

18 de Agosto de 2008.
Professor Fernando Pretti.

Anemias Hemolíticas

Anemia Hemolítica – Comparação

Normal	Hb	Meia-vida eritrocitária
Normal	16,7g%	120 dias
A. hemolítica compensada	16,7 g%	20 dias
A. hemolítica descompensada	10 g%	10 dias

A contagem de reticulócitos é o exame simples e mais importante na abordagem da anemia.

Aumentado → anemia hemolítica.

Normal → praticamente exclui anemia hemolítica.

Classificação

Hereditária x Adquirida: anemia hemolítica precoce sugere processo hemolítico genético. Se vem depois de 30-40 anos sugere processo adquirido. É óbvio que existem exceções. Indivíduos como a anemia talassemia minor que é muito leve podem ter diagnóstico tardio e reticulócitos normais.

Defeito intrínseco x defeito extrínseco: intrínseco é tudo relativo aos glóbulos vermelhos (a esferocitose que tem um defeito na membrana da hemácia; ou defeitos de enzimas e Hb); extrínseco é a anemia hemolítica auto-imune que produz anti-corpos contra as hemácias e também a anemia da malária. De modo geral os defeitos intrínsecos são genéticos e os extrínsecos são adquiridos. Exceção: hemoglobinúria é um defeito intrínseco adquirido da membrana das hemácias.

Destrução extravascular x destruição intravascular: anemia falciforme tem processo hemolítico predominante extravascular no fígado e no baço; a HPN é um defeito intravascular (o defeito da membrana fica sensível a ação do complemento e a hemácia dentro da circulação fica sensível a sua destruição ali, apesar de haver destruição fora do vaso). O que dá cor à urina é a Hb livre ou Hb direta. Na hemólise extra-vascular não costuma haver colúria; já a hemólise da HPN começa-se a Hb a ser filtrada pelo rim e gerar colúria. É óbvio que a hemólise extra-vascular pode fazer colúria porque muita Hb indireta pode virar direta e gerar esse quadro.

Hemólise extra-vascular: No sistema extra-vascular (SER): 75-90%.

Hemólise intra-vascular: No sistema extra-vascular: 10-25%.

Intravascular

- HPN
- Anemia hemolítica por fragmentação dos eritrócitos.
- Malária.
- Agentes químicos: água – veneno de cobra.
- Certas anemias imunes.

Extravascular

- Anemia falciforme.

- Esferocitose.
- Eliptocitose.
- Talassemias.

Defeito intrínseco

Esferocitose hereditária

Talasseмииs

Anemia Falciforme

Deficiência de G6-PD

Continuar

Quadro clínico do paciente com AH

Anemia

Icterícia: ausência de icterícia não afasta AH. Geralmente só Bb acima de 3 que impregnam a esclerótica.

Crises: principalmente anemia falciforme. Geralmente são crises algica que chegam ao pronto-socorro. Pode ser uma dor localizada (na cabeça do fêmur) ou generalizada (coluna, tórax). A hemácia afoiçada gera obstrução e necrose do osso. Outra crise é a crise hemolítica aguda. Outra crise é a crise aplástica: paciente tinha uma medula hiperclular e depois de um tempo parece que há uma sobrecarga e gera-se uma aplasia (acreditava-se que era por deficiência de ácido fólico, mas hoje se sabe que ocorre por uma infecção pelo parvovírus – esses pacientes com AF tem uma imunidade deprimida graças a ausência de baço. São mais acometidos por doenças pulmonares, etc.

Esplenomegalia: ausência do baço palpável não afasta AH. É rarissimo encontrar baço palpável em indivíduos com mais de 15 anos e com AF. Se encontrar, pensar em combinação de Hbpatias.

Colelitíase: é muito freqüente, especialmente em crianças muito jovens.

Úlcera de perna: característica da AF (não comum nas outras AH).

