

Hemoglobinúria Paroxística a Frio. A Propósito de Um Caso Clínico

VICTOR NEVES; LUIS CATURRA; FERNANDA DUARTE; ISABEL QUINTAS

Serviço de Pediatria – Hospital de São Bernardo (Setúbal)

Resumo

Os autores apresentam o caso clínico de uma criança com episódios de hemólise intravascular grave, tendo-lhe sido diagnosticada Hemoglobinúria Paroxística a Frio baseado no Teste de Donath-Landsteiner positivo e na eritrofagocitose observada no esfregaço do sangue periférico.

Trata-se de uma situação rara, caracterizada por episódios de hemólise, muitas vezes autolimitados e desencadeados por infecções virais que antecedem ou acompanham a crise hemolítica.

Discutem-se as características clínicas, diagnósticas e terapêuticas, salientando-se a boa evolução deste caso particular.

Palavras-chave: Anemia hemolítica; hemoglobinúria; teste Donath-Landsteiner, frio.

Summary

The authors present a case of a child with episodes of severe intravascular hemolysis. The diagnosis was acute Paroxysmal Cold Hemoglobinúria, based on positive Donath-Landsteiner Test and the eritrofagocitosis observed on peripheral blood smear.

It is a rare disease characterized by episodes of hemolyses, often self-limited and precipitated by viral infections, that preceded or accompanied the crisis.

The authors also analyse some aspects of diagnosis and treatment, emphasized the good clinical evolution of this particular case.

Key-words: Hemolytic anemia; hemoglobinúria; Donath-Landsteiner test; cold.

Introdução

A anemia hemolítica de causa auto-imune (AHAI) é uma patologia pouco frequente, sendo rara em pediatria. A sua incidência é segundo alguns autores de 0,2: 100.000 no grupo etário de <20 anos ⁽¹⁾.

Fala-se de anemia hemolítica auto-imune sempre que há diminuição do tempo de semi-vida dos eritrócitos in vivo, com evidência de resposta imune (imunoglobulinas e/ou complemento) contra os eritrócitos autólogos, demonstrada habitualmente pelo teste de antiglobulina directo positivo.

Estas classificam-se segundo dois critérios:

I – Critérios clínicos (baseados na presença ou ausência de patologia de base acompanhante).

Forma Primária ou Idiopática, que corresponde conforme os autores de 20% a 80% do total de casos.

Forma Secundária, associada a infecções virais (ex. EBV, Varicela, etc.), ou bacterianas (ex. micoplasma, treponema, etc.), doenças linfoproliferativas (ex. linfomas não hodgkin), doenças reumáticas autoimunes (ex. lupus), doenças inflamatórias crónicas (ex. colite ulcerosa), ingestão de drogas.

II – Critérios Serológicos.

Formas clínicas com autoanticorpos a quente, que são aqueles que reagem com os glóbulos vermelhos (GV) à temperatura corporal (37°C), sendo habitualmente Ig G. São as formas mais frequentes.

Formas clínicas com autoanticorpos a frio, que aglutinam os GV abaixo da temperatura corporal. São geralmente Ig M.

Formas mistas ou combinadas, nas quais há a associação na mesma crise hemolítica de aglutininas a quente e a frio.

Existe ainda uma forma clínica caracterizada pela agregação aos GV de uma hemolisina, conjuntamente com o complemento, a frio, sendo este activado quando a temperatura se eleva condicionando hemólise. É um anticorpo bifásico responsável pela hemoglobinúria paroxística a frio.

Apresentamos um caso clínico de Hemoglobinúria Paroxística a Frio (H.P.F.), situação rara, que requer testes específicos sob pena de passar sem diagnóstico.

Caso Clínico

Fátima, criança de 9 anos, raça branca, natural de Setúbal e residente em Palmela. Internada a 18 de Nov. de 1993 no Hospital São Bernardo (HSB) por Dor abdominal, Palidez e Icterícia.

Antecedentes Pessoais – Gesta 6 para 6, gravidez não vigiada, parto eutócico de termo no HSB. Apgar 10/10. Tinha 3.200 gr ao nascer. Grupo Sanguíneo – A Rh+. PNV não actualizado. Desenvolvimento Psicomotor adequado à idade.

Situação social desfavorecida correspondendo a um Graffard classe V.

Internamento em Abril de 90 por anemia hemolítica aguda, na altura interpretada como défice enzimático eritrocitário, não se tendo posteriormente confirmado laboratorialmente por não comparência às consultas. Fez então três transfusões de concentrado eritrocitário (CE), tendo tido alta bem. Sem história anterior de anemia.

Internamento em Fevereiro de 91 por maus tratos e suspeita de negligência, tendo sido referenciada ao Tribunal de Menores.

