

## Anemia hemolítica e miastenia gravis

### Haemolytic anaemia and myasthenia gravis

I. Bessa\*, I. Soles\*\*, H. Santos\*\*, F. Guedes\*\*\*, A. Pereira\*\*\*, C. Morais\*\*\*\*

#### Resumo

Os autores apresentam o caso clínico de uma jovem de 16 anos de idade, previamente saudável, que em Fevereiro de 1993 inicia um quadro de astenia marcada, cefaleias, tonturas, palpitações e mal estar geral. No exame objectivo é de realçar uma palidez cutâneo mucosa marcada, sem outros sinais acompanhantes.

Analicamente apresenta valores laboratoriais compatíveis com anemia imuno-hemolítica por crioglobulinas. Iniciou tratamento com prednisolona, tendo tido alta ao 8º dia de corticoterapia, após melhora clínica e laboratorial, sendo posteriormente seguida em consulta externa de Medicina.

Dezasseis meses após o início da anemia imuno-hemolítica recomeçou com astenia, fadiga e diplopia, a que se associava leucopenia, sem sinais de hemólise. Foi reavaliada do ponto de vista neurológico, sendo diagnosticada miastenia gravis. Submetida a timectomia, o exame anatomo-patológico revelou uma hiperplasia linfóide, tendo iniciado tratamento com brometo de piridostigmina.

Actualmente a doente encontra-se assintomática, mantendo leucopenia com linfocitose.

A propósito deste caso os autores tecem algumas considerações sobre anemia hemolítica por crioglobulinas e miastenia gravis, pela sua raridade e coexistência numa doente com alterações imunológicas.

Palavras chave: anemia hemolítica, crioglobulinas, teste de Coombs directo, anticorpo, miastenia gravis

#### Abstract

The authors present the case of a healthy 16 year-old caucasian female, who complained of weakness,

\* Interna do Internato Complementar de Medicina Interna

\*\* Assistente Hospitalar Eventual de Medicina Interna

\*\*\* Assistente Hospitalar Graduada de Medicina Interna

\*\*\*\* Assistente Hospitalar de Neurologia

Serviço de Medicina do Hospital Distrital da Figueira da Foz  
Recebido para publicação a 17.10.97

headaches, dizziness and tachycardia in February of 1993. Clinical examination revealed accentuated pallor.

Laboratory values were compatible with a cryoglobulin induced haemolytic anaemia. She was treated with prednisolone. After 8 days of corticotherapy, and clinical improvement, she was discharged from hospital.

Sixteen months later the clinical symptoms returned with weakness, exhaustion, diplopia, without haemolysis but with leucopenia. Neurological examination was compatible with the diagnosis of myasthenia gravis. is diagnosed. The thymus was surgically removed and histology revealed lymphoid hyperplasia. The patient started pyridostigmine bromide.

Presently the patient is clinically well, but continues to have a leucopenia with lymphocytosis.

In reference to this case, the authors comment on cryoglobulin induced haemolytic anaemia and myasthenia gravis, it's rarity and coexistence in a patient with immunological disorders.

Key words: cryoglobulin induced haemolytic anaemia and myasthenia gravis, direct antiglobulin test, antibody, myasthenia gravis

#### Introdução

A anemia hemolítica por crioglobulinas é uma doença rara, sendo os anticorpos a frio responsáveis somente por 15-20% das anemias imuno-hemolíticas severas<sup>1,2</sup>. Caracteriza-se por uma hemólise intravascular, causada pela activação do complemento na sequência da fixação do complexo antigénio-anticorpo à superfície eritrocitária, quando sujeitos a baixas temperaturas<sup>1,2,3,4</sup>. O anticorpo é um auto-anticorpo IgM monoclonal produzido por imunócitos activos. Pode ser idiopática ou secundária a doenças infecciosas (virais, micoplasma, Clamydia, mononucleose atípica), a doenças linfoproliferativas (linfossarcoma, reticulossarcoma, doença de Hodgkin, leucemia linfóide crónica, mieloma múltiplo) e a conectivopatias (artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistémico, tiroidite)<sup>1,2,3,4</sup>.

Clinicamente manifesta-se por astenia, palidez cutânea, icterícia e, por vezes, hepato-esplenomegalia; surgem episódios de hemólise aguda após exposição ao frio manifestando-se por febre elevada e agravamento da palidez e da icterícia<sup>2,3,4</sup>.

O diagnóstico baseia-se na demonstração laboratorial de auto-anticorpos no soro adsorvidos nos glóbulos vermelhos (teste de antiglobulina directo - TAD) e na determinação do título de aglutininas a 4°C, a 22°C e a 37°C<sup>1,2,3</sup>.

