro componente do sistema imune). Os anticorpos antieritrocitários podem ser detectados no soro ou nas membranas dos próprios eritrócitos, sendo geralmente do tipo IgG ou IgM. (LORENZI, 1999).

A Anemia Hemolítica Autoimune é classificada de acordo com a temperatura de reação dos autoanticorpos, sendo na à quente (anticorpos do tipo IgG), os autoanticorpos reagem mais fortemente à temperatura corporal (em torno de 37°C), e a hemólise ocorre pela destruição pelo sistema reticuloendotelial. Já na à frio (anticorpos do tipo IgM), os autoanticorpos se ligam aos eritrócitos em temperaturas entre 4 e 18°C, podendo levar à aglutinação de eritrócitos na circulação sanguínea, e, a hemólise ocorre pelo sistema complemento. Também pode ocorrer na forma mista, onde os dois tipos de autoanticorpos coexistem (BRASIL, 2013).

Além da classificação pelo tipo de anticorpos, a anemia também pode ser classificada com base em sua etiologia. A de origem idiopática (primária), não apresenta correlação com a doença de base, tendo prevalência maior em mulheres com pico entre a quarta e quinta décadas de vida. Já a secundária está associada a doenças linfoproliferativas (responsáveis por mais da metade dos casos), imunodeficiências, uso de medicamentos ou neoplasias (BRASIL, 2013).

Anemia Hemolítica Autoimune a quente corresponde a 60%-70% das Anemias Hemolíticas Autoimunes e é causada por auto-anticorpos eritrocitários

da classe IgG (CANÇADO, LANGHI e CHIATTONE, 2005). As hemácias revestidas por anticorpos do tipo IgG aderem a macrófagos (e também pelas Células de Kupffer) que se encontram no baço, fígado e medula óssea os quais possuem em sua membrana receptores para o fragmento Fc da molécula de IgG. Os macrófagos podem destruir as hemácias por englobamento total da hemácia ou por fagocitarem pedaços da membrana transformando-as em esferócitos que serão englobados por outros macrófagos (RAPAPORTE, 1990).

O diagnóstico se baseia no encontro de esferocitose e células eritroblásticas imaturas em sangue periférico. O mielograma apresenta-se com hiperplasia de precursores eritroblásticos e em raras situações há associação da anemia hemolítica com alterações na série plaquetária ou leucocitária (LORENZI, 1999).

O *Teste de Coombs* ou também chamado de Teste de Antiglobulina direto é positivo e o indireto também (alguns casos dão-se negativo). Há uma concomitante elevação da bilirrubina sérica devido ao aumento da bilirrubina indireta (RAPAPORTE, 1990).

O tratamento baseia-se na investigação da coexistência de uma doença de base ou se o paciente faz o uso de drogas imunogênicas (suspender imediatamente). Os corticoesteróides e outros agentes imunossupressores são indicados por produzirem um efeito terapêutico imediato (supressão da função dos macrófagos) e um efeito terapêutico tardio (supressão da síntese de autoanticorpos). A esplenectomia e o uso de transfusões de sangue frequentes são indicados em casos onde não há resposta ao tratamento medicamentoso (LORENZI, 1999).

Anemia Hemolítica Autoimune a frio corresponde a 20%-30% das Anemias Hemolíticas Autoimunes e é causada por auto-anticorpos eritrocitários da classe IgM (CANÇADO, LANGHI e CHIATTONE, 2005). Os anticorpos IgM atuam apenas em temperaturas baixas (LORENZI, 1999).

Os títulos IgM podem elevar-se sob certas infecções (por micoplasma, mononucleose infecciosa ou citomegalovirose). Quando o organismo atinge temperaturas mais baixas principalmente nos capilares da pele e tecidos subcutâneos ocorre a hemólise pelas IgM. Quando o anticorpo IgM se liga à membrana da hemácia traz consigo o C1q (ativação do complemento) que em

grandes quantidades ativam o complemento com consequente hemólise intravascular. Também há a ligação do C3b a membrana do eritrócito que podem gerar hemólise por macrófagos ou Células de Kupffer. A alguns casos em que o C3b na superfície da hemácia é clivado pelo fator I do complemento em C3d. Os macrófagos não possuem receptores para C3d o que explica por que se pode encontrar uma anemia hemolítica leve crônica em alguns pacientes. (RAPAPORTE, 1990).

