

RELATO DE CASO

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTO-IMUNE EM LACTENTE: UM RELATO DE CASO

AUTOIMUNE HEMOLYTIC ANEMIA IN INFANT: A CASE REPORT

Maria Luiza Silva Brito¹, Renata dos Santos Oliveira², Dulce Mourthé Starling Pinheiro³, Evandro Leite Bitencourt⁴, Delcídes Bernardes da Costa Neto⁵, Neyde Maria Brito de Medeiros⁶.

 ACESSO LIVRE

Citação: Brito MLS, Oliveira RS, Pinheiro DMS, Bitencourt EL, Neto DBC, De Medeiros NMB (2020) Anemia hemolítica auto-imune em lactente: um relato de caso. Revista de Patologia do Tocantins, 7(2):.

Instituição: ¹Acadêmica de Medicina, Universidade Federal do Tocantins, Palmas, Brasil. ²Acadêmico de Medicina, Universidade Federal do Tocantins, Palmas, Brasil. ³Médica graduada pela Universidade Federal do Tocantins, Palmas, Brasil. ⁴Mestre em Química, área de Concentração Química pela Universidade Federal de Goiás. Acadêmico de Medicina, Universidade Federal do Tocantins, Palmas, Brasil. ⁵Neonatologia pelo Hospital Federal de Bonsucesso em 2006. Neonatologista do Hospital de Referência Dona Regina, Palmas, Brasil. ⁶Pediatra com ênfase em Neonatologia e Terapia Intensiva Pediatria pela AMB /CFM.

Autor correspondente: Maria Luiza Silva Brito; malusilbrito@gmail.com; Rua SO 07, número 25, Quadra 103 Sul, Plano Diretor Norte, Palmas, Tocantins, Brasil.

Editor: Carvalho A. A. B. Medicina, Universidade Federal do Tocantins, Brasil.

Publicado: 27 de julho de 2020.

Direitos Autorais: © 2020 Brito et al. Este é um artigo de acesso aberto que permite o uso, a distribuição e a reprodução sem restrições em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Conflito de interesses: os autores declararam que não existem conflitos de interesses.

RESUMO

Anemia hemolítica autoimune é uma rara doença marcada por intensa hemólise mediada por autoanticorpos contra antígenos na superfície das hemácias. Pode ser classificada em primária ou secundária, e sua causa muitas vezes não é identificada. Atualmente, alguns exames possibilitam o diagnóstico, como hemograma, teste de anti-globulina humana direto e coombs direto. O tratamento busca manter o paciente em uma situação longe de crises hemolíticas recorrentes, a fim de estabelecer uma situação clínica confortável.

Palavras-chave: anemia hemolítica autoimune; lactente; rituximab.

ABSTRACT

Autoimmune hemolytic anemia is a rare disease marked by intense hemolysis mediated by autoantibodies against antigens on the surface of red blood cells. It can be classified into primary or secondary, and its cause is often not identified. Currently, some tests allow diagnosis, such as a blood count, direct human anti-globulin test and direct coombs. The treatment seeks to keep the patient in a situation far from recurrent hemolytic crises in order to establish a comfortable clinical situation.

Keywords: autoimmune hemolytic anemia; infant; rituximab.

INTRODUÇÃO

A anemia hemolítica autoimune é uma doença caracterizada pela existência de autoanticorpos que se ligam aos glóbulos vermelhos e minimizam o tempo de sobrevivência dessas células¹. É relativamente incomum em crianças e adolescentes e tem incidência de 0,2 por 10.000 ao ano na primeira e segunda infâncias².

Uma das classificações utilizada é direcionada pela sua etiologia, existindo dois padrões. Na Anemia Hemolítica Autoimune (AHA) primária, a hemólise é o único achado clínico e não há doença que justifique a presença de autoanticorpos. Já na AHA secundária, a anemia hemolítica é uma consequência de outra doença sistêmica implantada, com possível aparecimento em pacientes com doença autoimune, neoplasias, infecção por vírus/bactérias ou uso de drogas¹.