O tratamento consiste na não exposição ao frio, aquecimento do ambiente, utilização de agentes imunossuppressores, tais como a ciclofosfamida ou o clorambucil, e no tratamento da doença primária. A corticoterapia, bem como a esplenectomia, têm um valor limitado não estando comprovada a sua eficácia na anemia hemolítica por aglutini-

nas a frio<sup>2,3,4</sup>.

A miastenia gravis é outra entidade clínica de natureza auto-imune em que há formação de auto-anticorpos anti-receptores de acetilcolina, surgindo alterações a nível da junção neuromuscular<sup>5,6</sup>. Etiologicamente, pode ser idiopática ou secundária a timoma, a sarcoidose, a hiperparatiroidismo ou a conectivopatias, nomeadamente a artrite reumatóide e o lúpus eritematoso sistémico<sup>5,6,7</sup>.

Sob o ponto de vista clínico manifesta-se por ptose palpebral, diplopia, fadiga muscular proximal desencadeada pelo exercício e com recuperação no repouso. Pode também surgir disfagia e regurgitação quando existe afecção esofágica. Pela possibilidade de envolver os músculos respiratórios, a insuficiência ventilatória é a complicação mais temida<sup>5,6,7</sup>. O diagnóstico baseia-se na sintomatologia e no exame clínico coadjuvados com electromiografia com estimulação repetitiva, como o teste do tensilon, e com o doseamento de anticorpos anti-acetilcolina<sup>5,6</sup>.

O tratamento de uma forma geral é efectuado com base na etiologia da doença, sendo os inibidores das colinesterases (brometo de piridostigmina) os fármacos de primeira linha, seguido dos corticosteróides, plasmáfereze, ciclofosfamida e timectomia<sup>5,6,8,9</sup>.

Seguidamente os autores apresentam um caso clínico que engloba as duas entidades descritas. Embora sejam duas doenças auto-imunes com uma etiologia semelhante, a coexistência de anemia hemolítica por crioglobulinas e miastenia gravis tem sido raramente descrita<sup>8</sup>.

### Caso clínico

AMCR, sexo feminino, 16 anos de idade, raça caucasiana, solteira, estudante, natural e residente em Buarcos, Figueira da Foz.

A 22 de Fevereiro de 1993 recorre ao Serviço de Urgência do Hospital Distrital da Figueira da Foz, por astenia, cefaleias, tonturas, palpitações, mal estar geral com uma semana de evolução e agravamento sintomático progressivo.

Nos seus antecedentes pessoais refere gonalgias e astenia frequentes agravadas pelo esforço, osteocondroma do úmero direito operado em 1990, amenorreia com evolução de 15 meses. Sem hábitos alcoólicos, medicamentosos, tabágicos, contacto com tóxicos ou drogas. Hábitos alimentares diversificados. Antecedentes familiares irrelevantes. O exame clínico mostra uma doente consciente, orientada, colaborante, com palidez cutâneo-mucosa muito acentuada, conjuntivas sub-ictéricas e febril (38.5°C). O restante exame clínico, incluindo o exame neurológico, não revela alterações.

Face a estes dados, equacionámos como hipótese de diagnóstico: anemia hemolítica com ou sem doença infecciosa associada. Foram realizados exames complementares de diagnóstico que revelam: hemograma: leucócitos 7.4 G/L (neutrófilos 57%, eosinófilos 1%, linfócitos 23%, monócitos 5%), hemoglobina 5.8 g/l, volume globular médio 114 fl, plaquetas 400 G/L, eritroaglutinação. Bioquímica: TGO 65 U/L, LDH 1811 U/L, BT 3.85 U/L, BD 0.25 U/L, VS 145 mm na primeira hora. TAD, teste de fixação do complemento e pesquisa do título de aglutininas a frio foram

positivos. Sumária de urinas, provas da coagulação, Rosa Bengala, ECG, ecocardiografia e Rx do tórax não revelaram alterações.

O esfregaço de sangue periférico apresentava anisocitose, macrocitose com policromasia e esfereocitose marcada. O estudo da medula revelava hiperplasia eritróide, constituindo a linha eritróide cerca de 75% dos elementos nucleados da medula, com deseritropoiese moderada. A leucopoiese apresentava-se diminuída mas presente em todos os estádios maturativos. A megacariopoiese era normal.

Da conjugação dos dados clínico-laboratoriais foi colocado o diagnóstico de anemia hemolítica por crioglobulinas, decidindo-se não transfundir a doente, e iniciou prednisolona na dose de 80 mg por dia, ácido fólico 10 mg por dia e sucralfate 1 g duas vezes ao dia. No terceiro dia de internamento ficou apirética, tendo tido alta ao oitavo dia com uma hemoglobina 7.3 g/l e orientado o seu seguimento para a Consulta Externa de Medicina.

