

CENTRO UNIVERSITÁRIO DO SUL DE MINAS-UNIS/MG

BIOMEDICINA

TATIANE SIQUEIRA GONÇALVES

N. CLASS.	M616.1527
GUTTER	G 635A
ANO/EDIÇÃO	2012

**ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE: uma correlação sobre algumas
doenças predisponentes a sua manifestação**

Varginha

2012

FEPESMIG

**ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE: uma correlação sobre algumas doenças
predisponentes a sua manifestação**

Tatiane Siqueira Gonçalves*

Thiago Franco Nasser**

RESUMO

A anemia hemolítica autoimune é uma doença que pode ser ocasionada devido à presença de anticorpos quentes, frios ou de grande amplitude térmica e eventualmente se manifesta em decorrência de determinadas patologias de base preexistentes. Sua presença pode ser uma manifestação primária aos sintomas clássicos da doença de base ou uma manifestação secundária a patologia já estabelecida. A anemia desencadeada pela ação de anticorpos é uma patologia que pode acompanhar desordens hematológicas, como a leucemia linfocítica crônica, doenças autoimunes, como o lúpus eritematoso sistêmico, além de alguns quadros infecciosos. O conhecimento a respeito dos mecanismos que podem desencadear este tipo de anemia, a partir dessas doenças subjacentes, contribui para o diagnóstico da patologia de fundo e também para melhorar o prognóstico quando esta já é confirmada, podendo assim aumentar a qualidade vida ou até mesmo restabelecer a saúde de maneira eficaz. Este estudo tem como objetivo descrever determinadas doenças que podem possuir a anemia hemolítica autoimune como parte de seu curso clínico, a partir de uma revisão bibliográfica pelo método hipotético dedutivo. Essas doenças, quando possuem caráter infeccioso, podem modificar as proteínas eritrocitárias, bem como desencadear reação cruzada com o antígeno, dando origem à destruição dessas células. Outros fatores para a autoimunidade podem ser a perda da autotolerância e a produção de autoanticorpos dirigidos contra outros antígenos próprios e que passam a também reconhecer a membrana dos eritrócitos como antígeno estranho. Os anticorpos que causam anemia hemolítica autoimune, quando há uma doença de base, normalmente se dirigem aos eritrócitos a partir de fatores genéticos ou de fatores decorrentes da modificação da estrutura eritrocitária.

Palavras-chave: Anemia hemolítica autoimune. Doença autoimune.

* Aluna do Curso de Biomedicina do Centro Universitário do Sul de Minas UNIS-MG.

** Mestre em patologia experimental, professor do curso de Biomedicina do Centro Universitário do Sul de Minas UNIS-MG.

1 INTRODUÇÃO

Dentre os diversos mecanismos que podem originar a anemia hemolítica, um deles é a produção de autoanticorpos que se ligam a superfície dos eritrócitos causando hemólise (anemia hemolítica autoimune - AHAI). Isso pode ocorrer devido a algumas doenças de base preexistentes, sejam elas já detectadas ou não. Essas patologias podem de alguma maneira induzir a ligação dos anticorpos às hemácias como, por exemplo, pela reação cruzada decorrente da semelhança entre determinadas proteínas da superfície celular com antígenos externos ou também pela falha na vigilância do sistema imunológico, que tem como objetivo destruir anticorpos que possam responder ao próprio organismo. Os mecanismos desencadeadores da anemia hemolítica autoimune, quando há a presença de outras doenças subjacentes, devem ser bem estabelecidos para que possa haver o diagnóstico precoce da patologia de fundo e também para melhorar o prognóstico quando esta já é confirmada, aumentando assim a qualidade de vida ou até mesmo restabelecer a saúde do portador da anemia. Por isso, o conhecimento sobre o desenvolvimento da anemia hemolítica autoimune, bem como a correlação com outras doenças de base, possuem relevância tanto para o profissional responsável pelo diagnóstico quanto na integração do portador de uma patologia que predisponha este tipo de complicação, tendo em vista que as desordens autoimunes, de uma maneira geral, são de tratamento complicado e que normalmente exigem uma imunossupressão cuidadosa e por vezes delicada, devido ao quadro patológico já existente, justificando desta forma a escolha do tema. Este estudo tem como objetivo descrever essas doenças que possuem a manifestação da anemia hemolítica autoimune como parte de seu curso clínico a partir de uma revisão bibliográfica de textos científicos de sites, revistas e jornais da área da saúde direcionados as áreas de imunologia e hematologia com o auxílio de conceitos básicos de livros específicos para diagnósticos laboratoriais.

2 ASPECTOS GERAIS DA ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE

A anemia é caracterizada pela diminuição do valor referencial de hemoglobina quando o volume sanguíneo total permanece normal, sendo acompanhada ou não da queda dos eritrócitos. (LORENZI, 2006).

Quando há a destruição dos eritrócitos em um tempo de vida abaixo do habitual, ou seja, abaixo de 80 dias, ocorre uma hemólise aumentada caracterizando a anemia hemolítica.

Esta hemólise se dá em conjunto com o aumento dos precursores eritroblásticos na medula óssea, refletindo também no aumento de reticulócitos no sangue na tentativa de suprir a perda dos eritrócitos maduros destruídos, podendo por vezes ocorrer até mesmo à falência medular, denominada de crise aplástica da anemia hemolítica. Os sintomas associados como, por exemplo, a palidez cutaneomucosa, ocorrem quando a medula óssea não consegue mais manter a quantidade normal dos eritrócitos na circulação (LORENZI, 2006).

A anemia hemolítica autoimune é uma relevante causa das anemias mediadas por fatores externos não relacionados à estrutura dos eritrócitos. É basicamente caracterizada pela presença de anticorpos que destroem as células vermelhas. (NAOUM, 2010).

De uma forma mais ampla a autoimunidade é definida como uma resposta do sistema imune contra o que é próprio do organismo. As doenças autoimunes ocorrem devido a diversas causas correlacionadas. Fatores genéticos, agentes do meio ambiente e perturbação do sistema imune, por exemplo, quando aliados podem contribuir para o desencadeamento da ação imunológica contra o próprio. Além disso, para que aconteça é necessário que ocorra uma falha dos mecanismos responsáveis por proteger o organismo das células autoimunes. (FERREIRA; ÁVILA, 1996).

