

Tratamento da anemia hemolítica auto-imune

Therapy of autoimmune hemolytic anemia

Rodolfo Delfini Cançado*, Dante Mário Langhi Jr **, Carlos Sérgio Chiattonne***

Resumo

O tratamento apropriado da anemia hemolítica auto-imune (AHAI) depende do diagnóstico correto e da classificação deste grupo de distúrbios hemolíticos.

O diagnóstico da AHAI requer tanto a evidência sorológica do auto-anticorpo quanto a evidência clínica e laboratorial de hemólise. AHAI pode ser classificada baseando-se na temperatura de reatividade do auto-anticorpo contra os glóbulos vermelhos e também na etiologia, isto é, idiopática ou secundária. Desta forma, AHAI deve ser considerada no diagnóstico diferencial das anemias hemolíticas, especialmente se o paciente apresentar concomitantemente distúrbio linfoproliferativo, doença auto-imune ou infecção.

Quando é clinicamente indicado, o tratamento da AHAI pode incluir glicocorticóides, esplenectomia, agentes imunossupressores e transfusão de glóbulos vermelhos.

Esta revisão discute a apresentação clínica, a avaliação laboratorial e enfatiza as principais opções terapêuticas da AHAI.

Descritores: Anemia hemolítica auto-imune, Auto-anticorpos, Eritrócitos

Abstract

The appropriate therapy of autoimmune hemolytic anemia (AIHA) depends on the correct diagnosis and classification of this group of hemolytic disorders.

AIHA diagnosis requires serologic evidence of an autoantibody as well clinical and laboratory evidence of hemolysis. AIHA can be classified according to the temperature of reactivity of the red blood cell autoantibody and the etiology, i.e., idiopathic or secondary. Therefore, AIHA must be taken into consideration while making differential diagnosis of hemolytic anemias, especially in the case of concomitant lymphoproliferative disorder, autoimmune disease or infection.

When it is clinically indicated, the treatment of AIHA might include glucocorticoids, splenectomy, immunosuppressive agents and red blood cells transfusion.

This review discusses the clinical presentation, laboratory evaluation, and highlights the main treatment options of AIHA.

Key words: Anemia, hemolytic, autoimmune; Autoantibodies; Erythrocytes

Introdução

Anemia Hemolítica Auto-Imune (AHAI) caracteriza-se pela destruição precoce das hemácias, devido à fixação de imunoglobulinas ou complemento na superfície da membrana das hemácias. Seu diagnóstico baseia-se na identificação sorológica da presença do(s) auto-anticorpo(s) e na evidência clínica e/ou laboratorial de hemólise.

Os pacientes apresentam, na maioria dos casos, reações sorológicas positivas (teste de coombs positivo), porém sem nenhuma repercussão clínica de AHAI. Isto ocorre devido ao aumento da eritropoese capaz de compensar a menor sobrevivência das hemácias. O paciente pode apresentar sinais clínicos e laboratoriais de hemólise (icterícia, esplenomegalia, reticulocitose, esferócitos, policromasia), sem desenvolver anemia. Nesses casos, denominados hemólise com-

*Professor Assistente de Hematologia da Disciplina de Hematologia e Oncologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, Brasil.

**Professor Assistente de Hematologia da Disciplina de Hematologia e Oncologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, Brasil.

*** Chefe da Disciplina de Hematologia e Oncologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, Brasil.

Trabalho realizado na Disciplina de Hematologia e Oncologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, Brasil.

Correspondência: Rodolfo Delfini Cançado. Hemocentro da Santa Casa de São Paulo. R. Marquês de Itu, 579 - 2º andar. São Paulo/SP - Brasil - CEP 01223-001

E-mail: rdcan@uol.com.br

pensada, recomenda-se aos pacientes reposição de ácido fólico (5mg/dia) e acompanhamento clínico e laboratorial sem necessidade de tratamento clínico específico⁽¹⁾.

Quando há necessidade, o tratamento da AHAI tem como objetivos: reduzir a produção de anticorpos, diminuir a quantidade de anticorpos viáveis e diminuir ou cessar a hemólise mediada por auto-anticorpos ou complemento⁽²⁾.