Como possíveis causas da AHA, tem-se: depressão do sistema imune através de ação viral; alteração do equilíbrio entre as células T facilitadoras e 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 eritrócitos³.

O diagnóstico desta patologia é feito com base nos seguintes achados laboratoriais: anemia normocítica ou macrocítica, reticulocitose, níveis de haptoglobina séricos baixos, elevado nível desidrogenase láctica (LDH)⁴, aumento do nível de bilirrubina indireta, e evidência serológica de anticorpos anti eritrócitos, detectável pelo Teste de Anti-globulina Humana Direto (TAD).⁵ O TAD detecta anticorpos ou componentes do complemento fixados aos eritrócitos "in vivo". Adiciona-se, então, soro de Coombs que apresenta anti-globulinas humanas que aderem aos eritrócitos do meio, o que leva à aglutinação das hemácias.⁶ O diagnóstico é principalmente baseado no resultado do teste de Coombs direto positivo na presença de hemólise, com confirmação por outros testes de amplo espectro⁷.

A evolução do quadro clínico é variável. Em crianças, dois padrões clínicos são distinguidos: um tipo aguda transitória (início agudo, com curta duração, e resolução em até 6 meses) e um tipo de crônica prolongada (insidioso que tende à cronicidade, que ocorre, em sua maioria, em lactentes e adolescentes). Estudiosos apontam que a forma aguda é mais encontrada em crianças pequenas, enquanto a AHA crônica ocorre principalmente entre as crianças na puberdade⁸.

RELATO DE CASO

Lactente, feminino, 5 meses, natural de Palmas, proveniente do Pronto Atendimento Infantil do Hospital Oswaldo Cruz, com história relatada pela acompanhante (mãe), de estar doente há 4 dias, muito sonolenta, com a "pele amarelada", hipoativa e com ingesta alimentar diminuída.

Ao exame físico, observou-se palidez (+++/4+), hipotermia (temperatura axilar: 35°C), taquicardia (frequência cardíaca (FC): 139 bpm), pulsos filiformes, má perfusão periférica. Na ausculta cardíaca, apresentava bulhas cardíacas

normofonéticas com ritmo regular em dois tempos e com sopro pansistólico. Ausculta pulmonar sem ruídos adventícios. Abdome flácido, sem distensão e borda do fígado 2 cm abaixo do rebordo costal. Fontanela plana e sem sinais de irritação meníngea. Nos exames laboratoriais, hemoglobina (Hb) 2.7 g%, hematócrito (Ht) 8%, leucócitos 17.000 com predomínio de linfócito (60%), coombs direto ++++/4+. Feito o diagnóstico de AHA, iniciando pulsoterapia com metilprednisolona (30mg/kg) por 3 dias, porém com pouca resposta. Foram introduzidos então, imunoglobulina humana por 5 dias, protetor gástrico e prednisolona (2mg/kg/dia), obtendo assim, melhora clínica e laboratorial. Durante a internação, lactente evoluiu com hipertensão arterial sistêmica (HAS), secundário à corticoterapia. Recebeu alta com uso contínuo de prednisolona (2mg/kg/dia), ácido fólico (5mg) e sulfato ferroso em dose terapêutica, ranitidina e captopril se picos hipertensivos.

Dois meses após esse episódio, paciente foi novamente internada com queixa de diarreia e tosse seca. Ao exame físico: pálida (+++/4+), desidratada, pressão arterial de 80 x 50 mmHg, taquicárdica (FC: 170 bpm), afebril, chorosa e irritada. Ausculta cardíaca com bulhas hiperfonéticas, regulares, em dois tempos e sem sopros. Ausculta pulmonar sem ruídos adventícios. Abdome flácido e borda hepática palpável. Nos exames laboratoriais, Hb: 3.9 g%, Ht: 12%, leucócitos: 15.000 com 67% de neutrófilo, plaquetas: 250.000 e Proteína C reativa (PCR): 2,5. Iniciou-se ampicilina com sulbactam por 10 dias visando regredir os sinais de infecção, além de pulsoterapia com metilprednisolona por 5 dias associado a imunoglobulina humana por também 5 dias. A elevação da hemoglobina ocorreu da seguinte forma: 3.9 g%, 4.4 g%, 5.8 g%, 7.1 g%, finalizando com hematócrito 25%. Após pulsoterapia, manteve-se o tratamento com prednisolona (2mg/kg/dia). Foi orientado que paciente mantivesse o tratamento já proposto (prednisolona, ácido fólico (5 mg), sulfato ferroso, ranitidina e captopril se picos hipertensivos).