Antecedentes Familiares – Pais não consanguíneos, sem história de doenças no foro hematológico. Irmãos saudáveis.

Criança aparentemente bem até dois dias antes do internamento altura em que inicia quadro caracterizado por dor abdominal difusa, intensa, contínua, sem irradiação, acompanhada por cefaleias, tonturas e mau estado geral progressivo. Não apresentava febre, diarreia ou queixas urinárias. Não havia história de ingestão de medicamentos ou alimentos oxidantes, bem como sintomas infecciosos que antecedem o quadro clínico.

No dia do internamento após lipotímia e vômitos biliares, recorre ao SU do HSB.

Do exame objectivo salientava-se: Prostração, palidez de pele e mucosas, icterícia da pele e escleróticas. T.ax.-37,5° C, FC-120 ppm, TA-90/50 mmHg. Urina cor vinho do porto. A palpação abdominal era difusamente dolorosa, sem defesa. Fígado palpável 3 cm abaixo rebordo costal na linha médioclavicular.

Exames à entrada – Hb-6,3 g/dl, Ht-22,1%, VGM-80, HGM-27pg, GB-24500/mm³ (92% N-7% L), plaq.-321000/mm³, Retic.-3,4%, ureia-75 mg/dl, creatinina-0,7 mg/dl, glicose-105 mg/dl, TGO-29 UI/ml, TGP-108 UI/ml, bil.directa-1,4 mg/dl, bil.total-5,1 mg/dl, Urina II-d-1015, hb++++, prot. +++++, raros eritrócitos, restante sedimento normal.

Perante o quadro clínico e laboratorial referido colocaram-se as seguintes hipóteses diagnósticas:

- Anemia hemolítica por défice de enzimas eritrocitárias
- Anemia hemolítica autoimune
- Hemoglobinopatia

Realizaram-se os seguintes exames para esclarecimento do diagnóstico:

- # Electroforese das hemoglobinas – Hb A2-1,6%, Hb S-2%
- # Doseamento de G6PDH-195mU/10⁹ erit.
- # Teste de antiglobulina directo – Poliespecífico (+); Anti C3d (+); Anti IgG (-)
- # Reticulócitos -10%
- # Provas de compatibilidade e pesquisa de anticorpos irregulares – Negativa
- # Esfregaço do sangue periférico – Eritrofagocitose por granulócitos
- # Teste de Donath-Landsteiner-Positivo
- # Estudo imunológico: ANA, Anti-DNA, Anti-Sm-Negativos, C3-111 mg/dl, C4-40 mg/dl, CH50-110 mg/dl.
- # Serologias para vírus: EBV-IgG(+), IgM(-), CMV-IgG(+), IgM(-), Mycopl. Pneum. <10
- # VDRL-Negativo.

Perante o quadro clínico e laboratorial chegou-se ao diagnóstico definitivo de Hemoglobinúria Paroxística a Frio.

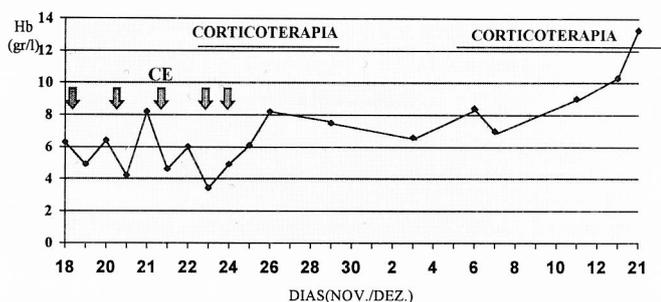
Iniciou terapêutica de suporte com transfusões de CE desleucocitado, que repete em dias consecutivos até um total de seis, por manter quadro recorrente de hemólise, caracterizado por dor abdominal, mialgias e hemoglobinúria. Não havendo melhoria clínica e laboratorial significativa inicia terapêutica com prednisolona «per os» na dose de 2mg/kg/d, ao 5º dia de internamento. Verificou-se resposta ao 4º dia de terapêutica, traduzida por aumento da hemoglobina. No 11º dia de internamento após interrupção acidental da corticoterapia durante 5 dias, surge nova crise hemolítica, que se não volta a repetir após reinício da prednisolona a qual manteve durante 5 semanas (desmame incluído).

Durante o internamento é-lhe diagnosticado Herpes genital, tendo feito terapêutica oral com Aciclovir durante 5 dias.

Teve alta clinicamente bem. Tem sido seguida na consulta de Pediatria Geral do Hospital nos últimos dois anos estando bem, sem queixas e com análises normais. Continua a ser apoiada pela comissão de menores atendendo aos antecedentes já referidos.

