

## Anemia Hemolítica de Donath-Landsteiner

ANA ANTUNES, HENEDINA ANTUNES, TERESA GOMEZ-IGLESIAS,  
ANABELA CORREIA, REGO SAMPAIO

*Serviço de Pediatria – Hospital São Marcos*

### Resumo

A Anemia Hemolítica de Donath-Landsteiner (DLHA) é responsável por, pelo menos, 30% das Anemias Hemolíticas Auto-Imunes, na criança com idade inferior a cinco anos. Contudo, não é um diagnóstico habitual na nossa prática clínica. Contribui, para tal, em parte, o facto de ser necessário evocar esse diagnóstico, ao estudar uma anemia hemolítica, uma vez que os testes laboratoriais, usados para a confirmação desta entidade, não se fazem por rotina.

Os autores apresentam o caso clínico de uma criança do sexo masculino, de 4,5 anos de idade, que, quatro dias após um síndrome viral, iniciou palidez moderada, icterícia ligeira e urina escura. Ao exame objectivo, encontrava-se apirético, com sopro sistólico grau II/VI e com baço palpável 1 cm abaixo da grade costal esquerda.

Analiticamente, apresentava anemia hemolítica, com valor mais baixo encontrado de hemoglobina de 6.0 g/dl, reticulócitos – 13% (valor corrigido – 5.2%), Bilirrubina Total – 3.4 mg/dl, Bilirrubina Directa – 0.21 mg/dl, Desidrogenase láctica – 2696 U/L, e, hemoglobínúria; o teste de antiglobulina directa foi positivo para C3d. Foi efectuado, dada a situação clínica, Teste de Donath-Landsteiner e foi encontrado anticorpo da classe IgG, com comportamento bifásico e especificidade para o antigénio do sistema P.

Não foram instituídas outras medidas terapêuticas, para além de repouso e cuidados gerais.

Teve alta, para a Consulta Externa, ao 8.º dia, com o diagnóstico de DLHA.

Os autores consideram da maior importância o correcto diagnóstico das anemias hemolíticas na criança, com vista à exclusão da DLHA, uma vez que poderá evitar o uso desnecessário de corticoterapia, nesta patologia autolimitada e com excelente prognóstico.

**Palavras-Chave:** Anemia hemolítica, criança, anticorpo Donath-Landsteiner, hemolisinas bifásicas.

### Summary

#### Donath-Landsteiner Hemolytic Anemia

Donath-Landsteiner hemolytic anemia (DLHA) accounts for, at least, 30% of all autoimmune hemolytic anemia, in children less than five years. However, that is not an usual diagnosis. This, in part, is due to the lack of physician awareness or failure to perform the proper serologic studies, necessary for the diagnosis and not done by routine.

The authors report the case of a 4.5 year-old boy, who presented, four days after a viral syndrome, with mild pallor, jaundice and dark urine. On the examination he was afebrile, had a systolic blow (II/VI) and splenomegaly (1 cm below the thoracic frame).

The laboratory exams revealed hemolytic anemia, the lowest value of hemoglobin being 6.0 g/dl, reticulocytes – 13%, Total Bilirubin – 3.40 mg/dl, Direct Bilirubin – 0.21 mg/dl, Lactate Dehydrogenase – 2696 U/L, and, hemoglobinuria; the direct antiglobulin test for C3d was positive. Regarding the clinic situation, it was then performed the Donath-Landsteiner test. It revealed an IgG biphasic hemolysin with specificity for the P blood group antigen.

Any other therapeutics, besides rest and supportive measures, were established.

At the eighth day he had Hospital discharge with the diagnosis of DLHA.

The authors believe that it is of great importance the correct diagnosis of an hemolytic anemia in children, in order to exclude DLHA, because it will prevent the unnecessary use of corticotherapy, in this self-limited illness which prognosis is excellent.

**Key-Words:** Hemolytic anemia, child, Donath-Landsteiner antibody, biphasic hemolysin.

## Introdução

A Anemia Hemolítica de Donath-Landsteiner (DLHA), é uma forma de Anemia Hemolítica Auto-Imune (AIHA), causada por auto-anticorpos da classe IgG, que fixam complemento e que actuam como potentes hemolisinas, com comportamento bifásico. Apresentam, habitualmente, especificidade para o antigéneo do grupo sanguíneo P (anticorpos Donath-Landsteiner) <sup>(1-4)</sup>.

Embora descrita, habitualmente, juntamente com a Hemoglobínúria Paroxística *a frigore*, vários autores sugerem que seja considerada uma entidade separada, dado o seu carácter auto-limitado, sem recidivas e bom prognóstico. A exposição ao frio nem sempre se encontra associada <sup>(1-4)</sup>.

Este tipo de Anemia Hemolítica é rara nos adultos, sendo responsável por cerca de 2-5% de todos os casos de AIHA na população geral. Contudo, na população pediátrica é responsável por, pelo menos, 30% dos casos de AIHA <sup>(1, 2, 5, 6)</sup>.

Infecções agudas de etiologia, presumivelmente vírica, habitualmente, com sintomatologia respiratória, estão, geralmente, associadas <sup>(1-8)</sup>.