Aos nove meses de idade, lactente fora novamente internada devido a indicação para tratamento com imunoglobulina humana. Apresentava quadro de palidez, queda laboratorial (Hb: 7.5 g% e Ht: 21.5%) e reatividade de auto anticorpos, demonstrados pelo acompanhamento feito pelo hematologista. Assim, iniciou-se pulsoterapia com metilprednisolona por 3 dias. Entretanto, paciente evoluiu com piora clínica e laboratorial, sendo adotada a antibioticoterapia com amicacina e, posterior associação com oxacilina. Durante o tratamento, houve quadro gastrointestinal, febre e neutropenia, optando pela substituição dos antigos antibióticos por vancomicina e cefepime, além da utilização de concentrado de hemácias (10 mL/kg). Essa ação propiciou a estabilidade clínica.

Aos dez meses de idade, lactente retorna à internação devido a descompensação clínico-laboratorial e infecção do trato urinário (ITU). A Hb chegou a 3 g% e Ht a 9%, resultando em Acidente Vascular Encefálico (AVE) isquêmico grave. Recebeu concentrado de hemácias (10 mL/kg), imunoglobulina (1g/kg por dois dias) e pulsoterapia com metilprednisolona. Paciente evoluiu com hemiparesia esquerda, paralisia facial esquerda e

melhora da anemia. A Hb teve melhora lentamente (3 g%, 6.2 g%, 6.9 g%, 7 g%, 7.7 g%), PCR decresceu (44 – 9 – 4), urocultura positiva para *E. coli* e hemocultura negativa. Usou-se piperacilina com tazobactan, amicacina, prednisolona, ácido fólico, sulfato ferroso, antiagregante plaquetário, fisioterapia e fonoestimulação. Apresentou HAS controlada após administração de altas doses de anlodipina e captopril. Recebeu alta com o déficit neurológico, porém com controle dos níveis tensionais e adicional de ácido acetilsalicílico (100 mg/dia) para uso contínuo.

Após completar um ano, paciente foi encaminhada a novo hematologista no Hospital Santa Casa de Misericórdia (SP) para acompanhamento do caso.

DISCUSSÃO

A AHAI tem frequentemente um início agudo, mas na maioria dos casos, deve ser considerada como uma doença crônica. É uma doença rara, caracterizada por quadro multissistêmico complexo secundário à disfunção do sistema imune, sendo configurada pela destruição precoce das hemácias, apresentando, geralmente, quadro hemolítico precedido por infecções agudas ou imunização⁹.

O método habitualmente utilizado para o diagnóstico de AHAI é o teste de Coombs direto poliespecífico. O soro de Coombs contém anticorpos contra IgG humana e contra frações de complemento C3, mas apresenta pouca atividade contra IgM e IgA. Além disso, o teste apresenta baixa sensibilidade, pois é positivo apenas quando o número de moléculas de IgG por glóbulo vermelho é superior a 200¹⁰. Dessa maneira, se o teste poliespecífico for negativo, a propedêutica deve ser complementada com o soro de Coombs monoespecífico para IgG, IgM e IgA¹¹. Os anticorpos da classe IgG são os mais frequentemente responsáveis pela AHAI em crianças¹².

A AHAI primária apresenta quadro caracterizado, exclusivamente, pela destruição dos eritrócitos, não apresentando relação com uma doença de base que justifique os autoanticorpos. O objetivo principal do tratamento da mesma é manter o paciente clinicamente confortável e evitar "crises hemolíticas" por meio de intervenções médicas visando os menores efeitos secundários possíveis de curto e longo prazo. A AHAI secundária apresenta-se como manifestação de alguma doença sistêmica, estando presente, principalmente, em pacientes com doenças autoimunes e/ou inflamatórias, neoplasias, infecção por vírus/bactérias ou uso de drogas¹³.