A anemia hemolítica autoimune é desencadeada, principalmente, por anticorpos IgG e/ou IgM que se ligam aos antígenos de superfície dos eritrócitos e iniciam sua destruição pelo sistema complemento e sistema retículo endotelial, ocasionando hemólise intra ou extravascular respectivamente. (GEHRS; FRIEDBERG, 2002). Algumas hipóteses para o surgimento desta doença incluem: alteração do equilíbrio entre as células T facilitadoras e supressoras, vírus ou drogas que induzem alterações dos antígenos de superfície dos eritrócitos e reação cruzada de anticorpos produzidos contra determinados antígenos e que passam a responder contra as hemácias. (OLIVEIRA et al, 2006).

O diagnóstico se baseia no achado de autoanticorpos no soro, por exemplo, pelo teste de coombs direto positivo, utilizado para a pesquisa de anticorpos incompletos ligados a superfície eritrocitária, através da utilização do soro de coombs que possui anticorpos anti-imunoglobulina. (BRAGA, 1998). Aliado ao teste positivo, a evidência de hemólise, como, por exemplo, a queda de hemoglobina e haptoglobina, aumento de bilirrubina e de DHL, além da presença de hemoglobina na urina completam o diagnóstico do quadro hemolítico. (GEHRS; FRIEDBERG, 2002).

A AHAI pode ser classificada de acordo com a temperatura em que os anticorpos atuam. Os anticorpos quentes reagem de forma mais eficiente por volta dos 37°C, ou seja, próximo a temperatura corporal, e não possuem atividade importante quando se encontram em

temperaturas baixas. Por outro lado, os anticorpos frios têm atividade ótima em torno de 0 a 4°C e perdem sua eficiência quando submetidos a temperaturas mais altas. Além disso, pode haver a associação entre os dois tipos de anticorpos. (GEHRS; FRIEDBERG, 2002).

2.1 Anemia hemolítica autoimune por anticorpos estimulados a quente

A anemia hemolítica autoimune quente é caracterizada basicamente pela atuação de anticorpos IgG contra os eritrócitos. (LORENZI, 2006). Raramente é ocasionada por IgM ou IgA. (BRASIL, 2010). A presença destes anticorpos na superfície dos eritrócitos faz com que eles sejam sequestrados e destruídos no baço pela ação macrófagos, que possuem receptores para IgG na porção Fc. (LORENZI, 2006). Devido à incapacidade desta classe de anticorpos causarem aglutinação e a hemólise ser decorrente do sistema retículo endotelial, ela é denominada extravascular. (BRASIL, 2010). Os eritrócitos que conseguem escapar desta sequestração esplênica possuem sua membrana alterada, tornando-se esferócitos na circulação. (LORENZI, 2006).

As formas de manifestação e desenvolvimento da AHAI quente variam em decorrência da quantidade e da capacidade de atuação dos anticorpos responsáveis pela anemia. (BRASIL, 2010). Entre as manifestações mais brandas da AHAI quente pode não haver sintomatologia evidente e o único achado laboratorial ser o teste de coombs direto positivo. Entretanto, a maior parte dos portadores possui as formas moderada e grave da doença, com hemoglobina entre 6 a 10mg/dl. (BRASIL, 2010). Nesses casos há os sinais clássicos de hemólise como icterícia e esplenomegalia. (LORENZI, 2006). Os sintomas são aqueles normalmente associados à anemia como palidez, dispnéia, fadiga, palpitações e cefaléia. (BRASIL, 2010).

O diagnóstico laboratorial é feito pelo achado de esferócitos e reticulocitose e também pela hiperplasia de precursores eritroblásticos na medula óssea. Além disso, há a positividade dos testes de coombs direto e indireto. (LORENZI, 2006).

Quando já estabelecido o quadro de anemia hemolítica autoimune causada por anticorpos quentes, os glicocorticóides são utilizados como a primeira linha de tratamento. Se não há a resposta esperada a terapia inicial, é indicada a esplenectomia ou a utilização de drogas citotóxicas. Este segundo plano de terapia é indicado para pessoas que necessitam de doses muito elevadas de esteróides após vários meses de tratamento. Esta restrição é feita devido aos diversos efeitos secundários a estas terapias. (GEHRS; FRIEDBERG, 2002).

A esplenectomia, nestes casos, é usada por ser o baço o principal sítio de hemólise extravascular e, além disso, com a sua remoção é retirado também um local responsável pela produção de anticorpos. Entretanto, em alguns casos, ainda se torna necessária a terapia suporte com esteróides e alguns pacientes recaem após alguns anos ou meses depois. Outro ponto importante se dá na necessidade de vacinação contra bactérias encapsuladas como pneumococcus e meningococcus após este procedimento. (GEHRS; FRIEDBERG, 2002).

Drogas citotóxicas como, por exemplo, a ciclofosfamida, são basicamente utilizadas quando não houve resposta ao tratamento com glicocorticóides e/ou esplenectomia. Este tipo de terapia pode resultar em uma supressão da medula óssea, outras malignidades secundárias, cistite hemorrágica, alopecia e esterilidade. (GEHRS; FRIEDBERG, 2002).

Normalmente a AHAI quente possui uma patologia de base desencadeadora da sua manifestação. Além disso, pode ser desencadeada pela ação de determinadas drogas, como as penicilinas e cefalosporinas, por exemplo, que se ligam a superfície dos eritrócitos e induzem a formação de autoanticorpos contra estas células. (LORENZI, 2006). Através deste mecanismo de ação pode-se incluir também o uso de psicofármacos e da metildopa que induzem a destruição eritrocitária pela ação desses anticorpos autorreativos. (SILVA; ROSELINO, 2003).

2.2 Anemia hemolítica autoimune por anticorpos estimulados a frio

A anemia hemolítica autoimune fria é subdividida em síndrome da crioaglutinina e hemoglobinúria paroxística fria. (GEHRS; FRIEDBERG, 2002).

