

Anemia hemolítica por hemaglutininas a frio como manifestação inicial de linfoma

Cold haemolytic anaemia, first manifestation of lymphoma

Lília Andrade*, Paula Pimenta**, Celene Sargento***, Adriana Teixeira****, Borges Alexandrino*****, Políbio Serra e Silva*****

Resumo

Os autores descrevem o caso clínico de uma doente que é enviada ao serviço de urgência por adenopatias cervicais detectadas em consulta de controlo, após exérese de carcinoma basocelular nasogeniano. Um hemograma com valores incompatíveis com a clínica chamou a atenção para este caso. Os verdadeiros valores só foram possíveis de obter após aquecimento do tubo, levando-nos a suspeitar da existência de aglutininas a frio, mais tarde enquadradas num conceito de linfoma.

Palavras chave: anemia hemolítica, aglutininas a frio, linfoma B

Abstract

The authors describe a patient's case with cervical adenopathies, discovered after a nasal basocelular carcinoma excision. A clearly false hemogram results called attention on this situation. The true values of the patient hemogram was only possible after the tube's warming-up, leading us to suspected the existence of an auto-immune cold hemolytic anemia, later on understood in a B cell lymphoma context.

Key words: haemolytical anemia, cold agglutinin disease, low malignity B cell lymphoma

Introdução

As aglutininas a frio foram descritas pela primeira vez por Landsteiner, em 1903. A sua relação com a diminuição do fluxo capilar periférico e com a lesão dos glóbulos vermelhos (GV) foi estabelecida respectivamente nos anos 20 e nos anos 80.

A doença por aglutininas a frio denomina uma minoria de situações com anemia hemolítica auto-imune (AHAI) por fixação do auto-anticorpo (Ac) – geralmente IgM – aos GV, aglutinando-os a temperaturas inferiores a 37°C. A sua capacidade de hemólise depende da possibilidade de estes Ac activarem e se ligarem a componentes do complemento à superfície doas GV, à temperatura das extremidades. É relativamente rara, menos frequente que a AHAI por Ac quentes, sendo responsável apenas por 10-20% de todas as anemias hemolíticas.

Em geral, estas aglutininas são incapazes de aglutinar GV a temperaturas superiores a 30°C. A temperatura mais elevada a que ainda aglutinam é denominada a sua amplitude térmica. Embora a aglutinação *in vitro* seja máxima de 0°C a 5°C, a fixação do complemento verifica-se entre os 20°C e os 25°C.

As anemias hemolíticas auto-imunes podem ser por:

1. anticorpos quentes

(i) idiopática; (ii) associada a doenças auto-imunes, linfoproliferativas, neoplasias sólidas, medicamentos e infecções.

2. anticorpos frios

(a) síndromes por aglutininas a frio

(i) idiopática (doenças de aglutininas a frio), (ii) associada a infecções e a doenças linfoproliferativas

(b) hemoglobulinúria paroxística nocturna

Se aguda, é auto-limitada e secundária a infecções por *Mycoplasma pneumoniae* (convalescença), a mononucleose infecciosa (3 primeiras semanas), etc, atingindo sobretudo adolescentes e jovens.

Acima dos 50 anos surge muitas vezes associada ou como forma de apresentação de uma macroglobulinemia de Waldenstrom ou de um linfoma de células B. Além da anemia hemolítica, estes doentes podem apresentar acrocianose, hemoglobinúria episódica, ulcerações cutâneas e outros fenómenos vaso-oclusivos periféricos, iniciados ou intensificados com a exposição ao frio.

Caso clínico

A. A., sexo feminino, 78 anos de idade, raça branca, natural e residente em Coimbra, é enviada, em Setembro de 1991, da consulta de Dermatologia ao Serviço de Urgência, por adenopatias cervicais detectadas em consulta de *follow-up*, um mês após excisão de carcinoma basocelular nasogeniano. A doente referia astenia, anorexia, emagrecimento de 5 kg em quatro meses, prurido, cianose, arrefecimento e parestesias das extremidades, com a exposição ao frio. Negava outros sintomas, nomeadamente febre e suores nocturnos. Não tinha hábitos tabágicos, alcoólicos ou

*Assistente Hospitalar Eventual de Pneumologia
 **Assistente Hospitalar de Medicina Interna
 ***Farmacêutica, Técnica Superior de Saúde e Assistente Principal de Imuno-Hemoterapia
 ****Assistente Hospitalar de Hematologia
 *****Assistente Hospitalar Graduado de Medicina Interna
 *****Director do Serviço de Medicina II
 Hospitais da Universidade de Coimbra
 Recebido para publicação a 28.1.98

medicamentosos. Dos antecedentes pessoais salientava litíase renal, infecções urinárias de repetição e angina de peito. Os antecedentes familiares eram irrelevantes.