Para o diagnóstico de AHAI secundária é essencial a coleta da história do paciente de forma minuciosa, incluindo informações sobre o início do quadro (agudo ou insidioso), infecções pregressas, transfusões recentes, exposição a drogas ou vacinação, sinais de doença autoimune e condição clínica. Assim, se faz possível a exclusão da possibilidade de se ter um quadro de anemia hemolítica induzida por droga. Tal exclusão se faz imprescindível, uma vez que o fim do contato com a droga é a medida terapêutica mais eficaz nesta situação. A necessidade de investigações adicionais deve ser determinada pela história, achados clínicos e o tipo de anticorpo¹⁴.

O tratamento da AHAI visa, principalmente, manter o paciente clinicamente confortável a fim de evitar "crises hemolíticas"

com o uso de intervenções médicas com os menores efeitos colaterais de curto e longo prazo, a fim de elevar os níveis de hemoglobina e, assim, haver melhora dos sintomas⁴. Inicialmente, pondera-se a necessidade do paciente por transfusões sanguíneas imediatas. Esta é uma decisão individual e depende da velocidade de desenvolvimento e gravidade da anemia, o tipo e a causa da anemia hemolítica, e, uma vez realizada sem os devidos cuidados, pode se tornar uma medida fatal, piorando o quadro de hemólise do paciente⁸. Apesar de ser classificada como idiopática a etiologia da AHAI da paciente em questão, há forte suspeita que esta se deu após as vacinações da primeira infância associadas a quadro viral. Contudo, uma vez que o quadro se mostra atípico e com poucos indícios laboratoriais, considera-se um caso AHAI de origem idiopática. Vale ressaltar, que nos casos de AHAI secundária, deve haver o rastreio da causa base e realizar o tratamento da mesma, seja pela suspensão de fármacos que possam estar desencadeando o processo, seja pelo tratamento de doenças linfoproliferativas ou autoimunes associadas^{4,5,6}.

Para que o tipo de tratamento seja decidido, exames devem ser feitos a fim da melhor escolha terapêutica, como: exame abdominal por tomografia computadorizada (para pesquisa de esplenomegalia, linfomas abdominais, cistos dermóides ovarianos, carcinoma de células renais), determinação quantitativa das imunoglobulinas, a busca de um anticoagulante lúpus em caso de anticorpos quentes, ou um exame da medula óssea e uma busca de imunoglobulinas clonais em caso de anticorpos frios¹⁴.

As medidas de primeira escolha para tratamento são uso de corticosteroides e/ou imunossuppressores e/ou realização de esplenectomia. Os corticosteroides constituem a primeira linha de tratamento da AHAI. A maior parte dos pacientes apresenta melhora clínica na primeira semana de tratamento. O fármaco empregado é prednisona, em que deve-se realizar monitorização em relação a glicemia de jejum, potássio, colesterol total, triglicerídios e pressão arterial, com reavaliações clínicas trimestrais e laboratoriais no mínimo 1 vez ao ano. O anticorpo monoclonal anti-CD20 rituximabe, é específico para o antígeno CD 20, expresso na superfície de linfócitos B, que pode ser utilizado no controle da produção de autoanticorpos. O rituximabe induz a depleção de células B, resultando na diminuição da produção de autoanticorpos. Pode ser utilizado de forma isolada ou com imunossupressor associado e também tem sido utilizado no tratamento de AHAI refratária a corticoterapia.

Caso haja intolerância ou surgimento de refratariedade à terapia de com corticosteroide, propõe-se a realização da esplenectomia, em que há a remoção do principal sítio de hemólise extravascular. Essa terapia pode necessitar de associação a corticoterapia posteriormente para manutenção do paciente¹². Se as tentativas propostas se mostrarem falhas e mais uma vez surgir refratariedade, marcada pela persistência de hemólise e hemoglobina abaixo de 10 g/dL na vigência do tratamento, os imunossuppressores estão indicados. A ciclofosfamida aparece como primeira escolha, mas deve-se realizar controle da função hepática, uma vez que, na presença de enzimas hepáticas elevadas, é realizada a interrupção temporária do fármaco. Outra alternativa é a ciclosporina a qual tem boa tolerabilidade e baixa toxicidade.

