

EMANUELLA MONTEIRO MENDES
LAÍS FLÁVIA VIEIRA GOES

**DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA ANEMIA
HEMOLÍTICA AUTO IMUNE EM PACIENTES
PORTADORES DE LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA**

MACEIÓ/AL
2008/02

EMANUELLA MONTEIRO MENDES
LAÍS FLÁVIA VIEIRA GOES

**DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA ANEMIA
HEMOLÍTICA AUTO IMUNE EM PACIENTES
PORTADORES DE LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA**

Artigo apresentado como
requisito parcial, para conclusão
do curso de Biomedicina
da Faculdade de Ciências
Biológicas e da Saúde –
FCBS, sob a orientação da
professora Chiara Rachel Maciel
Marinho

**FUNDAÇÃO EDUCACIONAL JAYME DE ALTAVILA – FEJAL
CENTRO DE ESTUDOS SUPERIORES DE MACEIÓ – CESMAC
FACULDADE DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE – FCBS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA**

MACEIÓ/AL
2008/02

EMANUELLA MONTEIRO MENDES
LAÍS FLÁVIA VIEIRA GOES

**DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA ANEMIA
HEMOLÍTICA AUTO IMUNE EM PACIENTES
PORTADORES DE LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA**

Artigo apresentado como
requisito parcial, para conclusão
do curso de Biomedicina
da Faculdade de Ciências
Biológicas e da Saúde –
FCBS, sob a orientação da
professora Chiara Rachel Maciel
Marinho

Orientador

APROVADO EM : ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

AGRADECIMENTO

Agradecemos primeiramente à Deus que nos guiou desde o princípio e nos deu sabedoria para chegar a realização dessa conquista.

Aos nossos pais pelo carinho, confiança e por estarem sempre ao nosso lado nesta luta, sendo nosso porto seguro. Esta vitória é de vocês.

À nossa orientadora Chiara Rachel pela compreensão, dedicação e amizade.

Aos demais familiares e amigos pela paciência nos momentos difíceis e incentivo.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA ANEMIA HEMOLÍTICA AUTO IMUNE EM PACIENTES PORTADORES DE LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA

EMANUELLA MONTEIRO MENDES
LAÍS FLÁVIA VIEIRA GOES
CHIARA RACHEL MACIEL MARINHO
emanuella.mendes@hotmail.com
laisflavia_vieira@hotmail.com
chiararachel@hotmail.com

Acadêmica do curso de Biomedicina do Centro de Ensino Superior de Maceió
Acadêmica do curso de Biomedicina do Centro de Ensino Superior de Maceió
Especialista em Análises Clínicas pela UFPE/CESMAC. Professora da Cadeira de Hematologia II e de Imunologia e Espermograma do ESO de Biomedicina.

RESUMO

A Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) é uma doença linfoproliferativa, com evolução lenta, causada por elevação dos linfócitos maduros. É uma patologia predominantemente do idoso e do sexo masculino, sendo rara em pessoas com menos de 30 anos. Dentre as suas complicações estão as alterações imunológicas, que desencadeiam uma resposta auto-imune, como a Anemia Hemolítica Auto Imune (AHAI). Esta é um tipo de anemia em que o ser vivo produz auto- anticorpos capazes de se ligar a serie vermelha do sangue e destruí-las. Através de exames para controle da LLC, pode ser descoberta a AHAI, onde o principal destes é o teste de Coombs Direto. O presente estudo visa demonstrar a importância do diagnóstico laboratorial da AHAI em pacientes com LLC. Dentre os prontuários dos 34 pacientes analisados , apenas um apresentou sinais de hemólise e teste de Coombs Positivo. Os demais, apresentaram algumas alterações no hemograma que são significativas para uma anemia hemolítica. Outras variáveis como, eritogramas, contagem de plaquetas, alterações morfológicas das células sanguíneas, contagem de reticulócitos e sintomas clínicos, também foram avaliados. Considerando a pouca existência de estudos que enfocam a AHAI com a LLC, este trabalho deve alertar a comunidade científica no que se refere a importância de um diagnóstico mais eficaz .

PALAVRAS-CHAVE

Leucemia Linfocítica Crônica. Anemia Hemolítica Auto-Imune. Teste de Coombs Direto.

