

Anemias hemolíticas auto-imunes

Lisângela Conceição dos Santos Choueri

10/04/2010

OBJETIVO

A anemia hemolítica auto-imune é caracterizada pela produção de auto-anticorpos contra antígenos de superfície das hemácias. O objetivo deste artigo de revisão é abordar as principais teorias fisiopatológicas das AHAI, diagnóstico laboratorial e descreve as estratégias de tratamento adotadas, para o controle clínico dessas manifestações.

INTRODUÇÃO

A anemia hemolítica auto-imune (AHAI) consiste de um grupo de doenças cuja característica comum é a presença de auto-anticorpos, os quais se ligam aos eritrócitos e diminuem o tempo de sobrevivência dessas células, por meio de sua remoção pelos macrófagos do sistema retículo-endotelial¹. O anticorpo identificado pode ser do tipo quente ou frio, conforme sua temperatura de ação². Todos os eritrócitos possuem certa quantidade de imunoglobulina G (IgG) ligada à sua superfície. Habitualmente, indivíduos normais possuem menos de 50 moléculas de IgG por glóbulo vermelho, enquanto, geralmente, as hemácias de pacientes com AHAI estão recobertas com grande quantidade de IgG³. Além disso, alguns autores postulam que, durante o processo de envelhecimento das hemácias, ocorre um aumento do número de moléculas de IgG/glóbulos vermelhos, o que favorece o reconhecimento e fagocitose celular pelos macrófagos⁴.

DISCUSSÃO

A AHAI deve ser considerada como parte de uma doença multissistêmica complexa secundária à disfunção do sistema imune. É caracterizada pela destruição precoce das hemácias devido à fixação de imunoglobulina e /ou complemento na superfície da membrana eritrocitária. Em geral, o quadro hemolítico é precedido por infecções agudas ou imunização¹⁰.

As causas de AHAI permanecem desconhecidas. Algumas hipóteses são: a depressão do sistema imune através de ação viral; alteração do equilíbrio entre células T facilitadoras supressoras; alteração dos antígenos de superfície dos eritrócitos por vírus ou drogas e; possível reação cruzada dos anticorpos induzidos por agentes infecciosos contra antígenos de superfície dos eritrócitos. A AHAI se expressa por meio de quadro clínico variável, no qual sobressai a anemia hemolítica⁵.

As AHAIs são classificadas em dois grupos: primária (idiopática) e secundária. Na AHAI primária, a anemia hemolítica é o único achado clínico e não se identifica doença sistêmica de base para explicar a presença de auto-anticorpos. A AHAI secundária ocorre no contexto de uma doença sistêmica, sendo a anemia hemolítica somente uma manifestação dessa doença. Pode ocorrer em pacientes com doença auto-imune, como lúpus eritematoso sistêmico (LES) ou outras doenças inflamatórias de caráter auto-imune, como a colite ulcerativa. É observada também em pacientes com neoplasias, como o linfoma de Hodgkin e não - Hodgkin, leucemia linfocítica crônica, síndromes mielodisplásicas, imunodeficiência, infecção por Mycoplasma, vírus Epstein-Barr, citomegalovírus ou uso de drogas⁶.

A identificação de uma doença sistêmica de base como causa do quadro hemolítico pode ser encontrada em 5 a 43% dos casos^{11, 12, 13}. Podem decorrer anos entre o desenvolvimento do processo hemolítico e o aparecimento dos sinais e sintomas de uma doença de base⁵.

A associação de AHAI e LES, embora pouco freqüente, está bem estabelecida na literatura médica. A AHAI pode ser o quadro principal, podendo anteceder por meses ou anos outras manifestações clínicas do LES¹⁴. Por sua vez, existem poucos relatos na literatura sobre a presença de quadro hemolítico auto-imune em crianças com hepatopatia. Entretanto, alguns autores têm demonstrado a associação de AHAI com hepatite por células gigantes. Essa hepatopatia pode estar associada ao vírus da imunodeficiência adquirida, vírus da hepatite B, uso de drogas e a síndrome colestática; em torno de 40% dos casos é atribuída uma etiologia auto-imune¹⁵.

O mecanismo da destruição do glóbulo vermelho na hemólise por anticorpo do tipo quente se dá porque os eritrócitos recobertos com o anticorpo tipo igG se ligam ao receptor Fc da membrana do macrófago do sistema reticuloendotelial. Em conseqüência, uma porção da célula vermelha, ou toda ela, é fagocitada. Quando somente uma parte é fagocitada, o glóbulo vermelho se fragmenta e volta à circulação como esferócito. A anemia por anticorpos frios, que são anticorpos da classe igM, ou muito raramente da classe igA e igG é encontrada em duas condições clínicas importantes: hemoglobinúria paroxística a frio e síndrome da hemaglutinina a frio. Em ambas, o anticorpo se liga a superfície do glóbulo vermelho em temperatura abaixo de 37°C. O início do quadro clínico pode ser agudo e de curta duração ou insidioso e de duração longa ou crônica².

Ao exame físico, encontra-se palidez, icterícia e esplenomegalia. Nos casos em que há uma doença de base encontram-se os sinais que podem sugerir o diagnóstico da mesma.