Após um a quatro meses de uso dos imunossupressores, se não houver alteração do quadro, deve-se modificar o imunossupressor utilizado, pela ausência de resposta^{12,13}. Em casos de pacientes que não respondem aos tratamentos propostos ou que apresentam anemia grave de rápida evolução, e com risco iminente de óbito, o recurso a ser utilizado é a imunoglobulina humana. Recomendada em situações de níveis de hemoglobina muito baixos (Hb abaixo de 7 g/dL). Além disto, seu uso está recomendado para pacientes com diversas complicações clínicas associadas e em especial, pacientes idosos.

CONCLUSÃO

A AHAI pode ter variadas etiologias, mas mesmo sem definir a qual etiologia a doença está diretamente ligada, é importante reconhecer as características da mesma, a fim de se realizar o diagnóstico de forma precoce, podendo intervir com terapias imediatas para minimizar complicações que possam advir com a patologia. No caso relatado, mesmo com toda a assistência, a paciente desenvolveu um AVE isquêmico grave, com acometimento de todo hemisfério direito, hemiplegia e paralisia facial esquerda, fato que retrata quão relevante é assistir o paciente portador de AHAI, pois esta pode se mostrar imprevisível e desencadear consequências irreparadoras. Tudo o que foi exposto serve para ilustrar a necessidade de pesquisas na área, para ter um conhecimento completo da patologia, que permita preencher muitas dúvidas que esta ainda carrega, possibilitando inovações que possam impedir que lesões ocorram e mantendo a qualidade de vida de seus portadores.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Oliveira MCLA, Oliveira BM, Murao M, Vieira ZM, Gresta LT, Viana MB. Clinical course of autoimmune hemolytic anemia : an observational study. 2006:58-62.
- Zanella A, Barcellini W, Ematologia UO, Irccs F, Granda C, Maggiore O. R eview Treatment of autoimmune hemolytic anemias. 2014;99(June). doi:10.3324/haematol.2014.114561.
- Pirofsky B. Immune haemolytic disease: the autoimmune haemolytic anaemias. Clin Haematol. 1975;4:167-80.
- How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. Klaus Lechner and Ulrich Ja"ger¹ ¹Division of Hematology and Hemostaseology, Department of Medicine I, Medical University of Vienna, Vienna, Austria
- 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;45:96-8.
- ANEMIA HEMOLÍTICA AUTO-IMUNE - Ana Caroline de Lima ALVES¹; Amanda do Nascimento e SILVA²; Eliana Claudia Perroud Morato FERREIRA²
- RODRIGUES, Roberta. Anemia hemolítica auto-imune. 2013.
- 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;41:467-71.

- Seltsam A, Shukry-Schulz S, Salama A. Vaccination-associated immune hemolytic anemia in two children. Transfusion. 2000;40:907-9.
- Braga GW, Bordin JO, Moreira Jr G, Kuroda A. Laboratory diagnosis of auto-immune hemolytic anemia: characteristics of the manual direct test of Polybrene. Rev Assoc Med Bras. 1998;44:16-20.
- Sackey K. Hemolytic anemia. Pediatr Rev. 1999;20:152-8.
- Agarwal B. Autoimmune hemolytic anemia. Indian J Pediatr. 1998;65:663-8.
- OLIVEIRA, M. C. L. A; OLIVEIRA, B.M; MURAO, M.; VIEIRA, Z.M; GRESTA, L.T. & VIANA, M.B. – Curso clínico da anemia-hemolítica auto-imune: um estudo descritivo. Jornal de Pediatria, 82 (1): 58-62, 2011.
- Lechner, K., & Jäger, U. (2010). How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. Blood, 116(11), 1831-1838.