ABSTRACT

KEY-WORDS

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	6
2 MATERIAL E MÉTODO	8
3 RESULTADOS	9
4 DISCUSSÃO	12
5 CONCLUSÃO	14
REFERÊNCIAS	15

1 INTRODUÇÃO

A Leucemia Linfocítica Crônica é uma doença linfoproliferativa clonal de apresentação heterogênea, variando desde o achado fortuito de linfocitose isolada no sangue periférico, até quadros com grandes massas tumorais, e sinais de insuficiência medular grave (PAULA, et al., 2000). Por ser causada pela elevação dos linfócitos maduros, as formas blásticas e intermediárias são mais raras e em mais de 90% dos casos a LLC é do tipo B (LORENZI, 2003).

É uma doença predominantemente do idoso, com idade média entre 64 a 70 anos, sendo rara em pessoas com menos de 30 anos. Ocorre um predomínio no sexo masculino, ocupa de 22% a 30 % de todas as leucemias do adulto, porém apresenta maiores índices de sobrevida (YAMAMOTO; FIGUEIREDO, 2005).

Sabe-se que a LLC está associada a distúrbios do sistema imunológico manifestando-se na forma de fenômenos auto-imunes como: Anemia Hemolítica Auto-imune (AHAI), Púrpura Trombocitopênica Imune (PTI), Aplasia Pura da Série Vermelha (APSV) e Neutropenia Imune (BORDIM,2005).

A Anemia Hemolítica Auto-imune (AHAI) é caracterizada pela destruição precoce das hemácias devido a fixação de imunoglobulinas ou complemento na superfície das hemácias (ZAGO; PASSETTO; PASQUINI, 2004).

Em alguns casos, a AHAI se desenvolve a partir de uma doença de base, como acontece em pacientes com LLC. Esta, portanto, é classificada como AHAI secundária. Em casos que o paciente não apresenta nenhuma outra patologia, esta é chamada de AHAI primária (OLIVEIRA et al., 2006).

Os linfócitos B têm a função de reconhecer os antígenos que são protéicos. Por uma mutação maligna, os linfócitos B passam a reconhecer

como antígenos as proteínas Rh das hemácias, que são próprias do organismo e as apresentam aos linfócitos T. Este, encarrega-se de ativar outros linfócitos B para que haja a produção dos auto-anticorpos. Essas hemácias apresentadas são destruídas, ocorrendo assim, uma anemia hemolítica de caráter imunológico (BORDIM,2005).

A maioria dos pacientes são assintomáticos, sendo os poucos sintomas causados pela hemólise, como é o caso da esplenomegalia. A doença é identificada em exames rotineiros de acompanhamento da LLC (HOFFBRAND; PETTIT; MOSS, 2004). As alterações encontradas são anemia mais ou menos severa, reticulocitose, alterações no eritrograma, baixos níveis de complemento, bilirrubina não conjugada aumentada pela presença de hemólise, diminuição da haptoglobina e principalmente, o teste de Coombs Positivo (Anemia Hemolítica Auto-imune, 2007).

O principal diagnóstico laboratorial é feito através do teste de Coombs direto na presença de hemólise. Sua positividade contribui diretamente para o diagnóstico da anemia auto-imune. Esse teste baseia-se na identificação da presença de anticorpos fixados sobre as hemácias que podem ser identificados pela adição de anticorpos antigamaglobulina humana (BRAGA; BORDIN; MOREIRA; KURODA, 1998).

Sabe-se que a LLC é uma doença debilitante e de difícil tratamento. Esta se torna ainda mais grave quando associada a Anemia Hemolítica Auto Imune. Entretanto, são poucos os estudos que enfocam a associação destas duas patologias, considerando este fato, o presente trabalho ressaltará a importância do diagnóstico laboratorial desta anemia, trazendo a comunidade científica uma referência a mais desde exames adequados até uma mudança na conduta terapêutica.

2 MATERIAL E MÉTODO

O delineamento do estudo foi transversal descritivo. Foram analisados 34 prontuários dos pacientes com Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) da Fundação Hospitalar Agro-Indústria do Açúcar e do Alcool de Alagoas do setor de Oncologia, no período de janeiro de 2004 a maio de 2008.

Foram inclusos na pesquisa todos os prontuários de pacientes que têm a leucemia linfocítica crônica como doença de base e excluídos do trabalho, todos os pacientes que tinham AHAI como doença primária.

A pesquisa foi desenvolvida após autorização do CEP, onde foram seguidas as normas estabelecidas pelo mesmo. Solicitou-se o declínio do TCLE visto que, o trabalho foi baseado apenas por prontuários de pacientes.

Foram estudadas as variáveis para a AHAI: teste de Coombs direto, hematócrito, hemoglobina e hemácias, alterações observadas na série vermelha através do hemograma, a idade e o sexo dos pacientes.