A síndrome da crioaglutinina é decorrente da ação, em sua maioria, de anticorpos IgM que atuam em baixas temperaturas, ou seja, em torno de 0 a 4°C. Estes anticorpos de ligam aos eritrócitos presentes nas extremidades, por se tratar de um local mais frio, e, após esta ligação, há a fixação de C1 e o início da via clássica do sistema complemento. A alta temperatura da circulação central, além de facilitar a hemólise, faz com que haja a dissociação dos autoanticorpos que voltam as extremidades e iniciam um novo ciclo. A ativação da cascata do sistema complemento é responsável pela formação do complexo de ataque a membrana e, em consequência, pela hemólise intravascular. (GEHRS; FRIEDBERG, 2002).

Este tipo de anemia hemolítica, normalmente, se desenvolve de forma idiopática, entretanto, pode estar associada a doenças infecciosas ou, a exemplo da AHAI por anticorpos quentes, pode estar associada a desordens linfoproliferativas. (BRASIL, 2010). Quando o seu desenvolvimento é de origem primária, a anemia tende a se manifestar de forma mais branda,

por isso, evitar a exposição ao frio, com a suplementação de ácido fólico, torna-se a primeira linha terapêutica. Porém, em casos mais severos, a utilização de imunossupressores como clorambucil ou ciclofosfamida pode ser uma escolha benéfica para o tratamento, podendo ser aliado a plasmaferese. O tratamento com interferon α tem se mostrado eficaz e a esplenectomia se torna eficaz apenas nos casos de aglutinina fria do tipo IgG. Em casos de síndrome da aglutinina fria decorrente de outras doenças subjacentes deve ser feito o tratamento da doença de base. (GEHRS; FRIEDBERG, 2002).

A hemoglobinúria paroxística fria é uma manifestação menos frequente de AHAI que tem como principal característica a presença de anticorpos bifásicos da classe IgG, denominados anticorpos de Donath-Landsteiner. Estes fixam o complemento em temperaturas baixas e se dissociam em temperaturas mais elevadas. (GEHRS; FRIEDBERG, 2002). Normalmente se manifesta em decorrência de determinados agentes infecciosos e também pode ter manifestação idiopática. (GEHRS; FRIEDBERG, 2002).

Para a detecção deste tipo de anticorpo são obtidas duas amostras sanguíneas, sendo que, uma será incubada por 60 minutos a 37°C e a outra será inicialmente incubada por 30 minutos a 3°C e posteriormente mais 30 minutos a 37°C. Após este período o sangue é centrifugado para a pesquisa de hemoglobina no plasma. (GERTZ, 2007). O teste é positivo para a hemoglobinúria paroxística fria quando há a hemólise da segunda amostra. (GEHRS; FRIEDBERG, 2002).

O tratamento é baseado principalmente nos sintomas e em manter a pessoa aquecida. O uso de glicocorticóides e a esplenectomia não são eficazes para o tratamento, sendo que os primeiros são usados apenas em crianças em casos severos. (GEHRS; FRIEDBERG, 2002).

2.3 Tipo misto da AHAI

Esta forma de anemia hemolítica autoimune ocorre em portadores de anticorpos quentes que desenvolvem anticorpos frios concomitantemente. Pode se desenvolver de maneira secundária, como no caso do lúpus, ou sem uma patologia de base. O tratamento é similar ao da anemia hemolítica autoimune quente como imunossupressores, esteróides e esplenectomia, além do tratamento da doença de base. (GEHRS; FRIEDBERG, 2002)

3 LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

O lúpus eritematoso sistêmico é uma doença autoimune desencadeada pela presença de diversos tipos de autoanticorpos, como anti-DNA nativo, anti-Sm e antinucleossomo, sendo caracterizada por períodos agudos e de remissão. A etiologia desta doença, de caráter multissistêmico, é desconhecida, entretanto fatores ambientais e genéticos podem estar relacionados ao seu surgimento. (BORBA et al, 2008). Acomete, pela grande maioria, mulheres em idade fértil. O fato de dificilmente esta doença se manifestar na puberdade ou na menopausa sugere o papel do estrógeno em seu desenvolvimento. (FERREIRA; ÁVILA 1996).

Entre as manifestações mais comuns encontram-se artralguas, rash cutâneo e glomerulonefrite. As lesões renais, que são determinantes para o prognóstico do lúpus, são decorrentes da formação de depósitos de imunocomplexos nos glomérulos. Estes imunocomplexos, formados em consequência dos auto-anticorpos anti-DNA, ativam o complemento no local que, por sua vez, formam peptídeos quimotáticos, que irão atrair para a membrana basal dos capilares glomerulares bem como para o endotélio capilar, células inflamatórias, como os granulócitos, que liberarão enzimas proteolíticas e agentes oxidantes responsáveis pelo acometimento renal. (FERREIRA; ÁVILA, 1996).

O diagnóstico do LES é pautado na pesquisa de anticorpos e de fatores antinucleares através do teste de imunofluorescência indireta (FAN) para triagem primária. A complementação do diagnóstico se dá pela pesquisa de anticorpos específicos como o anti-DNA nativo, anti-Sm e antinucleossomo. Além disso, em casos raros em que há FAN negativo, se houver a presença de fotossensibilidade na pele, deve ser feita a pesquisa de autoanticorpos anti-Ro/SSa. (BORBA et al, 2008).

O desenvolvimento da anemia hemolítica autoimune em portadores de LES pode ser antecedido por meses ou anos de outras manifestações da doença. (VIDEBAEK, 1962 apud OLIVEIRA et al, 2006). Essa alteração hematológica pode acontecer em decorrência da produção dos autoanticorpos, característicos do lúpus. (STICHWEH, ARCE, PASCUAL, 2004; CAMPOS, 2003; MIYAKIS, 2006 apud KIM et al, 2007). A anemia é normocítica, entretanto, a reticulocitose, ou seja, a presença de megalócitos pode causar uma falsa impressão de macrocitose. (BIER et al, 1972). Além disso, a própria terapia para o seu tratamento, como, por exemplo, a ciclofosfamida, pode ser a responsável pelo desenvolvimento da AHAI. (LEHMAN, 2000 apud KIM et al, 2007).