Ao exame físico apresentava três adenopatias cervicais bilaterais, móveis, indolores, de consistência duro-elástica, com cerca de 1,5 cm de maior diâmetro. A palpação abdominal profunda despertava dor nos quadrantes inferiores. Não se detectava hepatoesplenomegalia ou outras massas.

Dos exames complementares de diagnóstico sobressaía o hemograma: GV 0,74 T/L, Hb 10,5 g/dl, Htc 11,7%, VGM 115, GB 3,9 G/L, com informação do laboratório da existência de GV aglutinados e de que a sua realização só tinha sido possível após aquecimento. A velocidade de sedimentação era de 2 mm à 1.^a hora e a LDH de 526 U/L. Visualizava-se na telerradiografia do tórax ligeiro aumento do índice cardiotorácico sem alongamento do mediastino. O ECG não mostrava alterações significativas. A ecografia abdominal não revelou adenopatias ou visceromegalias.

Face a estes resultados é encaminhada para a consulta externa de Medicina II para esclarecimento diagnóstico.

O hemograma realizado imediatamente após a colheita do sangue mostrou os seguintes valores: GV 3.46 T/L, Hb 11,1 g/dl, Htc 32,1%, GB 3,7 G/L (neutrófilos 60%, linfócitos 32%, monócitos 8%) e plaquetas 187 G/L. Eram normais as provas de coagulação, o estudo da cinética do ferro, a proteína c reactiva, o proteinograma electroforético, sumária de urinas, os doseamentos da vitamina B12 e do ácido fólico. Foram negativas as serologias para *Mycoplasma*, EBV, sífilis, toxoplasmose e brucelose, bem como o teste de Coombs, a pesquisa de anticorpos antinucleares e de crioglobulinas. Detectaram-se imunocomplexos circulantes, baixa de factores do complemento (C3 = 0,53, C4 = 0,08, CH 100 = 52,5), aglutininas a frio (4°C) com título de 1:8192 com especificidade anti-I. O doseamento de imoglobulinas revelou baixa de IgA (0,43 g/L) com IgG e IgM normais. A imunoelectroforese sérica demonstrou IgM K monoclonal. No medulograma e na biópsia óssea encontrou-se uma medula normocelular com discreta hiperplasia mielóide sem infiltrados linfomatosos. A doente foi submetida a biópsia ganglionar cervical que mostrou infiltração difusa ganglionar, com apagamento da estrutura, por um linfoma B de baixo grau de malignidade.

Na TAC toraco-abdominal destacava-se uma discreta esplenomegalia sem alterações da textura ou dimensões hepáticas, e sem adenopatias.

Perante o diagnóstico de linfoma, a doente é orientada para o serviço de Hematologia onde é submetida a quimioterapia (COP — ciclofosfamida, vincristina, prednisolona) com melhoria clínica e laboratorial. Suspende este tratamento em Novembro de 92 e reinicia quimioterapia em Agosto de 93 (clorambucil — 1 ano, ciclofosfamida — 4 meses), mantendo-se em remissão parcial, sem recidiva da AHAI.

Comentários

A maioria dos doentes tem títulos significativos de Ac, mas o aparecimento de AHAI é raro, embora possa haver lesões celulares subclínicas. No diagnóstico diferencial desta situação, antes dos pedidos laboratoriais, há que considerar a crioglobulinemia e a síndrome de Raynaud, associados ou não a doença reumatismal¹.

A anemia hemolítica activa tem sido observada em doentes com aglutininas a frio com títulos modestos (1:256), mas com alta amplitude térmica. Títulos menores ou iguais a 1:32 são frequentes e normais no soro humano. Na nossa doente, o título de 1:8192 é já bastante elevado, embora sejam comuns valores de 1:10000 e se cheguem a atingir valores de 1:1000000 na AHAI idiopática^{1,2}.

A anemia é geralmente ligeira a moderada e o esfregaço de sangue periférico pode apresentar policromasia, eritrócitos aglutinados (como na doente) ou esferócitos. Este fenómeno pode ser intensificado arrefecendo o sangue a 4°C, e revertido aquecendo-o a 37°C. Nos contadores automáticos de células, o volume globular médio pode ser falsamente elevado e o hematócrito artificialmente diminuído. Pode existir ligeira leucocitose durante a hemólise activa¹.