A ausência de diagnóstico etiológico da anemia levou ao pedido de alguns exames complementares de diagnóstico: Serologia para vírus de hepatite A, B, C; HIV1, HIV2, Epstein-Barr, Coxiella *burnetti*, Borrélia *burgdorferi*, Rickettsia *connori*, Legionella *pneumophila*, Mycoplasma *pneumoniae*, leptospira, VDRL, que foram todos negativos. O doseamento de anticorpos antinucleares, antimitocondria, anticélulas parietais gástricas, antimúsculo liso, anti-histonas, células LE, CH50, factor reumatóide, β2-microglobulina, foram também negativos. A realização do proteinograma electroforético, doseamento de imunoglobulinas, G6P-desidrogenase, TSH, T3, T4, FSH, LH, prolactina, estradiol, progesterona, testosterona, ecografia abdominal e pélvica, não apresentaram alterações, excepto a progesterona que apresentava um valor abaixo do normal.

Após três semanas de tratamento a doente continuava a apresentar anemia (hemoglobina 7.7 g/l), mantendo-se medicada com prednisolona 60mg por dia. Realizou novo medulograma e biopsia óssea, que evidenciam características semelhantes às anteriores. O caso foi discutido em reunião clínica e decidiu-se iniciar terapêutica com ciclofosfamida 50 mg por dia, reduzindo a prednisolona para 20 mg por dia.

Ao fim de uma semana surgem melhoria dos valores da hemoglobina (Hb 9.3 g/l) mas com aparecimento de leucopenia (leucócitos-2.2 G/L), aumento do peso e aspecto cushingóide. Decide-se reduzir a dose de ciclofosfamida para metade e substituir a prednisolona por daflazacort 6mg por dia. Às sete semanas de terapêutica com ciclofosfamida apresenta uma hemoglobina de 12.3 g/l com agravamento de leucopenia para 1.86 G/L. Pensando-se em mielotoxicidade da ciclofosfamida, esta é suspensa, continuando apenas corticoterapia diária.

Quatro semanas após suspensão da ciclofosfamida a doente mantém valores normais de hemoglobina, mas persiste a leucopenia de 1.2 G/L o que condicionou a decisão de iniciar terapêutica com GM-CSF 350 mg s.c. por dia, havendo melhoria considerável e atingindo valores leucocitários de 7.6 G/L.

Um mês depois, a doente apresenta-se clinicamente as-

sintomática mas volta a apresentar leucopenia acentuada (1.2 G/L). A reavaliação laboratorial com medulograma, esfregaço de sangue periférico e doseamento de auto-anticorpos, revela uma neutropenia grave (menos de 0.3 G/L) a nível do esfregaço de sangue periférico; o medulograma mostra leucopoiese, eritropoiese e megacariopoiese activas em todos os estadios de maturação; a pesquisa de auto-anticorpos é negativa.

Perante a evolução do caso clínico decide-se manter a corticoterapia com daflazacort 9 mg por dia e, dada a persistência de amenorreia, fazer uma reavaliação ginecológica. O exame ginecológico não revela alterações, tendo iniciado tratamento hormonal com medroxiprogesterona.

Dezasseis meses após o diagnóstico de anemia hemolítica por crioglobulinas há o aparecimento de astenia marcada, fadiga de esforço e diplopia vespertina, provocando alguma limitação na actividade diária. Observada em consulta de neurologia e após revisão da história clínica, a doente refere cansaço com pelo menos quatro anos de evolução, "vista cansada" e diplopia para o fim do dia. Acrescenta ainda não ter valorizado estes sintomas porque melhorava com o repouso.

O exame objectivo revela ptose parcial quando fixa o olhar para cima, agravada com a persistência do olhar, paresia e diplopia no olhar vertical para cima, nistagmus rotatório quando se repetem sucessivamente os movimentos oculares. A convergência, a acomodação e o tamanho pupilar são normais. A manobra de braços estendidos apresenta início de queda do membro superior direito ao fim de 30 segundos e do membro superior esquerdo ao fim de 1 segundo. A manobra de Mingazzini revela queda bilateral ao fim de 15 segundos. Conta até 100 sem alterações. Levanta-se, deita-se, sobe e desce escadas sem dificuldade. As provas de coordenação, os reflexos, a sensibilidade e a campimetria não revelam alterações.

Perante a clínica é colocada a hipótese de se tratar de uma miastenia gravis e pedidos exames complementares: electromiografia com teste de estimulação repetitiva, RMN do mediastino, ECG, anticorpos anti-receptores de acetilcolina, antimúsculo liso e anti-nucleares. A electromiografia com estimulação nervosa repetitiva revela uma resposta decrescente. A RMN do mediastino não revela alterações. Os anticorpos antimúsculo liso e antinucleares são negativos. O doseamento dos anticorpos antiacetilcolina não são efectuados por dificuldades laboratoriais.