Estudos relatam também que pessoas que desenvolvem o lúpus eritematoso sistêmico com outras desordens autoimunes, como a AHAI, possuem deficiência em duas proteínas de membrana, sendo elas CD55 e CD59, com a função de regular, ou seja, inibir a ação do sistema complemento contra o que é próprio do organismo. (ALEGRETTI, 2009). A proteína CD55 faz com que não aconteça a clivagem de C3 e C5 além de proporcionar a degradação das enzimas que já estão formadas. (LUBLIN; ATKINSON, 1989 apud ALEGRETTI, 2009). Já a proteína CD59 se liga à estrutura de formação do complexo de ataque à membrana não permitindo que haja a destruição celular pelo sistema complemento. (ALEGRETTI, 2009).

A manifestação da AHAI é considerada, pelo American College of Rheumatology, um dos critérios para o diagnóstico de LES. (HOCHBERG, 1997 apud KIM et al, 2007). Portanto, o desenvolvimento da AHAI em pacientes com sintomas sugestivos de lúpus é um sinal de alerta para que o diagnóstico seja feito de maneira correta e eficaz.

4 LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA

A leucemia linfocítica crônica (LLC) é uma doença caracterizada pelo aumento de linfócitos no sangue, medula óssea e tecido linfático, sendo esta a manifestação leucêmica mais comum em adultos. O diagnóstico é pautado na presença de 5000 linfócitos a cada microlitro de sangue, além da presença de mais de 30% de células de origem linfóide na medula óssea. (MUÑOZ; GALIACHO; LLORENTI, 2012). No esfregaço sanguíneo há uma intensa quantidade de linfócitos pequenos que, aparentemente estão em estado maduro, mas que não são funcionais. Além disso, os linfócitos leucêmicos possuem maior fragilidade quando comparada aos normais e, quando o esfregaço sanguíneo é realizado, algumas dessas células podem ser esmagadas possibilitando a visualização microscópica de sombras nucleares ou manchas de Gumprecht. (NAOUM, 2010).

A LLC possui, em seu curso clínico, manifestações de doenças autoimunes, em que os anticorpos normalmente são dirigidos contra células sanguíneas. (BORDIN, 2005). A anemia hemolítica autoimune quente é muito comum em pacientes com LLC, sendo mais frequente do que na população normal e com maior prevalência de manifestação secundária quando comparada aos portadores de lúpus eritematoso sistêmico. (ENGELFRIET; OVERBEEKE; BORNE, 1992 apud BORDIN, 2005).

O mecanismo para o desenvolvimento da anemia hemolítica autoimune em decorrência da LLC se dá pela presença de células TH que são específicas para proteínas da membrana eritrocitária. (BARKER et al, 1997 apud BORDIN, 2005). Aliado a esse fato, os

linfócitos B mutantes também funcionam como células apresentadoras de antígenos, que apresentam de forma bastante eficaz a proteína Rh dos eritrócitos a esses linfócitos TH, que são dirigidos contra ela. (HALL et al, 2005 apud BORDIN, 2005). A apresentação dos antígenos mediada pelas células B malignas se dá em decorrência do contato desses clones anômalos entrarem em contato com a superfície eritrocitária no ambiente esplênico. (HALL et al, 2005; DIEHL; KETCHUM, 1998 apud BORDIN, 2005). Normalmente os linfócitos autorreativos são eliminados por mecanismos de autotolerância, entretanto, se estes linfócitos escapam desse sistema de vigilância haverá a ativação das células TH e, conseqüentemente, o início da autoimunidade.(HALL et al, 2005; BARKER et al, 1997 apud BORDIN, 2005).

Portadores de LLC e que desenvolvem a AHAI em qualquer parte de seu curso possuem imunoglobulinas AeAb que podem ser IgM ou IgG. Entretanto, na maioria dos casos, os anticorpos envolvidos são da classe IgG.(MAURO et al, 2000).

Pacientes que possuem o diagnóstico da anemia nestes casos, em sua grande maioria, já possuem sinais clínicos evidenciando a atividade da leucemia. Além disso, há uma resposta efetiva de melhora de ambas as patologias quando o tratamento é realizado. A relação entre essas duas doenças pode ser explicada pelo fato de linfócitos B CD5+ estarem envolvidos nos dois processos. As imunoglobulinas AeAbs são produzidas pelos clones malignos dessas células. (MAURO et al, 2000).

Existem estudos que também avaliam o fator genético como uma predisposição ao desenvolvimento da AHAI em casos de LLC. Acredita-se que pessoas que possuem o alelo G na proteína CTLA-4, responsável por inibir a ativação e a resposta celular, possuem maior propensão a esta manifestação, bem como maior probabilidade de surgimento de outras desordens autoimunes. (PAVKOVIC et al, 2003 apud BORDIN, 2005).

Além disso, pessoas portadoras de LLC e AHAI possuem a expressão de dois segmentos genéticos da imunoglobulina IgVh de, são eles 51p1 e DP-50, que em associação a com a região específica de células leucêmicas, chamada CDR3, faz com que haja uma relação em que as células malignas da leucemia estejam envolvidas no processo desencadeador da destruição eritrocitária. (EFREMOV et al, 1996 apud MAURO et al, 2000).

Outro fator genético que pode estar envolvido na patogênese de processos autoimunes em portadores é relacionado uma mutação heterozigótica do gene Fas. Esta mutação faz com que haja uma falha na apoptose dos linfócitos. (MAURO et al, 2000). Com a deficiência na apoptose há uma conseqüente falha no mecanismo de autotolerância, ou seja, se os linfócitos malignos envolvidos na LLC não são eliminados de maneira correta, haverá a produção de anticorpos AeAb que serão responsáveis pela reatividade a antígenos próprios.

O tratamento realizado em portadores deste tipo de leucemia, também é fator predisponente ao desencadeamento da anemia. Isto se dá devido ao fato da intensa imunossupressão, em decorrência do tratamento, poder ocasionar a diminuição das células T supressoras bem como a perda da autotolerância. A fludabarina, medicamento utilizado para o tratamento da doença, possui um papel efetivo nesta desordem. (DIEHL; KETCHUM, 1988 apud BORDIN, 2005). A diminuição das células T faz com que as células autorreativas tenham prevalência maior do que o esperado, ou seja, deixam de ser suprimidas e, com isso, haverá maior propensão a autoimunidade. (MAURO et al, 2000). Nos casos em que há anemia em decorrência de seu uso, o tratamento suporte com a transfusão de hemácias evita maior gravidade no quadro. (BORDIN, 2005).