Ao exame do esfregaço de sangue podem ser encontradas hemácias aglutinadas, macrócitos policromatófilos e esferócitos. O teste anti-globulina é positivo e podem ser realizadas transfusões sanguíneas com o auxílio de um aquecedor endovenoso (RAPAPORTE, 1990).

Geralmente os pacientes com o tipo à frio não apresentam resposta satisfatória ao tratamento com corticosteróides e à esplenectomia, uma vez que a hemólise ocorre predominantemente no fígado, são resistentes também à drogas imunossupressoras e ao uso de imunoglobulina endovenosa, embora essas opções possam prevenir a diminuição da hemoglobina a valores que coloquem em risco a vida do paciente (CANÇADO, LANGHI e CHIATTONE, 2005).

Deve-se combater a causa do surto hemolítico quando houver e deve-se aconselhar os pacientes a evitar o frio. As transfusões são indicadas com cautela para que não desencadeiem uma hemólise mais acentuada e o uso de imunossupressores em baixas doses e a esplenectomia são recomendados apenas quando os níveis de hemoglobina forem difíceis de se controlar (LORENZI, 1999).

Quando há necessidade, o tratamento tem como objetivos: reduzir a produção de anticorpos, diminuir a quantidade de anticorpos viáveis e diminuir ou cessar a hemólise mediada por auto-anticorpos ou complemento (CANÇADO, LANGHI e CHIATTONE, 2005).

Nos casos origem secundária, deve-se tratar a causa base (tratar doenças linfoproliferativas ou autoimunes) e suspendendo medicamentos. A correta identificação do tipo de anemia é fundamental, já que o tratamento e o curso da doença são distintos (BRASIL, 2013).

Ainda segundo BRASIL (2013), é indicada suplementação com ácido fólico em razão da maior eritropoese que ocorre para evitar crise megaloblástica e evitar também anemia mais grave.

Os pacientes com anemia de origem idiopática devem ser acompanhados ao longo de toda a vida, uma vez que o curso da doença é normalmente crônico. Os com anemia secundária, têm bom prognóstico, sendo a recorrência incomum. O acompanhamento deve buscar sinais e sintomas típicos da anemia. A avaliação laboratorial deve aferir níveis de hemoglobina e provas de hemólise, buscando indícios laboratoriais de recorrência da anemia. (BRASIL, 2013).

4. CONCLUSÃO

Conclui-se com o trabalho realizado sobre a grande importância dos métodos de diagnóstico laboratoriais para a detecção da presença de uma patologia tão grave como é a Anemia Hemolítica Autoimune. Também se conclui o quão é importante à informação ao paciente para que este sempre faça acompanhamento laboratorial mesmo após já estar curado, pois com exames simples de rotina pode-se detectar precocemente a recorrência desta patologia.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL, Ministério da Saúde (2013) – “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Anemia Hemolítica Autoimune” – Acesso em: 10 de Fev. de 2015 – Disponível em: <http://u.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-anemia-hemol-autoimune-livro-2013.pdf>;

CANÇADO, Rodolfo Delfini; LANGHI, Dante Mário.Jr e CHIATTONE, Carlos Sérgio, (2005) – “Tratamento da Anemia Hemolítica Auto-Imune” – Acesso em: 15 de Fev. de 2015 – Disponível em: http://www.fcmscsp.edu.br/files/vlm50n2_4.pdf

HEMORIO – Instituto de Hematologia do Rio de Janeiro ([2015]) – “Anemia Hemolítica Autoimune” – Acesso em: 15 de Fev. de 2015 – Disponível em: http://www.hemorio.rj.gov.br/Html/pdf/protocolos/1_06.pdf;

LORENZI, Therezinha F. (1999) – “Manual de Hematologia – Propedêutica e Clínica” – 2º ED. Editora Medsi – Rio de Janeiro – RJ;

RAPAPORT, Samuel I. (1990) – “Hematologia: Introdução” – 2º ED. Editora Roca – São Paulo – SP;