Alterações esqueléticas: RX de coluna e crânio mostra lesões decorrentes da hiperplasia de medula (crânio em escova) e da necrose de ossos (lesões líticas ou de condensação). Visto mais na AF e no talassêmico major. Aspectos importantes vistos em RX perfil de vértebra torácica: vértebra bicôncava e vértebra em platô (pensar em anemia falciforme).

Sinais de destruição acelerada dos eritrócitos

O mais importante é o reticulócito.

Diminuição da meia vida eritrocitária: pouco prático; os eritrócitos são marcados com cromo.

Aumento da Bb indireta.

Aumento da desidrogenase láctica: toda destruição de células (neoplasias, etc) geram LDH aumentada.

Ausência de haptoglobina: não é complicado, mas praticamente não é feito. Haptoglobina reduzida ou ausente em quem tem processo hemolítico.

Hemoglobinemia: presença de hemoglobina livre no plasma principalmente quando a hemólise é intra-vascular. Não é feito na prática.

Hemoglobinúria: acha bastante.

Hemossiderinúria: presença de hemossiderina na urina. Os túbulos renais ficam abarrotados de ferro, saturam e começam a liberar ferro.

Dosagem de LDH e Bb são os mais usados.

Sinais Laboratoriais

Policromasia: sugere AH. Pode ocorrer mesmo na ausência de reticulocitose: mielodisplasia, etc.

Macrocitose: o reticulócito é maior do que a hemácia.

Reticulocitose.

Leucocitose: nem sempre pensar em infecção. É comum o falcêmico ter 13.000 glóbulos brancos porque a eritropoese aumentada estimula o processo como um todo.

Trombocitose.

Hiperplasia eritróide.

Anemia hemolítica congênica

Esferocitose: defeito de membrana genética.

Eliptocitose hereditária.

Deficiência de G6PD.

Talasseмии.

Anemia falciforme.

AH adquiridas

AH auto-imune.

AH traumática.

AH microangiopática.

AH agentes infecciosos: a toxina bacteriana pode inibir a medula ou provocar a hemólise (secundário): pensar sempre numa inibição da medula pela infecção.

HPN

Hemoglobinúria Paroxística Noturna

Talassemia (redução de síntese)

Redução de síntese da cadeia polipeptídica (alfa, beta, gama ou delta): gama ou delta tem pouca importância porque representam pouca Hb. A Hb fetal que tem a gama é menos de 1% da Hb do adulto. A Hb que tem delta corresponde a 2,5%. Ou seja, possuem pouca relevância clínica.

AF (troca): sai ácido glutâmico e entra valina na posição seis da Hb.

Hemoglobina C: sai ácido glutâmico e entra lisina na posição seis.

AF: terminologia

Traço falciforme (Forma heterozigótica): AS (síntese de 50% de Hb A e 50% de S): assintomático. Importância muito grande no aconselhamento genético.

Anemia falciforme (forma homozigótica): SS. É grave: Hb de 8; reticulocitose; AH crônica.

Interação com outras hemoglobinopatias:

S-Talassemia beta: mantém a presença do baço palpável. Px melhor: menos anemia (tendência).

S-Talassemia alfa

SC: mantém a presença do baço palpável. Px melhor: menos anemia (tendência).

Anemia falciforme: transmissão genética

AS x AS

AA AS

AS SS

AA x AS

AA AA

AS AS

Não nasce SS normalmente.

AS x AC

AA AC

AS SC (como se fosse SS melhorado).

AS x AT

AA AT (talassemico minor – microcitose, ponteados basófilos, etc).

AS ST (baço palpável persiste na pessoa adulta; laboratório com microcitose).

DX laboratorial da Anemia Falciforme

Hemograma: se não tem anemia deve ser AS, com certeza não é SS. O AS não reclama de nada; o SS reclama muito. O SS recebe DX na pediatria normalmente.

Reticulócitos: vai estar aumentado.