Estudos relatam que a sobrevida de portadores de LLC com citopenias autoimunes não é discrepante em relação àqueles que não desenvolvem este distúrbio. Entretanto, em casos em que há a falência medular aliado a autoimunidade a mortalidade é aumentada de forma significativa quando comparada aos não portadores de autoanticorpos. (KYASA, 2003 apud BORDIN, 2005).

5 SÍFILIS

A sífilis é uma doença infecciosa decorrente de uma bactéria denominada *Treponema pallidum* de caráter crônico. É uma doença de transmissão sexual e vertical, sendo raramente transmitida por objetos contaminados ou por transfusão sanguínea. (AVELLEIRA; BOTTINO, 2006).

Cerca de 95% dos casos ocorrem em consequência do contato em lesões contagiosas, como por exemplo, o cancro duro e as lesões secundárias. (AVELLEIRA; BOTTINO, 2006).

A entrada do *Treponema pallidum* no organismo acontece devido lesões decorrentes do atrito na relação sexual, em que a bactéria consegue atingir o sistema linfático no local e se dissemina, pelo sangue, para outras partes do corpo. As lesões no local acontecem em decorrência da resposta local e devido à disseminação bacteriana há a formação de imunocomplexos que podem se depositar em qualquer parte, ou seja, em qualquer órgão do corpo. (AVELLEIRA; BOTTINO, 2006). Os imunocomplexos tratam-se de antígenos e anticorpos ligados e que podem causar danos teciduais no local de depósito.

A história clínica da patologia se divide em fases primária, secundária e terciária. A fase primária possui como característica básica o cancro duro, que se desenvolve em média de três semanas após a infecção. O cancro geralmente é único e indolor sendo precedido de uma

reação ganglionar regional e depois regride de maneira espontânea, entrando a doença em fase de latência. (AVELLEIRA; BOTTINO, 2006).

Após este período, a doença entra na fase secundária em que o *Treponema pallidum* se dissemina pelo corpo e acomete a pele, com máculas eritematosas, e órgãos. Na fase terciária da doença ocorrem lesões de pele e mucosas, em que há quase uma totalidade de ausência de treponemas no sangue, além do acometimento cardiovascular e neurológico, com a possibilidade do também acometimento de ossos, músculos e fígado. (AVELLEIRA; BOTTINO, 2006).

Em casos de sífilis congênita há a transmissão para o feto por meio do sangue materno contaminado, devido ao não tratamento ou o tratamento errôneo da gestante. A transmissão acontece em maior frequência nos estágios iniciais da doença, primeira fase, pelo fato desta fase ser caracterizada por maior número de espiroquetas na circulação. Além disso, há a possibilidade de transmissão da doença durante o parto devido ao contato com as lesões maternas. A sífilis que se desenvolve até os dois primeiros anos é denominada sífilis congênita precoce e, após este período, sífilis congênita tardia. Como consequência da sífilis congênita pode ocorrer aborto, além de diversos danos ao feto ou ao recém-nato e também óbito. (AVELLEIRA; BOTTINO, 2006).

O diagnóstico da sífilis é baseado na fase evolutiva da doença, ou seja, na fase primária a pesquisa do *Treponema pallidum*. Por volta da segunda semana após a manifestação do cancro, podem ser feitas as provas sorológicas para a pesquisa de anticorpos. (AZULAY; AZULAY, 2004 apud AVELLEIRA; BOTTINO, 2006).

As provas diretas, que são utilizadas para averiguação da presença do *Treponema pallidum*, são indicadas nos estágios iniciais da doença em que há uma grande quantidade de bactérias a ser detectada. (AZULAY; AZULAY, 2004; RIVITTI, 1999 apud AVELLEIRA; BOTTINO, 2006). São exemplos de provas diretas o exame em campo escuro que verifica a presença da linfa na lesão, (PALMER et al, 2003; YOUNG, 2000 apud AVELLEIRA; BOTTINO, 2006), pesquisa de material corado pelas técnicas de Fontana-Tribondeau, Burri, Giemsa e Levaditi e também pela técnica de imunofluorescência direta, com alta especificidade e sensibilidade. (AVELLEIRA; BOTTINO, 2006).

Os testes sorológicos são divididos em testes treponêmicos, que verifica a presença de anticorpos dirigidos contra o *Treponema pallidum*, e os testes não treponêmicos, que indicam a presença de reaginas, ou seja, de anticorpos que atuam contra a cardiolipina, que faz parte da estrutura da parede celular desta bactéria. (AVELLEIRA; BOTTINO, 2006).

Os testes treponêmicos englobam o FTA-ABS, TPHA e o MHA-TP que são testes de hemaglutinação, além do ensaio imunoenzimático treponêmico (EIA), western blot, PCR e o ensaio imunocromatográfico, que se trata de um teste rápido. Já os testes não treponêmicos incluem o VDRL e o RPR. (AVELLEIRA; BOTTINO, 2006).

O tratamento é feito com o uso de penicilina benzatina e penicilina cristalina, em casos de neurosífilis. Em casos de reação a penicilina a droga de alternativa de escolha são a doxiciclina, tetraciclina e a eritromicina. (AVELLEIRA; BOTTINO, 2006). Outras drogas que podem ser utilizadas, porém com eficácia reduzida quando comparadas a penicilina são azitromicina e ceftriaxone. (SINGH; ROMANOWSKI, 1999 apud AVELLEIRA; BOTTINO, 2006).

Os anticorpos responsáveis pelo desenvolvimento da hemoglobinúria paroxística fria, ou seja, os anticorpos de Donath-Landsteiner foram primeiramente observados em portadores de sífilis secundária ou terciária, em uma reação cruzada com o *Treponema pallidum*. (GERTZ, 2007).

Neste caso, o mecanismo proposto para o desenvolvimento deste tipo de anticorpo e do mecanismo de auto-imunidade se baseia na capacidade do antígeno de mudar a proteína eritrocitária P ou, como já exposto, este antígeno possuir reação cruzada com os eritrócitos. (SANFORD; ROSEFF, 2010). A proteína P, ou globosídeo, pode sofrer mudança em decorrência da ação do antígeno e, com isso, haverá uma alteração na membrana eritrocitária, tornando-a mais imunogênica e vulnerável a ação dos anticorpos de donath-landsteiner. (HAUKENES, 1977; NORDHAGEN et al, 1984 apud SANFORD; ROSEFF, 2010).