A eficácia do tratamento depende, basicamente, do tipo de auto-anticorpo (IgG, IgM, IgG e IgM, IgA) e da causa (primária/idiopática ou secundária). Em geral, as AHAI por Ig M e de causa secundária respondem pior ao tratamento quando comparado às AHAI por Ig G e de causa primária.

Do ponto de vista clínico, a história e o exame físico podem auxiliar no diagnóstico diferencial entre AHAI primária e secundária. É importante salientar que, freqüentemente, o quadro laboratorial de AHAI pode preceder semanas ou meses o diagnóstico de uma outra doença associada. Assim, o indivíduo com diagnóstico de AHAI idiopática deve ser reavaliado periodicamente com o objetivo de detectar possível doença subjacente^(3,4,5).

AHAI por auto-anticorpos a quente

AHAI a quente corresponde a 60%-70% das AHAI e é causada por auto-anticorpos eritrocitários da classe IgG. Cerca de 98% dos casos são da subclasse IgG1, de natureza policlonal, e reagem contra antígenos do sistema Rh⁽¹⁾.

A indicação de tratamento específico depende da intensidade do quadro hemolítico. Quando há indicação, além da suplementação de ácido fólico, o tratamento inicial consiste do uso de corticosteróides, preferencialmente prednisona, com o objetivo de suprimir a produção de auto-anticorpos IgG. A prednisona parece ter efeito específico nos linfócitos T, diminuindo sua ação sobre os linfócitos B e estimulando a apoptose. Outro mecanismo de ação dos glicocorticóides é alterar a membrana do macrófago diminuindo sua atividade fagocítica. Outras drogas quimioterápicas citotóxicas, como ciclofosfamida e azatioprina, bem como ciclosporina A, também atuam regulando a expressão das células T, e promovendo a diminuição da produção dos auto-anticorpos⁽²⁾.

A dose de prednisona preconizada é de 1 mg/Kg/dia, com a qual obtém-se remissão completa ou parcial em cerca de 60% a 70% dos casos. Geralmente, os pacientes apresentam alguma melhora na primeira semana, e cerca de 70% a 80% melhoram em 3 semanas. Essa dose deve ser mantida por pelo menos 2 a 4 semanas, período suficiente para se observar redução da hemólise, normalização da hemoglobina e negati-

vação do teste de coombs direto. Nesse momento, recomenda-se iniciar a redução do corticosteróide, que deverá ser feita gradualmente num período de 30 a 90 dias até a suspensão completa da droga^(2,5).

Entretanto, apenas 15% a 20% dos pacientes apresentam resposta completa e duradoura após a retirada do corticosteróide. Nas recidivas, pode-se empregar o mesmo esquema e procurar ajustar a dose do medicamento a fim de manter valores de hemoglobina acima de 10 g/dl^(2,4).

Nos casos de resposta insatisfatória, com recaída precoce ou dependente de doses elevadas de corticóide (superior a 40 ou 60 mg/dia) por tempo prolongado, e nos casos em que houver contra-indicação ao corticosteróide (Cushing iatrogênico, psicose, úlcera péptica, hipertensão arterial de difícil controle, diabetes e glaucoma), indica-se esplenectomia ou administração de drogas citotóxicas^(2,4,5).

Esplenectomia é usualmente o segundo passo no tratamento dos pacientes que não respondem ao corticosteróide. A destruição eritrocitária é mediada por células do sistema mononuclear fagocitário, particularmente monócitos e macrófagos esplênicos que possuem receptores para a fração Fc das imunoglobulinas. Desta forma, a retirada do baço promove a remoção do principal sítio primário de hemólise extravascular, além de diminuir a produção de anticorpos. Devido ao maior risco de infecção por bactérias encapsuladas, os pacientes esplenectomizados devem ser vacinados contra o pneumococo e o meningococo, preferencialmente antes da esplenectomia^(1,4,5).

Não é possível precisar antecipadamente quais são os pacientes que terão melhor resposta à remoção do baço. Os pacientes com captação esplênica aumentada de hemácias marcadas com radioisótopos, provavelmente são aqueles que responderão melhor à esplenectomia.