3 RESULTADOS

Foram avaliados 34 prontuários de pacientes portadores de Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) no setor de Oncologia da Fundação Hospitalar Agro-Indústria do Açúcar e do Álcool de Alagoas no período de janeiro de 2004 a maio de 2008.

Dos 34 pacientes analisados, 24 (71%) eram do sexo masculino e 10 (29%) do sexo feminino. O comprometimento hematológico (anemia hemolítica auto-imune), como manifestação da LLC , foi evidenciado em um paciente (2,94%), do sexo feminino .

A média de idade do diagnóstico de LLC foi de 65 anos , variando em 7 (20,6%) pacientes com a idade entre 40 a 55 anos, 17 (50%) com idade de 55 a 70 anos , 10 (29,4%) com mais de 70 anos. A idade da paciente AHAI foi de 71 anos.(Tabela 1)

	<i>LLC</i>	<i>AHAI</i>
<i>40-55 anos</i>	7 (20,6%)	0
<i>55-70 anos</i>	17 (50%)	0
<i>> 70 anos</i>	10 (29,4%)	1 (2,94%)

Tabela 1.: Relação entre as idades dos pacientes com LLC e o desenvolvimento da AHAI.

Dentre as manifestações clínicas mais comuns desenvolvidas pelos pacientes (gráfico 1) encontrou-se adenopatias em 7 (20%) pacientes, esplenomegalia em 6 (22,8%) . A paciente com AHAI desenvolveu todos os sintomas apresentados pelos outros 33 pacientes.

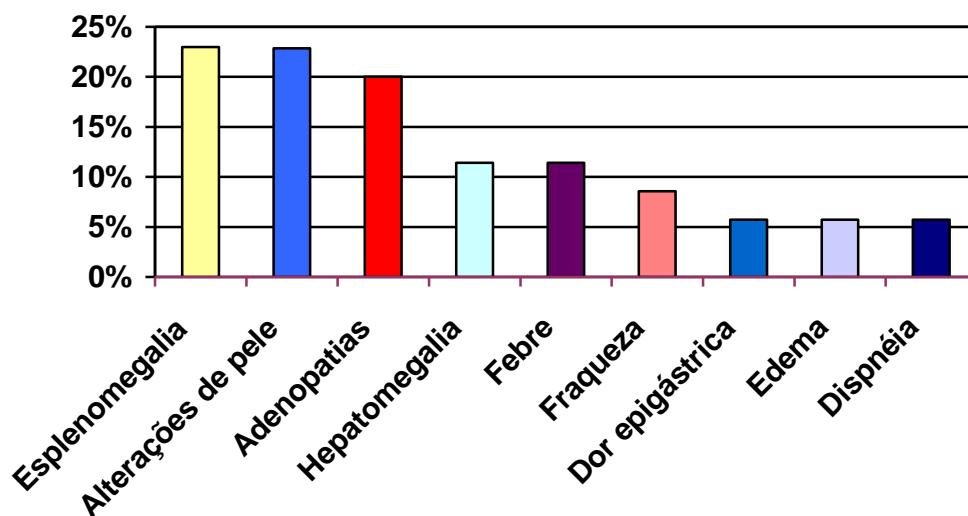


Gráfico 1.: Manifestações Clínicas desenvolvidas pelos pacientes.

Quanto as variantes de hemácias, hemoglobina e hematócrito ,8 (23,5%) pacientes apresentaram variações que podem levar a suspeita de anemia hemolítica. Os pacientes com alterações nesses índices possuíam uma variação média de $3,57 \cdot 10^6/l$ para hemácias, $9,03g/100ml$ para hemoglobina e $26,45\%$ para hematócrito. Em $47,1\%$ (16) dos pacientes, não havia nenhuma alteração desses dados e $29,4\%$ (10) dos pacientes não apresentaram nenhum tipo de hemograma em seu prontuário (Gráfico 2). Com base nos eritogramas da paciente com anemia hemolítica auto- imune foi feita uma variação média resultando em $2,8 \cdot 10^6/l$ de hemácias, $7,4g/100ml$ de hemoglobina e $22,7\%$ de hematócrito.