6 INFECÇÃO POR *MYCOPLASMA PNEUMONIAE*

O *Mycoplasma pneumoniae* se trata do menor microorganismo com capacidade de se auto-replicar. (WILSON; COLLIER, 1976 apud LUZ et al, 2010). É responsável por infecções no trato respiratório superior e corresponde a segunda maior causa de pneumonia totalizando cerca de 15 a 20% dos casos. (COSTA, 2006 apud LUZ et al, 2010).

O quadro clínico desenvolvido é de difícil diagnóstico do agente causal, já que há uma discrepância entre os sintomas apresentados e a falta de achados laboratoriais. (LUZ, 2010). Esta escassez de diagnóstico se dá em decorrência do não crescimento do *M. pneumoniae* em meios que são utilizados como rotina para a cultura bacteriana. Além disso, as colônias que eventualmente crescem em meios sólidos, já que em meios líquidos não ocorre à turvação, não são visíveis a microscópio óptico por não serem coradas pelo método de gram.

(VERVLOET et al, 2010). Desta forma, os testes para a identificação ficam limitados a provas sorológicas e ao PCR (reação em cadeia da polimerase). (VERVLOET; MARGUET; CAMARGOS, 2007 apud VERVLOET et al, 2010). As provas sorológicas utilizadas englobam o teste de fixação do complemento, imunofluorescência indireta, aglutinação em partículas de látex e ELISA. (VERVLOET; MARGUET; CAMARGOS, 2007).

A anemia hemolítica auto-imune desencadeada pela infecção por *Mycoplasma pneumoniae* normalmente não possui caráter severo e se dá em decorrência da ação de crioaglutininas. Entretanto, esses anticorpos frios estão presentes em aproximadamente metade dos casos infecciosos com hemólise subclínica, além de discreta reticulocitose. (WAITES; TALKINGTON, 2004 apud LUZ et al, 2010).

As crioaglutininas, responsáveis pelo desencadeamento da destruição eritrocitária, normalmente são produzidas de sete a dez dias após o início do quadro infeccioso e podem permanecer em torno de dois a três meses. (LUZ et al, 2010). Os anticorpos responsáveis pela anemia são dirigidos contra a proteína I, localizada na superfície dos eritrócitos, e atuam em torno de 4°C. (WAITES; TALKINGTON, 2004 apud LUZ et al, 2010).

Dentre as hipóteses dos mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento deste quadro clínico acredita-se que o *Mycoplasma pneumoniae* pode alterar a estrutura da proteína I, por meio do peróxido de hidrogênio, fazendo com que esta seja reconhecida como antígeno pelos anticorpos frios. Outra tese para o desenvolvimento da hemólise gira em torno do antígeno I que, em estado de sialonato, pode atuar como receptor para este microorganismo e, em decorrência deste fato, os anticorpos acabam por reconhecer os estes eritrócitos, com os receptores modificados, como antígenos. (LUZ et al, 2010).

A pesquisa desses anticorpos frios na infecção por *Mycoplasma pneumoniae* deve ser realizada apenas quando há a suspeita clínica, sendo que esta pesquisa deve ser feita pelo teste aglutinação-dissociação. (LUZ et al, 2010). Diante da suspeita clínica e de uma titulação de crioaglutininas acima de 1:32, há evidências de um bom parâmetro indicativo a ser observado. (BAUM, 2005 apud LUZ et al, 2010).

7 MONONUCLEOSE

A mononucleose é uma doença infecciosa, normalmente de caráter benigno e autolimitado, ocasionada por um vírus que pertence à família *Herpesviridae* denominado Epstein-Barr (EBV). (FERREIRA; ÁVILA, 1996).

Trata-se de um vírus com nucleocapsídeo hexagonal envelopado e que, por esse motivo, o torna semelhante aos outros herpesvírus, quando analisados pela microscopia eletrônica. (FERREIRA; ÁVILA, 1996).

O contágio se dá através do contato com o vírus ocorre que tem sua penetração pela orofaringe com viremia subsequente. A partir daí principalmente os linfócitos B, que são células que possuem uma grande quantidade de receptores para este antígeno, são infectados, além do fígado, baço, medula óssea e os pulmões. (CARVALHO, 1999).

Os achados clínicos comumente encontrados são amidgadolaringite, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia e febre. Já os achados laboratoriais incluem linfocitose com a presença de linfócitos atípicos, presença de anticorpos anti-EBV além anticorpos heterofílos, que são do tipo IgM e que atuam contra uma grande variedade de antígenos. (CARVALHO, 1999).

O período de incubação varia de 35 a 40 dias, sendo que o período correspondente aos primeiros sintomas podem variar de 7 a 14 dias, com sintomas de fadiga, dores musculares e de cabeça, a presença de febre ocorre eventualmente, marcando o início abrupto da doença. (FERREIRA; ÁVILA, 1996).

Conhecida como “a doença do beijo”, é transmitida principalmente pela saliva e pode ser adquirida também através de objetos contaminados e má higiene. Além disso, há a hipótese de contágio pelo ar, por transfusão sanguínea e também através da placenta. (CARVALHO, 1999).

Normalmente os casos de mononucleose infecciosa evoluem de forma benigna, Entretanto, em raros casos algumas complicações podem ocorrer. Dentre elas pode-se citar alterações neurológicas, no liquor, complicações hepáticas, respiratórias, cardíacas e renais. Também pode ocorrer ruptura esplênica e alterações hematológicas. (CARVALHO, 1999).

Em alguns casos pode ocorrer a infecção crônica do vírus. Sendo caracterizada por problemas nas imunidades humoral e celular, além de linfadenopatia, esplenomegalia, diminuição das linhagens celulares, hepatite, problemas na absorção intestinal, pneumonia e inflamação ocular, conhecida como uveíte. (JONES; STRAUSS, 1987 apud FERREIRA; ÁVILA, 1996).