Clinicamente, apresenta-se por um quadro de anemia hemolítica aguda, com características de hemólise intravascular, devendo ser efectuada teste de antiglobulina directo (DAT).

Perante um quadro clínico compatível com hemólise intravascular, com DAT positivo para a fracção C3d do complemento e evidência, no esfregaço sanguíneo, de policromatofilia, esferocitose ou aderência de glóbulos rubros (RBC) e leucócitos, deve ser colocada a hipótese de se tratar de DLHA. Para a confirmação deste diagnóstico, deve ser pedido teste bifásico de Donath-Landsteiner (D-L) para a detecção de anticorpos D-L, e pesquisada a sua especificidade anti-P <sup>(1-9)</sup>.

Este tipo de AIHA é auto-limitada, com recuperação rápida e completa após alguns dias, não sendo, habitualmente, necessárias outras medidas terapêuticas para além de evitar exposição ao frio <sup>(1, 2, 6, 9)</sup>. Em alguns casos, poderá ser necessário instituir terapêutica transfusional com RBC frescos e aquecidos <sup>(2, 6)</sup>.

## Caso Clínicos

P.M.G.F., 4,5 anos, sexo masculino, natural e residente até aos 4 anos de idade na Suíça, residindo, actualmente em Terras de Bouro. Enviado ao Serviço de Urgência do Hospital de São Marcos por suspeita de Hepatite aguda. Apresentava, urina escura, palidez e icterícia das conjuntivas.

Cinco dias após a ocorrência de um síndrome viral, iniciou anorexia, náuseas, palidez, icterícia localizada às conjuntivas e urina escura. Não apresentava febre, vômitos ou alterações da cor das fezes. Negava ingestão de drogas, ou contacto com patologias infecciosas.

Ao exame objectivo, apresentava temperatura axilar de 36.5°C, TA de 100/65 mm/Hg (P75), bom estado geral, palidez cutânea moderada e icterícia ligeira das escleróticas, sopro sistólico grau II/IV, suave paraesternal esquerdo e baço palpável 1 cm abaixo da grade costal esquerda.

A urina era cor-de-chocolate. Foi efectuada análise com tira-teste, que revelou hematúria (4+).

Foi, então decidido internamento, com o diagnóstico provável de Anemia Hemolítica.

Analicamente, confirmou-se anemia hemolítica, com valor mais baixo encontrado de hemoglobina de 6.0 g/dl, reticulócitos de 13% (valor corrigido de 5.2%), esferocitose, policromatofilia e alguns esquizócitos no esfregaço sanguíneo, Bilirrubina total de 3.40 mg/dl, Bilirrubina directa de 0.21 mg/dl e Desidrogenase láctica de 2969 U/L. Apresentou, ainda 16200/μl leucócitos com 69.4% neutrófilos e Proteína C-Reactiva de 31.5 mg/l. A função renal e hepática, incluindo estudo da coagulação, foram normais. Haptoglobina e fracções do complemento (C3 e C4) foram normais, 10 8.º dia de internamento. O DAT foi positivo para C3d e o teste de antiglobulina indirecto (IAT) foi negativo.

Foi, então, pesquisada a presença de anticorpos D-L, e foi encontrado anticorpo da classe IgG, com comportamento bifásico e especificidade para o antigéneo do sistema P (Fig. 1).

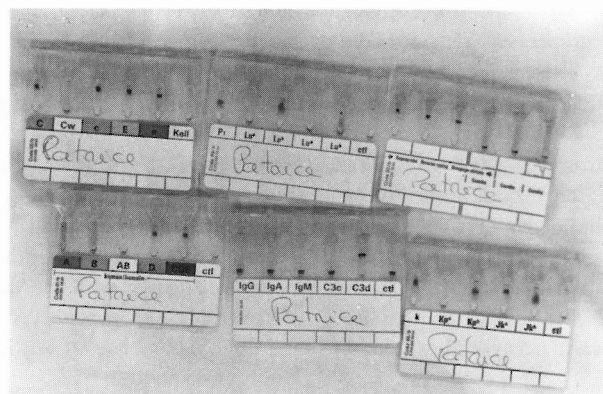


FIG. 1 – Fenotipagem dos glóbulos rubros (anti-P1 positivo) e caracterização do Teste de Antiglobulina Directa (DAT) com anti-soros mono-específicos (anti-IgG, anti-IgA, anti-IgM, anti-C3).

Após o quarto dia de internamento, houve melhora clínica e analítica. Teve alta, para a Consulta Externa, ao 8.º dia de internamento, com o diagnóstico de DLHA.

Apresentava, nessa data, hemoglobina de 8.9 g/dl e reticulócitos de 17.6% (valor corrigido de 10.5%). Houve normalização posterior dos valores hematológicos, tendo alta para o médico assistente.

### Discussão

Perante uma criança que apresenta, subitamente, anorexia, náuseas, palidez, icterícia e urina escura, a hipótese de diagnóstico, mais provável, a colocar, é de uma Hepatite. Contudo, perante uma urina cor-de-chocolate, que, ao exame com tira-teste, revela a presença de hematúria, deve ser excluída a hipótese, mais provável, de um processo de hemólise intravascular.