Eletroforese de hemoglobina: exame fundamental. Não se pede mais teste de falcização.

Dosagem de Hb fetal: não entra como diagnóstico e sim como prognóstico. Falciformes com Hb fetal aumentada tem melhor prognóstico – Hb fetal é $\alpha_2\gamma_2$ e o defeito está na gama, o que acaba gerando melhor prognóstico. Uréia aumenta Hb fetal.

Estudo familiar: sempre fazer.

Esferocitose hereditária: quadro laboratorial

É um defeito da membrana da hemácia e não da Hb. A hemácia não fica bicôncava (passa em capilares menores que o tamanho da hemácia). A esferocitose não se achata e vai sendo avaliada pelos sinusóides → passa várias vezes pelo baço → e tem sobre-vida encurtada. A gravidade depende da penetrância da doença: o tratamento pode ser a retirada do baço.

Anemia: variam desde ausência até grave (com retirada do baço). Penetrância variável.

Reticulocitose: pode ser ausente.

CHCM aumentado: única patologia que tem CHCM aumentado. Mede a relação da Hb em relação ao tamanho da hemácia. Essa hemácia em forma esférica satura mais hemoglobina. Comuns valores entre 36-37. Outra causa é erro de laboratório. O centro do esferócito fica hipocrômico. O cálculo do CHCM envolve uma comparação entre Hb e Ht. Plasma muito lipêmico e mieloma múltiplo podem dar interferências e gerar CHM aumentado.

Bilirrubina indireta aumentada: a ausência deste é muito comum na esferocitose.

Fragilidade osmótica aumentada: exame fundamental para fechar o DX. Exame simples e artesanal. Colocam-se hemácias (sangue do paciente) em soluções de NaCl de hipotônicas até hipertônicas e depois de meia hora centrifuga-se e vê-se a quantidade de hemólise que aconteceu.

Fragilidade é aumentada e resistência diminuída

Resistência osmótica aumentada é quando o glóbulo vermelho tem mais espaço em seu interior, como na AF, talassemia e Anemia ferropriva.

% de Hemólise

NaCl	Normal	Paciente
0,85 g%	0	0
0,65 g%	0	0
0,55 g%	0-5	3
0,45 g%	6-45	25
0,35 g%	90-99	97

0,1 g%	100	100
--------	-----	-----

Esferocitose hereditária: DX laboratorial

Hemograma.

Reticulócitos.

Fragilidade osmótica: existe o exame incubado.

A conduta terapêutica é a retirada do baço: a pessoa fica curada. Ela continua fabricando hemácias comprometidas, mas a destruição não é.

Eliptocitose hereditária (ovalocitose)

Anemia ferropriva e talassemia é comum encontrar ovalócitos, mas nestes casos existe anemia microcítica.

Algumas formas de eliptocitose podem dar fragilidade alterada, mas nem todas. Por isso, o exame mais importante é a hematoscopia.

Deficiência de G-6PD – Diagnóstico laboratorial

Hemograma

Reticulócitos

Pesquisa ou dosagem de G-6-PD

Em população velha de hemácias tende a encontrar a deficiência (teste positivo). População nova de hemácias (após crise hemolítica), se a pessoa for borderline, o exame pode ser normal. Neste caso, deve-se repetir o exame.

G-6PD faz a redução da Hemoglobina. A Hb oxidada é lesiva para a membrana da hemácia: forma-se meta-hemoglobina e você tem um processo hemolítico por isso. As pessoas com deficiência de G6PD tendem a formar meta-hemoglobina e fazer processo hemolítico.

É muito freqüente na população em geral: raro no japonês; em africanos é freqüente; judeus é freqüente. Nem todos tem o fenótipo de anemia hemolítica. Em algumas situações, a pessoa não tem anemia, mas em determinadas situações faz uma crise hemolítica: por exemplo quando toma uma medicação oxidante (sulfa).