Aproximadamente 60% a 70% dos pacientes obtêm resposta completa ou parcial à esplenectomia, embora elevada porcentagem necessitam de tratamento de manutenção, geralmente com doses baixas de corticosteróide. Alguns pacientes recaem meses ou anos após a esplenectomia⁽⁵⁾. Estudo de Akpek et al (1999)⁶, comparando a resposta à esplenectomia entre pacientes com AHAI primária e secundária, mostrou que a resposta é próxima de 100% nos pacientes com AHAI primária, enquanto que nos pacientes com AHAI secundária essa resposta é de apenas 50% a 55%^(2,5).

Pacientes que recaem após esplenectomia ou que não apresentam condições clínicas para a realização desse procedimento cirúrgico, são candidatos ao uso de drogas imunossupressoras como: ciclofosfamida (60 mg/m²/dia) ou azatioprina (80 mg/m²/dia) por, pelo menos, três a seis meses. Comumente, associa-se

prednisona até a obtenção da redução da hemólise, para então proceder sua retirada e estabelecer a dose mínima necessária da droga citotóxica. Estudos mostram que a taxa de resposta desse grupo de pacientes é de aproximadamente 40% a 60%^(2,5).

Nos casos de hemólise fulminante, plasmáfereze terapêutica pode ser indicada como tratamento coadjuvante, até que a ação farmacológica do corticosteroide ou da droga citotóxica seja alcançada.

Via de regra, deve-se evitar transfusão de hemácias em pacientes com AHAI uma vez que os auto-anticorpos também destruirão as hemácias transfundidas, tornando muito difícil o encontro de unidades de concentrado de hemácias compatíveis.

Deste modo, este procedimento deve ser limitado apenas às situações extremas, nas quais o risco de evento isquêmico cardíaco ou cerebral, ou mesmo de óbito do paciente, supera os riscos relacionados à transfusão. Nestes casos, preconiza-se pulsoterapia com metilprednisolona associada à transfusão de hemácias^(2,5,7).

Outras drogas podem ser utilizadas no tratamento de pacientes refratários ao corticosteroide como: danazol, ciclofosfamida em dose alta e, mais recentemente, ciclosporina A e anticorpo monoclonal anti-CD 20 (rituximab)^(2,5,8,9,10). A Figura 1 mostra o algoritmo para o tratamento da anemia hemolítica auto-imune por auto-anticorpos a quente⁽²⁾.

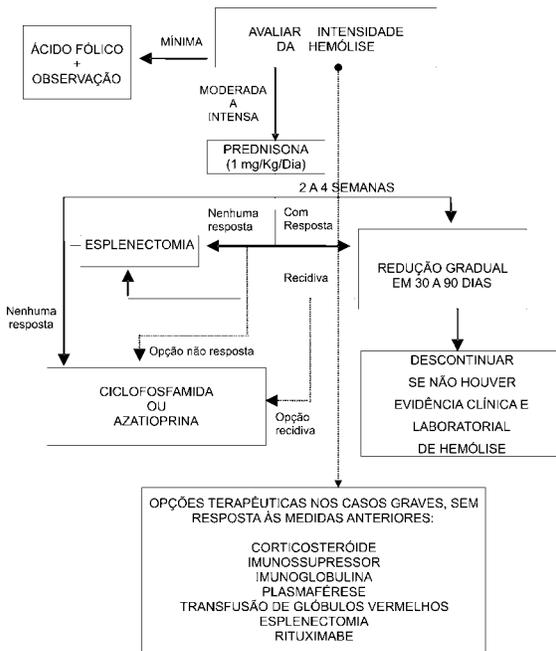


Figura 1 - Algoritmo para o tratamento da AHAI por auto-anticorpos a quente (modificado de Rose et al, 1997)

AHAI por auto-anticorpos a frio

AHAI a frio corresponde a 20%-30% das AHAI e é causada por auto-anticorpos eritrocitários da classe IgM. Esses anticorpos normalmente reagem melhor em temperaturas mais baixas (0 a 4° Celsius), ligam-se às hemácias na regiões corpóreas mais frias e fixam complemento. Quando retornam às áreas centrais mais aquecidas do organismo, os anticorpos se desligam deixando frações do complemento na superfície das hemácias, que são removidas predominantemente por células fagocitárias no fígado e, raramente, no baço. Assim, a presença de esplenomegalia é menos freqüente nesses pacientes que nos pacientes com AHAI a quente^(1,5).