Com vista à orientação do diagnóstico, foram pedidos exames analíticos, de primeira linha, que revelaram: anemia normocítica e normocrômica, reticulocitose, presença de esferócitos no sangue periférico, hiperbilirrubinemia, com predomínio de bilirrubina não conjugada, elevação da desidrogenase láctica e confirmação de hemoglobinúria.

As alterações analíticas encontradas, juntamente com a clínica, eram compatíveis com processo hemolítico intravascular, pelo que foram pedidos DAT e IAT, dada a hipótese de AIHA colocada. (Foram, também, pedidas, em data posterior, haptoglobina e fracções do complemento que se revelaram normais).

A positividade do DAT para C3d, juntamente com as alterações analíticas anteriores, fizeram suspeita de DLHA.

Para a confirmação deste diagnóstico, procedeu-se à realização, cuidadosa, do teste bifásico de D-L, no qual o soro fresco do paciente é incubado com RBC, inicialmente a 4°C, e, posteriormente, aquecido a 37°C. Este teste, detecta a hemólise intravascular, mediada pelo Complemento, quando a suspensão de RBC do dados, ligados ao anticorpo do doente, é aquecido a 37°C<sup>(1, 2, 3, 6)</sup>. A especificidade do anticorpo D-L, para os antígenos do sistema P, foi averiguada utilizando um painel de células com fenótipo conhecido (Fig. 1).

Pretendeu-se, com o presente caso clínico, relembrar que, perante um quadro clínico de anemia hemolítica aguda, com características intravasculares, tem de se excluir as AIHA. Dentre estas, a DLHA, cujo diagnóstico é necessário evocar, constitui um importante grupo, apresentando uma evolução favorável e não necessitando de corticoterapia.

O valor apresentado por Gottsche *et al.*<sup>(5)</sup>, de 32,4% casos de AHDL, num total de 68 crianças com AIHA, poderá, ainda estar aquém da verdadeira incidência desta patologia<sup>(1-8)</sup>, uma vez que é uma hipótese de diagnóstico esquecida, frequentemente, e, como tal, não se proceder aos testes laboratoriais específicos, necessários à sua confirmação. Uma elaboração menos cuidada daqueles testes, poderá conduzir a falsos resultados, e, portanto, a diagnóstico errados<sup>(3)</sup>.

Deve existir diálogo entre o clínico e o laboratório, sendo aconselhável dar indicações precisas quanto à hipótese de diagnóstico colocada, com vista à sensibilização do laboratório para a realização atempada e cuidadosa dos testes necessários.

Consideramos da maior importância, o despiste desta patologia, já que se poderá impedir a utilização desnecessária de corticoterapia, tantas vezes instituída de forma empírica, numa situação que, habitualmente, apenas necessita de medidas terapêuticas sintomáticas.

### BIBLIOGRAFIA

1. Packman CH., Leddy JP. Cryopathic hemolytic syndromes. In: Bentler E, Lichtman MA, Colly BS, Kipps TJ, eds. Williams Hematology, 5th ed. New York: McGraw-Hill, 1995: 685-91.
2. Foerster J. Autoimmune hemolytic anemias. In: Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN, eds. Wintrobe's Clinical Hematology, 9th ed. London: Lea and Febiger, 1993: 1170-86.
3. Wolach B, Heddle-N, Barr RD, Zipursky A, Pai KRM, Blajchman MAN. Transient Donath-Landsteiner Haemolytic Anaemia. *Br J Haematol* 1981; 48: 425-34.
4. Judd WJ, Wilkinson SL, Issitt PD, Johnson TL, Keren DF, Steiner EA. Donath-Landsteiner hemolytic anemia due to an anti-Pr-like biphasic hemolysin. *Transfusion* 1986; 26(5): 423-5.
5. Gottsche B, Salama A, Mueller Eckhardt C. Donath-Landsteiner autoimmune hemolytic anemia in children. A study of 22 cases. *Vox-Sang* 1990; 58(4): 281-6.
6. Cucchi M, Courbon Collet B, Coupey B, Mannesier L, Mizon P, Goudemand J. Anemie hemolytique de Donath et Landsteiner. Aspects physiopathologiques, diagnostiques et therapeutiques. *Ann Pediatr Paris* 1992 Nov; 39(9): 572-7.
7. Heddle MN. Acute paroxysmal cold hemoglobinuria. *Transfus Med Rev* 1989 Jul; 3(3): 219-29.
8. Nordhagen R, Stensvold K, Winsnes A, Skyberg D, Storen A. Paroxysmal Cold Haemoglobinuria. The most frequent autoimmune hemolytic anemia in children? *Acta Paediatr Scand* 1984; 73: 258-62.
9. Lang JM. Les anémies hémolytiques auto-immunes. *Rev Prat (Paris)* 1989; 39: 23: 2099-104.

Correspondência: Ana Antunes  
Serviço de Pediatria, Hospital de S. Marcos  
4700 BRAGA