AH auto-imune – Classificação

Anti-corpo que a pessoa fabrica sem razão parente contra uma IgG da membrana da hemácia. Anticorpo mais freqüente é o anti-D.

AHAI por anticorpo a frio: identificado em baixa temperatura.

Idiopática: 50%

Secundária: 50%

AHAI por anticorpo a quente: identificado na temperatura ambiente ou incubado a 37 graus.

Idiopática

Secundária

Mista

AH auto-imune – Diagnóstico

O grande exame é o teste de Coombs direto (pesquisa o anti-corpo diretamente na hemácia).

O IgG é pequeno e não provoca aglutinação, apesar de lesar a hemácia. In vitro não é visto.

O soro de coombs é um soro humano, uma IgG que é injetado no coelho. Este produz uma IgG contra o IgG humano. (????)

Quando o teste de Coombs é negativo, para se ter mais segurança acresce-se o teste de crio-aglutininas (é o teste de Coombs feito a 4 graus).

Hemograma.
Reticulócitos.
Coombs direto: se for negativo pede a crioaglutininas.
Pesquisa de crioaglutininas.

Obs: IgM tem múltiplos sítios e sua aglutinação in vitro é vista a olho nu. Mas in vivo gera pouca anemia. O IgG é ao contrário.

AH – tratamento clássico.

Corticóide.

Hemoglobinúria paroxística noturna – Quadro laboratorial

Anemia

Leucopenia

Trombocitopenia

É comum pensar em anemia aplástica pela pancitopenia.

O defeito é num clone, numa célula mais primitiva (stem cell) que gera defeito nos três setores.

É comum o paciente caminhar para uma leucemia mielóide no fim da vida.

Bb aumentada, nem tanto porque o processo é intravascular. Muita colúria.

Haptoglobina: cai.

Teste de HAM positivo: definitivo. Prova in vitro mostra capacidade de hemólise do paciente. Já existem outros marcadores importantes: CD55 e CD99. Paciente deve receber hemácias lavadas porque o complemento do soro transfundindo pode gerar uma crise hemolítica (princípio do teste de HAM).

Reticulocitose.

Hemoglobinemia.

Hemoglobinúria.

HPN - Quadro clínico

Palidez

Icterícia

Esplenomegalia

Colúria

Trombozes: venosas ou arteriais.

HPN - Tratamento

Transfusão de hemácias lavadas: o concentrado de hemácias tem um pouco de plasma e este deve ser lavado.

Prevenção da trombose: heparina SC ou anti-coagulante oral.

Transplante de MO: a patologia pode ser crônica pelo resto da vida e a o transplante é algo arriscado. Nestes casos, reluta-se a fazer o transplante. A fase boa é na fase boa; na fase blástica o resultado é ruim.

HPN – Exame obrigatórios

Hemograma

Reticulócitos

Plaquetas

Teste de Ham

Marcadores CD55 e CD59.

Condições que podem simular um AH

Hemorragia: pode dar reticulocitose 3 dias depois; 5-7 dia dá pico máximo.

Recuperação de deficiência de ferro, folato ou B12: vai dar reticulócito alto na fase de recuperação (7 dias após).

Recuperação da medula óssea após interrupção do uso de álcool.

Eritropoese ineficaz: destruição do setor vermelho na própria MO. Alguns eritroblastos e algumas hemácias são destruídos na própria MO. Não é uma AH, mas pode haver reticulócito aumentado e icterícia. Acontece muito na deficiência de B12.

Hematomas e sangramento em cavidades: comum em cirurgias plásticas.

Outras causas de icterícia: reticulócito ajuda.

Mielofibrose: baço costuma crescer muito e também pela presença de eritroblastos no sangue periférico (produção ectópica). DD: contagem de reticulócitos.

Invasão da medula óssea: presença de células mais jovens no sangue periférico pela invasão de um tumor sólido. DD: contagem de reticulócitos.