Geralmente os pacientes com AHAI a frio não apresentam resposta satisfatória ao tratamento com corticosteroídes e à esplenectomia, uma vez que a hemólise ocorre predominantemente no fígado, são resistentes também à drogas imunossupressoras e ao uso de imunoglobulina endovenosa, embora essas opções possam prevenir a diminuição da hemoglobina a valores que coloquem em risco a vida do paciente^(2,5).

Quando a hemólise está relacionada à infecção viral ou à infecção pelo mycoplasma, observa-se resolução espontânea do quadro hemolítico com a melhora da infecção e, geralmente, não há necessidade de tratamento. Mais freqüentemente, AHAI a frio é devido à proliferação clonal de linfócitos secundária à presença de doença neoplásica ou como manifestação ou fenômeno paraneoplásico. Nesses casos, o diagnóstico e o tratamento quimioterápico da doença de base são fundamentais para a resolução do quadro hemolítico, que torna-se um parâmetro laboratorial importante do controle e, principalmente, da recidiva da doença⁽⁵⁾.

Uma vez que os auto-anticorpos da classe Ig M se distribuem predominantemente no espaço intravascular, os pacientes com AHAI a frio são candidatos potenciais ao tratamento com plasmáfereze. Embora o benefício clínico deste procedimento seja transitório e não proporcione respostas duradouras, é de grande valor no preparo de pacientes para cirurgia^(1,5).

Os pacientes que se mantêm clinicamente estáveis, medidas de proteção ao frio e reposição de ácido fólico podem se constituir na principal forma de tratamento. Nos casos de hemólise grave, imunossupressão com clorambucil ou ciclofosfamida pode ser de grande benefício, assim como a administração de interferon alfa, que, em alguns casos, tem se mostrado muito eficaz em reduzir o grau de hemólise^(2,5,11).

Nos casos de AHAI a frio secundária à doença linfoproliferativa, tratamento com agentes quimioterápicos e, mais recentemente, com anticorpo mono-

clonal anti-CD20, tem mostrado resultados satisfatórios^(5,9,10).

Nos casos extremos pode ser necessário transfusão de hemácias, que deverá sempre ser precedida da administração de corticosteróides, preferencialmente pulsoterapia com metilprednisolona, e/ou da infusão de imunoglobulina endovenosa^(5,7).

Os auto-anticorpos IgM são dirigidos contra o antígeno I presente nas hemácias e, freqüentemente, esses pacientes necessitam de transfusão de hemácias. A tipagem ABO e as provas pré-transfusionais são alteradas pela pan-reatividade dos auto-anticorpos, e os hemocomponentes devem ser aquecidos antes do início das transfusões. O aquecimento das extremidades dos pacientes pode também reduzir o risco de hemólise durante as transfusões.

Se houver indicação clínica de transfusão, preconiza-se: 1) transfundir hemácias "menos incompatíveis" possível *in vitro*; 2) empregar hemácias lavadas, para remoção de proteínas séricas e complemento; 3) transfundir lentamente pequenas quantidades (100 ml) em intervalos curtos; 4) acompanhar atentamente o paciente durante o ato transfusional devido ao risco de agravamento da hemólise e do aparecimento de sinais compatíveis com coagulação intravascular disseminada. Essas medidas visam minimizar os riscos de reações agudas e de aloimunização eritrocitária secundária^(1,2,3,5,7).

AHAI por Ig A

Auto-anticorpos a quente do tipo Ig A raramente causam AHAI. A produção deste tipo de imunoglobulina depende dos linfócitos T e, desta forma, os pacientes se beneficiam com o uso de corticosteróides. Como predomina a hemólise extravascular, a esplenectomia pode ser útil nesses casos^(2,5).

AHAI por IgG e Ig M

AHAI por auto-anticorpos a quente e a frio (AHAI mista) ocorre em cerca de 5% dos casos. Quando os auto-anticorpos Ig M apresentam grande amplitude térmica e reagem intensamente em temperaturas mais elevadas (acima de 37° Celsius), o quadro hemolítico tende a ser mais grave^(4,5).