O diagnóstico da mononucleose é feito através de provas sorológicas como a pesquisa dos anticorpos heterofílos e de anticorpos específicos, que podem ser detectados por imunofluorescência ou por ELISA. Os anticorpos específicos também possuem sua importância na diferenciação das infecções recentes e crônicas. Além disso, a presença do vírus pode ser demonstrada através de técnicas como a reação em cadeia da polimerase (PCR) e southern blot. (FERREIRA; ÁVILA, 1996).

O hemograma revela leucocitose com o aumento de linfócitos e a presença de linfócitos atípicos, que possuem formação semelhante a dentes e, por vezes, podem assumir aspecto semelhante às células malignas de leucemia aguda. (CARVALHO, 1999).

O repouso é uma das medidas indicadas no tratamento de infecção pelo EBV. Em casos onde há o desenvolvimento de lesões hepáticas recomenda-se o tratamento administrado em casos de hepatites virais. Se houver a ruptura do baço, em alguns casos deve ser feita a esplenectomia. A traqueostomia é indicada em casos de obstrução das vias aéreas. O uso de antibióticos é indicado somente em casos de infecção bacteriana secundária. O aciclovir, medicamento antiviral, tem papel efetivo no bloqueio da produção de novos vírus. Outra medida que pode ser utilizada é o uso de Interferon alfa com o intuito de reduzir a imunossupressão decorrente da ação viral. (CARVALHO, 1999).

A anemia hemolítica autoimune é um achado de grande importância no quadro clínico infeccioso. Seu desenvolvimento está associado à ação de crioaglutinas anti-N e anti-I. O estado anêmico nos achados laboratoriais, além da macrocitose, são fatores de alerta para a presença dessas aglutininas a frio. Esses anticorpos têm a capacidade de aglutinar os eritrócitos à temperatura corporal e também em temperatura ambiente, por esse motivo, esse aglomerado pode dar a falsa impressão de se tratarem apenas de eritrócitos grandes culminando em uma contagem falsamente diminuída dessas células. Apenas nestes casos de anemia, púrpura trombocitopênica e obstrução da vias aéreas é recomendado o uso de corticosteróides. (CARVALHO, 1999).

8 DISCUSSÃO

A anemia hemolítica autoimune é desencadeada pela presença de autoanticorpos que possuem origens diversas e, com isso, mudam a característica de apresentação do quadro clínico, bem como o tratamento a ser realizado.

Doenças que possuem agentes infecciosos como causa de origem, tem normalmente crioaglutininas como desencadeadora da hemólise. O fato dessas aglutininas frias serem normalmente do tipo IgM, sugere que os anticorpos responsáveis por atuar no período crítico, ou seja, na fase aguda do processo infeccioso sejam também a causa do desenvolvimento da destruição eritrocitária.

Desordens crônicas, como é o caso da leucemia linfocítica crônica e do lúpus eritematoso sistêmico, normalmente tem como característica básica a ação de anticorpos IgG. Esses anticorpos, que são considerados tardios no curso patológico, são as aglutininas

quentes, responsáveis pela anemia nesses casos. Com isso, o caráter da doença de base possui influência direta na classe de anticorpos que irão desencadear a anemia.

Fatores genéticos estão estreitamente relacionados com o desenvolvimento da autoimunidade, como é o caso do lúpus eritematoso sistêmico, em que Alegretti, em 2009, descreve a deficiência genética das proteínas CD55 e CD59 interferindo diretamente na autorregulação da ação do sistema complemento, ou seja, elas são mecanismos eficientes para que antígenos próprios não sejam destruídos pela ação do próprio organismo. A carga genética também é um fator de destaque no desenvolvimento na autoimunidade em portadores da LLC.

Outras características importantes também possuem papel efetivo no desenvolvimento da anemia. Por exemplo, nas doenças infecciosas como na sífilis, na mononucleose e na infecção por *Mycoplasma pneumoniae*, a capacidade do antígeno em alterar as proteínas eritrocitárias de superfície, além da semelhança entre os receptores dos antígenos infecciosos e da membrana das hemácias, ou seja, a reação cruzada, desempenham um papel importante no desenvolvimento da autoimunidade, este fato foi bem elucidado por Sanford e Roseff em 2010, além de Luz, também em 2010.

Além desses fatores, o defeito na formação das células de defesa também podem desencadear o processo autoimune. Um exemplo que pode ser citado neste caso são os portadores de LLC. Bordin, em 2005, elucida que os clones malignos de linfócitos B, que em seu estado original tem a função de apresentar antígenos nocivos, passam a apresentar antígenos próprios, isso ocorre devido à perda da autotolerância, que é conferida as células saudáveis como o intuito de diferenciar o que é próprio do organismo e o que externo.

Nos casos em que a AHAI pode ser o sintoma inicial da patologia, como é o caso do LES, exames periódicos podem vir a ser um indicativo de alerta. A baixa dosagem de hemoglobina, sem que haja uma explicação evidente para a causa da anemia, deve ser investigada para que se possa afastar o diagnóstico da autoimunidade. Entretanto, em caso confirmatório da presença de autoanticorpos e exames complementares para o diagnóstico do lúpus podem ajudar a melhorar o prognóstico da doença, antes que esta cause lesões mais graves ou irreversíveis.

O medicamento administrado em algumas patologias, como na LLC, também deve ser criteriosamente administrado. O uso da fludabrina, com seus possíveis malefícios destacados por Bordin, 2005, e por Mauro em 2000, necessita de extrema cautela para que a manifestação da anemia não venha em decorrência do medicamento. Para isso, o monitoramento cauteloso

do portador e até mesmo troca de terapia são parâmetros importantes visando o bem-estar do paciente em tratamento.

9 CONCLUSÃO

A anemia hemolítica autoimune pode ser um fator agravante em doenças que já possuem um curso clínico complicado ou ser uma manifestação primária aos seus sintomas.

O diagnóstico da AHAI deve vir acompanhado sempre da pesquisa de uma doença de base como desencadeante.

Patologias, como as citadas neste estudo, que podem ter como parte de seu curso clínico a manifestação da AHAI devem ser monitoradas criteriosamente para o melhor prognóstico da doença de base.

O conhecimento a respeito dos subtipos da anemia hemolítica autoimune e da atuação exata dos seus anticorpos, pode auxiliar no diagnóstico de doenças que podem ser agravadas pela sua presença e também pode ajudar no tratamento de forma mais eficiente, contribuindo, assim, para o bem estar ou para maior conforto do portador das patologias citadas neste estudo.