QUADRO I

Evolução da Hemoglobina durante o Internamento



Primeiro é importante a estabilização do doente do ponto de vista hemodinâmico, utilizando-se para isso muitas vezes suporte transfusional com CE desleucocitado aquecido, ⁽⁵⁾ mas sómente as quantidades e as vezes estritamente necessárias para retirar o doente do estado crítico, dado que as transfusões nas anemias autoimunes podem perpetuar a hemólise. Evitar a exposição ao frio.

Em segundo lugar é importante um tratamento de manutenção cujo objectivo é parar a hemólise. Aqui o uso de corticóides suscita controvérsia, dado não haver consenso ^(1, 5, 9, 10) relativamente aos benefícios desta terapêutica. No nosso caso utilizámos prednisolona na dose de 2 mg/kg/d a partir do 5º dia de internamento, com aparente sucesso, já que o aporte transfusional foi ineficaz no controlo terapêutico da hemólise até então e dado que após a interrupção involuntária dos corticóides houve agravamento clínico com nova descida da hemoglobina e após o seu reinício nova melhoria com normalização da Hb e da contagem de reticulócitos que são critérios de eficácia terapêutica. ⁽⁹⁾

A esplenectomia e o tratamento imunossupressor (ciclofosfamida ou clorambucil) ⁽¹⁾, são utilizados raramente e somente nas formas crónicas graves, quando não há resposta á corticoterapia. O seu sucesso nestes casos é no entanto de cerca de 50% segundo alguns autores. ⁽¹¹⁾

A criança dois anos após o episódio descrito tem estado clinicamente bem, não tendo novas crises hemolíticas, mantendo teste de antiglobulina directo negativo e valores de hemoglobina normais para a idade. Este facto está descrito na literatura, que refere que os episódios hemolíticos agudos são habitualmente severos podendo ser muitas vezes formas autolimitadas, ⁽⁹⁾ relacionadas com infecções virais, tendo boa evolução clínica e óptimo prognóstico, mantendo-se títulos de anticorpos de Donath Landsteiner baixos durante meses sem no entanto haver recaídas. Estão descritas formas crónicas paroxísticas, com

crises de hemólise recorrente. Entre esses episódios as crianças estão assintomáticas e com teste de antiglobulina directo negativo.

BIBLIOGRAFIA

1. Alan D. Schreiber et Frances M. Grill-Autoimmune Hemolytic Anemia In: Nathan Olki, ed. Hematology of Infancy and Childhood. USA: WB Saunders company, 1987: 413-42.
2. Packman C., Leddy J., Cryopathic Hemolytic Syndromes In: William Williams and Marshall Lichtman ed. Hematology. USA: MC Graw Hill Publishing company, 1991: 675-80.
3. Kannagi R., Zenith K., Carbohydrate auto-antigens in Autoimmune Hemolytic Anemia, 1991; 32(6): 599-605.
4. Gottsche B., Salama A., Mueller C., Donath Autoimmune Hemolytic Anemia in Children. A study of 22 cases. Vox. Sang., 1990; 58(4): 281-6.
5. Cucci M., Courbon Collet B. et al. Donath - landsteiner Hemolytic Anemia. Physiopathological, diagnostic, and therapeutic aspects. Ann. Pediatr. Paris, 1992; 39(9): 572-7.
6. Heddle NM. Acute Paroxysmal cold Hemoglobinúria. Transfus. Med. Rev., 1989; 3(3): 219-29.
7. Cooper R. A., Bunn F. Hemolytic Anemias, In: Principles of Internal Medicine. New York: MC Graw-Hill company, 1987: 1506-10.
8. Wolach B., Heddle N., Barr D. et al., Transient Donath-Landsteiner Hemolytic Anemia. Br. J. Haematol, 1981; 48: 425.
9. Leverger G., Bancillon A., Schaison G., Treatment of Autoimmune hemolytic Anemias in Children. Ann Pediatr. Paris, 1989; 36(8): 519-23.
10. Esaguy A. e Pereira F. Anemias Hemolíticas Autoimunes. Rev. Port. Pediatr., 1992; 23: 205-7.
11. Serrano J., Autoimmune Hemolytic Anemia Review of 200 cases studied in a period of 20 years (1970-1989). Sangue Barc., 1992; 37(4): 265-74.

Correspondência: Victor Hugo da Silva Neves
Rua Oliveira Martins, n.º 8 - 3.º Esq.
2810 Feijó
Telefone: 259 33 17

Agradecimento: Às Dr.ª T. Chambert e M.ª J. Rodrigues do Centro Regional de Sangue de Lisboa pela ajuda prestada no diagnóstico deste caso clínico.