AHAI induzida por droga

Inúmeras drogas podem induzir a formação de anticorpos dirigidos contra só ou contra antígenos eritrocitários e, conseqüentemente, causar AHAI. Os principais mecanismos etiopatogênicos são: (1) Adsorção da droga: a droga (exemplo, penicilina), que funciona como hapteno, liga-se fortemente às protei-

nas da membrana eritrocitária, resultando na síntese de anticorpos dirigidos contra a droga ligada às hemácias; (2) Adsorção de imunocomplexos: os anticorpos reagem com a droga (quinidina, fenacetina, cefalosporinas de terceira geração) para formar imunocomplexos que são adsorvidos por receptores específicos das hemácias e podem ativar o sistema do complemento e desencadear hemólise intravascular; (3) Indução de auto-imunidade: drogas (alfa-metildopa, procainamida) que podem induzir à formação de auto-anticorpos que reagem com antígenos eritrocitários, em geral, relacionados ao grupo sanguíneo Rh^(1,4,5).

Quando a droga corresponde ao principal componente do antígeno, na maioria das vezes, a suspensão da mesma é usualmente suficiente para assegurar o término da hemólise. Quando o anticorpo tem atividade sobre outras glicoproteínas ou antígenos eritrocitários, o processo é auto-limitado e requer cerca de 2 a 12 semanas para a resolução completa do quadro hemolítico após a suspensão da droga⁽²⁾.

Dos casos de AHAI induzida por droga, somente 0,5% a 1% desenvolvem anemia hemolítica que, na grande maioria dos casos, desaparece com a retirada da droga. Alguns pacientes permanecem com teste de coombs direto positivo durante alguns dias após a interrupção do medicamento.

Têm sido relatado casos de AHAI, geralmente quadros graves, secundário ao uso de drogas que interferem no sistema imunológico, como por exemplo, fludarabina, pentostatina, tacrolimus e interferon alfa (2,5).

Referências Bibliográficas

1. Bordin JO. Anemias hemolíticas imunes. In: Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. Hematologia: fundamentos e prática. São Paulo: Atheneu; 2001. p. 329-37.
2. Rose W, Bussel J, Ortel T. Challenges in managing autoimmune disease. In: McArthur JR, Schechter GP, Platt OS, editors. Hematology. Washington (DC): American Society of Hematology; 1997. p. 92-4. [The American Society of Hematology Program Book]
3. Petz LD, Garratty G. Management of autoimmune hemolytic anemias. In: Petz LD, Garratty G, editors. Acquired immune hemolytic anemias. New York: Churchill Livingstone; 1980. p.392-440.
4. Schwartz RS, Berkman EM, Silberstein LE. Autoimmune hemolytic anemias. In: Hoffman RH, Benz EJ Jr, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein, LE, editors. Hematology: basic principles and practice. 3rd ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2000. p.611-30.
5. Gerhrs BC, Friedberg RC. Autoimmune hemolytic anemia. [Review] Am J Hematol 2002; 69:258-271.
6. Akpek G, McAneny D, Weintraub L- Comparative response to splenectomy in Coombs-positive auto immune hemolytic anemia with or without associated disease. Am J Hematol 1999; 61:98-102.
7. Garratty G, Petz LD. Approaches to selecting blood for

- transfusion to patients with autoimmune hemolytic anemia. *Transfusion* 2002; 42:1390-2.
8. Moyo VM, Smith D, Brodsky I, Crilley P, Jones RJ, Brodsky RA. High-dose cyclophosphamide for refractory autoimmune hemolytic anemia. *Blood* 2002; 100:704-6.
 9. Morselli M, Luppi, M, Potenza L, Facchini L, Tonelli S, Dini D, et al. Mixed warm and cold autoimmune hemolytic anemia: complete recovery after 2 courses of rituximab treatment. *Blood* 2002; 99:3478-9.
 10. Zecca M, De Stefano P, Nobili B, Locatelli, F.- Anti-CD20 monoclonal antibody for the treatment of severe, immune-mediated, pure red cell aplasia and hemolytic anemia. *Blood* 2001; 97:3995-7.
 11. Sansonno D, Lauletta G, Tucci FA, Boiocchi M, Dammacco F. Monoclonal antibody treatment of mixed cryoglobulinemia resistant to interferon α with an anti-CD20. *Blood* 2003; 101:3818-26.

Data de Recebimento: 11/03/2005

Data de Aprovação: 11/07/2005