AUTOIMMUNE HEMOLYTIC ANEMIA: a correlation with some predisponents disease and its manifestations

ABSTRACT

The autoimmune hemolytic anemia is a disease, that may occur due to hot and cold antibodies, or by a wide temperature range, and that eventually manifests itself due to pre-existing based pathologies. Its presence may be a primary manifestation of the classical symptoms of the base disease or a secondary manifestation of the already stablished pathology. The anemia is set by the antibodies action, it is a pathology that may accompany hematological disorders such as chronic lymphocytic leukemia, autoimmune diseades such as systemic lupus erythematosus, besides, a few infectious cases. The knowledge regarding the mechanisms that might set this type of anemia starting from underlying illnesses, contribute to the diagnosis of the base disease and also to improve the prognostic, when the latter has already been diagnosed, thus increasing the quality of life or even restablishing the patient's health effectively. This paper has as a goal to describe detemined diseases wich already

possess the autoimmune hemolytic anemia as part of its clinical course, beginning with a bibliographical review by the hypothetical deductive method. When these maladies have a infectious character, they may modify the erithrocyte proteins, as well as unlock a cross reaction with the antigen, hence destroying these cells. Other factors for the autoimmunity may be the loss of self tolerance and the production of antibodies directed towards its own antigens, and that may also recognize the erithrocytes menbrane as a strange antigen. The antibodies wich cause autoimmune hemolytic anemia, when there is a base disease, are normally driven to the erithrocytes through genetical factors or by factors that may occur by the modification of the erithrocyte structure.

Key words : Autoimmune hemolytic anemia. Autoimmune disease.

REFERÊNCIAS

ALEGRETTI, A. P. et al. O papel das proteínas reguladoras do complemento CD55/CD59 em células de sangue periférico de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v. 49, n. 3, p. 276-287, maio./jun. 2009.

AVELLEIRA, J. C. R.; BOTTINO, G. Sífilis: diagnóstico, tratamento e controle. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 81, n. 2, p 111-126, mar./abr. 2006.

BIER, O. G. et al. **Imunologia básica e aplicada**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1973. p. 337-341.

BORBA, E. F. et al. Consenso de lúpus eritematoso sistêmico. **Revista Brasileira de Reumatologia**, [S.l.], v. 48, n. 4, p. 196-207, jul./ago. 2008.

BORDIN, J. O. Anemia hemolítica auto-imune e outras manifestações imunes da leucemia linfocítica crônica. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São José do Rio Preto, v. 27, n. 4, p. 257-262, out./dez. 2005.

BRAGA, G. W. et al. Diagnóstico laboratorial da anemia hemolítica auto-imune: características do teste manual direto do Polybrene®. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 44, n. 1, p. 16-20, jan./mar. 1998.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria SAS/MS nº 708, de 17 de dezembro de 2010**. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. 20 p.

CARVALHO, L. H. F. R. Mononucleose infecciosa. **Jornal de Pediatria**, [S.l.], v. 75, supl. 1, p. 115-125. 1999.

FERREIRA, A. W; ÁVILA, S. L. M. **Diagnóstico laboratorial**: das principais doenças infecciosas e auto-imunes. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. p. 279-280

GEHRS, B. C; FRIEDBERG, R. C. Autoimmune Hemolytic Anemia. **American Journal of Hematology**, [S.l.], v. 69, p. 258-271. 2002.

GERTZ, M. A. Management of cold haemolytic syndrome. **British Journal of Haematology**, [S.l.], v.138, n.4, p. 422-429, jun. 2007.

KIM, J. K. et al. Púrpura trombocitopênica e anemia hemolítica auto-imune em pacientes internados com lúpus eritematoso sistêmico juvenil. **Revista Brasileira de Reumatologia**, [S.l.], v. 47, n. 1, p. 10-15, jan/fev. 2007.

LORENZI, T. F. **Manual de hematologia**: propedêutica e clínica. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 197; 239; 284-289.

LUZ, K. G. et al. Reação leucemóide e anemia hemolítica grave causada por *Mycoplasma pneumoniae*. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, [S.l.], v. 32, n. 1, p 83-85, mar. 2010.

MAURO, F. R. et al. Autoimmune hemolytic anemia in chronic lymphocytic leukemia: clinical, therapeutic, and prognostic features. **Blood**, [S.l.], v. 95, n. 9, p. 2786-2792, maio. 2000.

MUÑOZ, R. G; GALIACHO, V. R; LLORENTE, Luis. Immunological aspects in chronic lymphocytic leukemia (CLL) development. **Annals of Hematology**, [S.l.], v. 91, n.7, p 981-996, abr. 2012.

NAOUM, F. A. **Doenças que alteram os exames hematológicos**. São Paulo: Atheneu, 2010. p. 53-58.

OLIVEIRA, M. C. L. A. et al. Clinical course of autoimmune hemolytic anemia: an observational study. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v.82, n.1, p 58-62, jan./fev. 2006.

SANFORD, K. W; ROSEFF, S. D. Detection and significance of donath-landsteiner antibodies in a 5-year-old female presenting with hemolytic anemia. **Lab Medicine**, [S.l.], v.41, n.4, p. 209-212, abr. 2010.

SILVA, L. M; ROSELINO, A. M. F. Reações de hipersensibilidade a drogas (farmacodermia). **Revista Medicina**, v.36, p. 460-471, abr./dez. 2003.

VASCONCELOS, Y. Marcadores de prognóstico na leucemia linfocítica crônica. **Revista Brasileira de Hematologia de Hemoterapia**, São José do Rio Preto, v.27, n.4, p. 253-256, out./dez. 2005.

VERVLOET, L. A. et al. Clinical, radiographic and hematological characteristics of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 86, n. 6, p. 480-487, nov./dez. 2010.

VERVLOET, L. A; MARGUET, C; CAMARGOS, P. A. M. Infection by *Mycoplasma pneumoniae* and Its importance as an Etiological Agent in Childhood Community-Acquired Pneumonias. **The Brazilian Journal of Infectious Disease**, Salvador, v. 11, n. 5, p 507-514, outubro. 2007.