Os exames laboratoriais apresentam, no hemograma, esferocitose e policromasia, ao lado de diminuição de glóbulos vermelhos e hemoglobina, reticulocitose e freqüente presença de eritroblastos. Ainda no hemograma pode-se encontrar leucocitose com neutrofilia e aumento de plaquetas². O teste de Coombs direto (TCD) tem sido empregado para demonstrar a sensibilização de hemácias in vivo auxiliando o diagnóstico de AHAI. O soro de Coombs poliespecífico contém, obrigatoriamente, anticorpos com atividade anti igG e anti C3d, podendo conter, também atividade anti C4, anti igM e anti igA. Embora seja conveniente realizar, inicialmente, o TCD com soro poliespecífico, é necessário que, nos testes positivos, a investigação laboratorial prossiga com reagentes mono-específicos⁷. Entretanto, o TCD pode ser negativo em 2 a 4% dos casos, e falso positivo em 8%⁸. A evolução é extremamente variável; pode apresentar início agudo, com curta duração, e resolução em até seis meses; ou apresentar início insidioso tendendo a cronificação, o que, em geral, ocorre em lactentes e adolescentes⁹. Ocasionalmente, casos crônicos regridem espontaneamente, após meses ou anos de evolução⁸. A detecção de auto-anticorpos eritrocitários também pode ser determinado por técnicas mais sensíveis que o TCD. Pode-se utilizar teste relacionado ao consumo de anticorpo que fixa o complemento, teste de formação de rosetas, teste por radioensaio e teste imunoenzimático. Recentemente, a citometria de fluxo também tem sido empregada com essa finalidade. Devido à complexidade de realização e ao elevado custo

dos testes mencionados, alternativamente, pode-se utilizar o método manual direto de brometo de hexametrina (Polybrene®) (TDP).

O tratamento não é simples quando a anemia é acentuada, chegando a 3g de Hb/mL, e mais difícil ainda quando não se encontra sangue compatível para a transfusão. Deve-se, nesses casos dar altas doses de prednisona ou prednisolona. Ainda podem-se utilizar altas doses de gamaglobulinas para bloquear a reação imune através do receptor Fc dos macrófagos. Outro recurso terapêutico, em casos graves, é o da plasmaferese, procurando remover os anticorpos livres no plasma. O uso de drogas citotóxicas, como azatrioprina e ciclofosfamida, também é indicado na hemólise crônica, principalmente para se diminuir a dose do corticóide².

A indicação da esplenectomia se faz quando os casos não respondem à terapêutica já assinalada ou, então, nos casos crônicos de pouca resposta, devendo-se avaliar os riscos da imunossupressão, efeitos colaterais dos corticóides e os riscos da esplenectomia. Nos casos de esplenectomia programada, deve-se fazer a vacinação antipneumocócica polivalente antes e a profilaxia com penicilina após².

Conclusão

O diagnóstico de AHAI deve ser um alerta aos médicos para a possibilidade de uma doença sistêmica associada. Apesar da resposta ao tratamento convencional (corticoterapia e imunoglobulina), casos fatais têm sido relatados. Aparentemente, o prognóstico é pior na presença de uma doença de base. Assim, diante de um paciente com AHAI, está indicado rastreamento clínico e laboratorial com objetivo de identificar precocemente patologias subjacentes, como doenças infecciosas, doenças auto-imunes ou neoplasias.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Klemperer MR. Hemolytic anemias: immune defects. In Miller DR, Behner RL, McMillan CW, editors. Blood diseases of infancy and childhood. St Louis: C. V. Mosby Company, 1984.
2. Verrastro T, Lorenzi T, Neto S. Hematologia e Hemoterapia: fundamentos de morfologia, fisiologia, patologia e clínica. Atheneu, 2002.
3. Garraty G. Predicting the clinical significance of red cell antibodies with in vitro cellular assays. Transfusion Med Rev 1990.
4. Kay MMB. Mechanism of removal of senescent cells by human macrophage in situ. Proc Natl Acad Sci USA, 1975.
5. Pirofsky B. Immune haemolytic disease: the autoimmune haemolytic anaemias. Clin Haematol, 1975.
6. Palanduz A, Yildirmak Y, Telhan L, Arapoglu M, Urganci N, Tufekci S, et al. Fulminant hepatic failure and autoimmune hemolytic anemia associated with Epstein-Barr virus infection. J Infect, 2002.
7. Petz LD, Garraty G. Acquired Immune hemolytic anemias. Churchill Livingstone Inc. New York, 1980.
8. Sackey K. Hemolytic anemia. Pediatr Rev, 1999.

9. Gurgey A, Yenicesu I, Kanra T, Ozsoylu S, Altay C, Hicsonmez G, et al. autoimmune hemolytic anemia with warm antibodies in children: retrospective analysis of 51 cases. *Turk J pediatr*, 1999.
10. Seltsam A, Shukry-schulz S, Salama A. vaccination-associated immune hemolytic anemia in two children. *Transfusion*, 2000.
11. Salawu L, Durosinmi MA. Autoimmune hemolytic anaemia: pattern of presentation and management outcome in a Nigerian population: a ten-year experience. *Afr J Med Med Sci*, 2002.
12. Sokol RJ, Hewitt S, Stamps BK, Hitchen PA. Autoimmune haemolysis in childhood and adolescence. *Acta haematol*, 1984.
13. Heisel MA, Ortega JA. Factors influencing prognosis in childhood autoimmune hemolytic anemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol*, 1983.
14. Videbaek A. auto-immune haemolytic anaemia in systemic lupus erythematosus. *Acta Med Scand*, 1962.
15. Devaney K, Goodman ZD, Ishak KG. postinfantile giant-cell transformation in hepatitis. *Hepatology*, 1992.