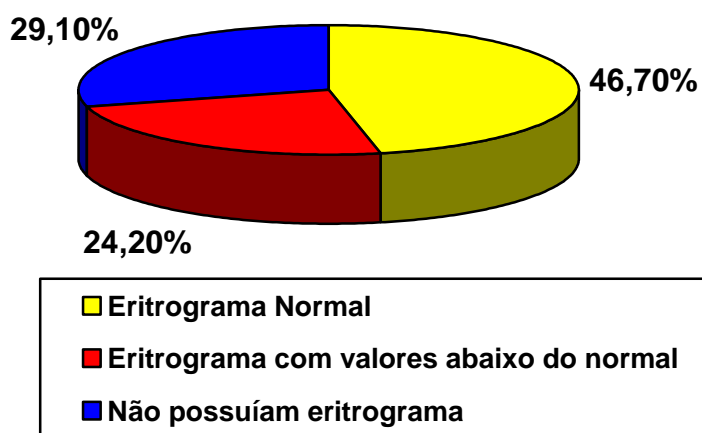


Gráfico 2.: Alterações no Eritograma a partir dos valores de hemácias, hemoglobina e hematócrito, importantes para avaliação de quadro anêmico.

No presente estudo, foram encontrados 15 (42,9%) pacientes com alterações hematológicas significativas nas lâminas de LLC e sugestivos da AHAI (tabela 1).

<i>Tabela 1</i>	
<i>Alterações Morfológicas das células do Sangue</i>	
<i>Alterações</i>	<i>%</i>
<i>Policromasia</i>	2 (5,88%)
<i>Macrocitose</i>	8 (53,3%)
<i>Microcitose</i>	9 (60%)
<i>Dacriócito</i>	2 (13,3%)
<i>Esferócito</i>	1 (6,7%)
<i>Queratócito</i>	1 (6,7%)
<i>Eliptócito</i>	1 (6,7%)
<i>Hemácias em alvo</i>	2 (13,3%)
<i>Hipocromasia</i>	3 (20%)

Para o diagnóstico da anemia hemolítica auto- imune, observou-se a positividade do teste de Coombs direto em 2,94% (1) dos pacientes . As contagens de reticulócitos da paciente com AHAI foi de 2,8% no início do diagnóstico, 2,0% após iniciar o tratamento, onde a paciente começou a atingir a normalidade.

O tratamento da LLC foi priorizado de acordo com as manifestações da doença. Em 31 (91,2%) pacientes foram utilizados Leukeran e Prednisona como antineoplásicos e 3 (8,8%) fizeram uso da Fludarabina, sendo um deles o paciente que desenvolveu a anemia hemolítica auto- imune, suspendendo o medicamento e fazendo uso apenas da Prednisona.

4 DISCUSSÃO

A Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) é uma doença que tem predominância entre os idosos, tendo como principais manifestações, os distúrbios auto-imunes, como o desenvolvimento da Anemia Hemolítica Auto-imune.

No estudo realizado os pacientes com LLC tiveram idade média de 65 anos desenvolvendo-se principalmente no sexo masculino, estando de acordo com Yamamoto e Figueiredo (2005). A paciente que desenvolveu AHAI nesta pesquisa, era do sexo feminino com 71 anos, discordando dos resultados encontrados por Oliveira et al (2006), em que a prevalência da AHAI, foi maior em pessoas do sexo masculino.

A incidência encontrada no trabalho realizado de pacientes com LLC que desenvolveram a AHAI foi de 2,94% (1), sendo inferior ao relatado por Bordim (2005), afirmando que a LLC é a primeira doença mais comum a desenvolver a AHAI secundária com uma prevalência de 15”%.

A paciente que desenvolveu a AHAI, apresentou sintomas característicos da doença que provêm da hemólise, como, palidez, astenia, cansaço, dores abdominais, mal estar, icterícia, hepatomegalia e esplenomegalia, como foi descrito pelo CENTRO HOSPITALAR DE COIMBRA (2005). Apesar de não desenvolverem a AHAI, muitos pacientes apresentaram esses sintomas. Outras manifestações como adenopatias, edemas e febre, são encontrados nos pacientes por estarem associados à LLC.

Os prontuários em estudo que possuíam hemograma, apresentaram alterações no eritrograma similares com a paciente que desenvolveu AHAI. Neste estudo as médias para hemoglobina, hemácias e hematócrito foi superior aos valores descritos por SOUZA et L, (2003), que determinou para AHAI valores de 5,9 g/100ml para hemoglobina e 17% para hematócrito.

A positividade do teste de Coombs direto foi encontrada na paciente que desenvolveu a AHAI. Braga et L. (1998) afirma que este teste é o critério utilizado para a confirmação da AHAI. Porém esse teste pode ser negativo em 2 a 4% dos casos (OLIVEIRA et. L., 2006) como aconteceu com a paciente com AHAI após o início do tratamento.

Segundo Hoffbrand, Pettit e Moss (2006) os resultados para reticulócitos encontrados no início do diagnóstico da paciente AHAI, está aumentada, caracterizando que há uma hiperplasia eritróide na medula óssea.