Face à clínica e à electromiografia assume-se o diagnós-

tico de miastenia gravis tipo IIa, iniciando terapêutica com brometo de piridostigmina 60 mg três vezes por dia, continuando com daflazacort 12 mg em dias alternados, e é programada timentomia.

Em Julho de 1994 é efectuada timentomia no Serviço de Cirurgia Cardiorádica do HUC precedida de duas plasmafereses terapêuticas com uma troca plasmática de 1550 cc e 1270 cc respectivamente. O estudo anatomopatológico da peça operatória revelou uma hiperplasia tímica.

Após timentomia há ligeira melhoria da força muscular: já sem ptose palpebral, a manobra dos braços estendidos apresenta uma duração de mais de um minuto e a prova de Mingazzini com início de queda aos 40 segundos. Realiza novamente electromiografia com estimulação repetitiva apresentando o mesmo padrão da primeira.

Três anos após o diagnóstico de miastenia gravis IIa, a doente encontra-se clinicamente bem, desenvolvendo uma actividade diária normal, assintomática, medicada com brometo de piridostigmina 60mg três vezes ao dia, tendo sido suspensa a corticoterapia; apresenta uma Hb 14.3 g/l, leucopenia de 3 G/L com neutropenia, linfocitose (67%) e plaquetas normais.

## Discussão

A anemia hemolítica auto-imune associada a miastenia gravis constitui uma associação rara, havendo apenas oito casos descritos na literatura consultada<sup>8</sup>. Ambas as entidades estão associadas a distúrbios linfoproliferativos e a doenças do tecido conjuntivo, nomeadamente ao lúpus eritematoso sistémico, à tiroidite e à artrite reumatóide.

Embora seja difícil explicar o mecanismo etiopatogénico da associação neste caso clínico, bem como a sua cronologia no tempo, é de consenso geral que ambas as doenças estão relacionadas com uma ou mais alterações do sistema imunológico que ocorreram em um determinado momento, precipitando o eclodir da doença. Retrospectivamente, interrogamo-nos se alguns dos sintomas constitucionais referidos pela doente no momento do diagnóstico da anemia imuno-hemolítica por anticorpos a frio não seriam os primeiros sintomas de uma miastenia gravis.

Ao longo do seguimento efectuado a doente tem-se apresentado clinicamente bem, embora laboratorialmente apresente uma leucopenia persistente, que vigiamos atentamente, não descurando a hipótese de num futuro próximo surgir uma doença do tecido conjuntivo ou mesmo um distúrbio linfoproliferativo..

## Bibliografia

1. Lobo IM. Anemia Hemolítica Autoimune. Diagnóstico e estudo Imuno-hematológico. *Cadernos do Generalista* 1993; 119: 31-36.
2. Cai JR, Zhang FQ. Autoimmune Hemolytic Anemia. clinical analysis of 100 cases. *Chunh Hua nei Ko Tsa Chih* 1989; 28: 670-673.
3. Kajii E, Ikemoto S. A Cold Agglutinin. *Om Vox Sang* 1989; 56: 104-106.
4. Richard A, Cooper H, Franklin Bunn. Anemias Hemolíticas. Jean D. Wilson, Eugene Braunwald, Kurt J. Isselbacher, Robert G. Petersdorf, Joseph B. Martin, Anthony s. Fauci, Richard K. Root eds. *Harrison Principios de Medicina Interna*, 12ª Edicion, Vol 2, Inter Americana McGraw - Hill, Madrid 1991: 1776-1789.
5. Engel AG, Banker BQ, Nelson TC et al. Distúrbio da Transmissão Neuromuscular (509). James B, Wyngaarden MD, Bennett J. Claude eds. *Cecil Tratado de Medicina Interna*, 19ª edição, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro 1993: 2313-2316.
6. Banford C. Myasthenia gravis. Carroll C. Cann ed. *The 5 Minute Consult, A Waverly Campany, USA* 1994: 656-657.
7. Yasuo Iwasaki, and Maso Kinoshite. Ocular Myasthenia Gravis Associated with Autoimmune Hemolytic Anemia and Hashimoto's Thyroiditis. *Am J Ophtholmol* 1989;107(1):90-91.
8. Kameoko J, Endo K, Sugawara T et al. Autoimmune hemolytic anemia and myasthenia gravis. *Jpn J Med* 1991; 30: 330-332.
9. Andrea DV, Malinovsky L, Ambrogi M et al. Thymectomy as treatment of autoimmune diseases other than myasthenia gravis. *Thymus* 1993; 21: 1-10.