O teste directo da antiglobulina, quando positivo, só o é para o complemento e não para a IgG, razão pela qual pode ter resultado negativo. Estes auto-anticorpos são reactivos com os antígenos dos eritrócitos humanos do sistema I/i, que estão intimamente relacionados com o sistema ABO dos grupos sanguíneos. Por sua vez, os antígenos I/i ou análogos estruturalmente semelhantes estão muito difundidos na natureza. As aglutininas a frio anti I/i são monoclonais na doença idiopática e quando secundários a doença linfoproliferativa, passando a ser policlonais quando associadas a infecções. Enquanto o antígeno anti-I predomina nos eritrócitos do adulto, o anti-i predomina no recém-nascido.

As aglutininas anti-I predominam na doença idiopática, em doentes com *Mycoplasma pneumoniae* ou com linfoma. A especificidade anti-i aparece na mononucleose infecciosa e, por vezes, em linfomas^{2,3}, conforme Quadro 1.

No linfoma de células B, as aglutininas podem ser produzidas pelo clone maligno ou por outro que surja como resposta ao linfoma ou a defeitos de imunorregulação resultantes deste¹.

Por vezes, as aglutininas a frio precedem em anos um espectro de doenças de desregulação imune que vão desde a doença benigna auto-imune até processos linfoproliferativos claramente malignos, como o linfoma^{4,5}. Na nossa doente, ambas as situações foram detectadas em simultâneo.

Silberstein⁵ descreve aberrações cromossómicas em quatro com síndrome de aglutininas a frio e trissomia 3 e em dois casos associada a trissomia 12. A trissomia 3 é rara nas neoplasias humanas, mas tem sido descrita ocasionalmente em várias alterações de células B ou T,

Quadro 1

Características serológicas das aglutininas a frio*

TIPO	Anti-I	Anti-i
IDIOPÁTICAS (CHAD)**	M	
SECUNDÁRIAS		
Doença linfoproliferativa	M	M
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	P	
Mononucleose infecciosa	P	P

M = monoclonal P = policlonal

* Adaptado de Hoffbrand & Lewis³

** Raramente, o anticorpo anti-P pode estar presente

como o mieloma múltiplo, a linfadenopatia angioimunoblástica, a leucemia linfocítica e a leucemia de células T do adulto. A trissomia 12 tem também sido descrita em leucemias linfocíticas crônicas do tipo B. A nossa doente tem uma sobrevida de 6 anos e a sua situação clínica controlada.

O prognóstico destas situações é assim relativamente benigno, surgindo a morte ocasionalmente por infecções, anemia severa ou pela gravidade da doença subjacente¹.

Este caso clínico vem reforçar a necessidade de diálogo com o laboratório que é o primeiro a notar a aglutinação *in vitro* e os valores falseados que daí poderão advir. O seu interesse reside no facto de a AHAI ser um sinal de alarme para a triagem de outras patologias, sejam elas infecciosas e transitórias, auto-ímmunes^{4,5} ou neoplásicas, predominantemente linfoproliferativas.

Bibliografia

1. Packman CH, Leddy JP Cryopathic hemolytic syndromes in Williams Hematology, New York, McGraw-Hill, 4ª Edt, 1990:675-679.
2. Dacie JV & Lewis SM: The Haemolytic Anemias in Dacie JV Practical Haematology, London, Churchill Livingstone, 6ª Edt, 1984:385-406.
3. Hoffbrand & Lewis Acquired Haemolytic anemias in Hoffbrand Post Graduate Haematology, Heinemann Professional Publishing 3ª Edt, 1989:188-190.
4. Lockard CC, Saravese DMF. Serological False-Positive Serologic Tests for Syphilis and Other Serologic Abnormalities, in Autoimmune Hemolytic Anemia and Thrombocytopenic Purpura Medicine 1989;68 (2):67-84.
5. Silberstein GA, Hannam H, Moreau P, Besa E, Nowell PC. Etiological Aspects of Cold Agglutinin Disease: Evidence for Cytogenetically Defined Clones of Lymphoid Cells and the Demonstration that an Anti-Pr Cold Autoantibody is Derived from a Chromosomally Aberrant B Cell Clone. Blood 1986;167 (6):1704-1709.