Os achados hematológicos descritos nas lâminas dos pacientes foram compatíveis aos encontrados na literatura de ZAGO (2004) para as anemias hemolíticas, destacando-se policromasia, esferócitos e eliptócitos.

A paciente que desenvolveu a AHAI, foi suspenso o uso de Fludarabina. Concordando com Bordim (2005), este antineoplásico é contra indicado no diagnóstico da AHAI em pacientes com LLC e pode causar o desenvolvimento da AHAI grave e fatal.

5 CONCLUSÃO

Os resultados encontrados na pesquisa e na literatura evidenciam que a Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) pode desenvolver manifestações hematológicas de caráter imunológico e que a principal destas é a anemia hemolítica auto-imune (AHAI).

Sabe-se que a incidência de pacientes que desenvolvem as duas doenças não é muito grande, sendo menor no trabalho realizado que na literatura encontrada, apesar de a AHA ser a mais comum dentre as manifestações auto-ímmunes.

O presente trabalho permite concluir que o diagnóstico da AHA em pacientes com LLC é de suma importância para que os mesmos tenham um tratamento direcionado, visto que alguns medicamentos utilizados na LLC não podem ser administrados em pessoas que tem AHA.

REFERÊNCIAS

ANEMIA hemolítica auto-imune. Disponível em: <www.cco208.med.up.pt/medicina/anemia_hemolítica.ppt> Acesso em: 18 junho 2008

BRAGA, G.W.; BORDIM, J.O.; MOREIRA, G.; KURODA, A. **Leitura interativa**. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42301998000100004 Acesso em: 02 maio 2008

BORDIM, JOSÉ O. **Leitura interativa**. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S048250042007000100004&lng=pt&nrm=iso> Acesso em: 18 fev. 2008

CENTRO HOSPITALAR DE COIMBRA. **Leitura Interativa**. Disponível em : <<http://www.chchematologia.org/defaultCategoryViewOne.asp?categoryID=278>> Acesso em: 18 set 2008

FÔNSECA, Vanessa Valério Borges Da. **Leitura Interativa**. Disponível em: <<http://www.portaldeginecologia.com.br/modules.php?name=News&file=article&sid=83>> Acesso em: 02 maio 2008.

HOFFBRAND, A.V.; PETTIT, J.E; MOSS, P.A.H. **Fundamentos de Hematologia**. 4. Ed. Porto Alegre: Artmed, 2004.

LEWIS, S. Mitchell; BAIN, Bárbara J.; BATES, Imelda. **Hematologia Prática de Dacie e Lewis**. 3. Ed. Porto Alegre: ArtMed, 2004

LORENZI, Therezinha F. **Manual de Hematologia Clínica e Propedêutica**. 3. Ed. São Paulo: Medsi, 2003.

OLIVEIRA, Maria Cristina L.A.; OLIVEIRA, Benigna M.; MURAO, Mitiko; VIEIRA, Zilma Maria; GRESTA, Letícia T.; VIANA, Marcos B. **Leitura Interativa**. Disponível em:

<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572006000100012&lng=pt&nrm=iso3> Acesso em: 18 fev. 2008.

PAULA, Erich V. de; PAGNANO, Kátia B. B.; SOUZA, Cármino A. de ; FREITAS, Leandro; CARDINALLI, Izilda; TRABASSO, Plínio; LORAND-METZE, Irene. **Leitura Interativa**. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S151684842000000300009&script=sci_arttext&lng=pt Acesso em: 25 ago. 2008

ROTTI, Ivan; BROSTOFF, Jonathan. MALE, David. **Imunologia**. 6. Ed. São Paulo: Mandel, 2003.

SOUZA, Ricardo A. S.; SOUZA, Henrique F. S.; RANGEL, Leandro V.; NOGUEIRA, Luciana V. A.; SANTIAGO, Mittermayer B. **Leitura Interativa**. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v25n4/19666.pdf> Acesso em: 14 out. 2008

YAMAMOTO, Micko; FIGUEIREDO, Vera L. P. **Leitura Interativa**. Disponível em: <http://bases.bireme.br/cgiin/wxislind.exe/iah/online/?IscScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=Ink&exprSearch=449986&indexSearch=ID> Acesso em: 25 ago. 2008

VASCONCELOS, Yuri. **Leitura Interativa**. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v27n4/v27n4a07.pdf>> Acesso em 25 ago. 2008

ZAGO, Marco Antonio; FALCÃO, Roberto Passetto; PASQUINI, Ricardo. **Hematologia: Fundamentos e Práticas**. 3. Ed. São Paulo: Atheneu, 2004