

Anemia Hemolítica Imunomediada: Relato de 3 Casos

Immune-Mediated Hemolytic Anemia: Report of 3 Cases

¹SALIBA, R ; ¹STURION, D.J.; ²MARTINS, E.L.; ²PENTER, J.D.;
²PERINO, K.N.; ²SILVA, J.M.; ³BORDOLINI, S.L.S.; ³BARBOSA, T.H.

1. Docente do Curso de Medicina Veterinária das Faculdades Integradas de Ourinhos
2. Discente do Curso de Medicina Veterinária das Faculdades Integradas de Ourinhos
3. Médica Veterinária Autônoma

RESUMO

A anemia hemolítica imunomediada é uma doença que se caracteriza pela diminuição do número dos eritrócitos circulantes, provenientes de hemólise intravascular ou extra-vascular, podendo ser de origem primária (idiopática) que correspondem por cerca de 60% a 70% dos casos em cães, ou secundária que está relacionado a diversas causas. Há presença de esferócitos no esfregaço sanguíneo é quase patognomônico para (AHIM). A taxa de mortalidade é alta, cerca de 70 %. O presente trabalho relata três casos atendidos no hospital veterinário (HV) das FIO, sendo duas fêmeas e um macho da espécie canina. O primeiro caso trata se de uma cadela Pit Bull com 10 anos de idade apresentando 13% de hematócrito, o caso dois refer se de uma Border Collie com três anos de idade com 8% de hematócrito, gestante que veio a abortar no mesmo dia da internação e o terceiro caso é de um filhote da raça pit bull com 14% de hematócrito. Todos os três casos apresentavam apatia, icterícia generalizada devido uma intensa anemia hemolítica. Os animais do caso 1 e 2 vieram á óbito após dois dias de internação, o terceiro caso resistiu ao tratamento por uma semana, sendo que apenas o caso dois recebeu transfusão sanguínea.

Palavras Chaves: cão, anemia, auto-imune

ABSTRACT

The immune-mediated hemolytic anemia is a disease characterized by decreased number of circulating erythrocytes, from intravascular hemolysis or extra-vascular and may be primary (idiopathic) match for about 60% to 70% of cases in dogs or secondary, that is related to various causes. There spherocytes presence of the blood film is almost pathognomonic for (IMHA). The mortality rate is high, about 70%. This paper reports three cases treated at the veterinary hospital (HV) of FIO, two females and one male, canine. The first case is a female Pit Bull, 10 years old with 13% hematocrit. The second case is a Border Collie, 3 years old, 8% hematocrit. The third case is a puppy, pit bull breed, with 14% of hematocrit. All three cases showed apathy, generalized jaundice due to a severe hemolytic anemia. Both animals (1st and 2nd cases) eventually died after two days of hospitalization, and in the Border Collie case, was performed a blood transfusion.

Keywords: Dogs, anemia, autoimmune

Introdução

A anemia hemolítica imune ou imunomediada (AHIM), é definida como uma redução do número de eritrócitos onde o próprio sistema imunológico destrói suas hemácias, na qual são formados anticorpos antieritrocitários causando uma destruição acelerada dos eritrócitos (SANCHEZ *et al*, 2009; FIGHERA, 2007; GARCIA-NAVARRO, 2005; ETTINGER e FELDMAN, 2004), e de acordo com Fenner (2003), Crane, (1991), Ritter, *et al*, (1993), os anticorpos envolvidos são (Ig) G e IgM, Nelson e Couto (1994), acrescenta que a AHIM realiza a forma mais comum de hemólise em cães. Lewis (1963), foi o primeiro a relatar a (AHIM).

Uma das principais funções das hemácias é conduzir o oxigênio dos pulmões para todo organismo, em casos de anemia o oxigênio fica reduzido nos tecidos de todo organismo (ETTINGER e FELDMAN, 2004).

A anemia hemolítica auto-imune ocorre em cerca de 30% dos pacientes com Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide (SAF), sendo que na Síndrome de Evans (anemia hemolítica auto-imune e trombocitopenia), a presença de antifosfolípide ocorre em cerca de 90% dos pacientes. A maioria das manifestações da SAF estão correlacionadas com o isótopo IgG, ao passo que a anemia hemolítica está associada com anticardiolipina do isótopo IgM (GHARAVI AE e WILSON, 1997; HARRIS, *et al*, 1997; McCARTY, 1997)

A AHIM é caracterizada pela presença de esferócitos devido a ação dos anticorpos sobre as membranas das hemácias (GARCIA-NAVARRO, 2005; FENNER, 2003; SANTOS, 1979), sendo que a presença de esferócitos no esfregaço sanguíneo é quase patognomônico para AHIM (NELSON e COUTO, 1994). Segundo SANTOS (1979), ocorre também uma normoblastose, reticulocitose e trombocitopenia. As hemácias ficam frágeis e aglutináveis sendo destruídas pelo baço.

A hemólise pode ocorrer de duas formas: intravascular e extravascular, sendo a extravascular a principal forma de hemólise, onde as hemácias serão lisadas pelo baço e fígado (SANCHEZ *et al*, 2009; FIGHERA, 2007; FENNER, 2003). A hemólise extravascular ocorre através da presença do anticorpo (IgG),

ou por complexos antígeno-anticorpo que leva a captura prematura dos eritrócitos pelo sistema fagocítico mononuclear, e o animal apresenta febre, fraqueza, anemia, esplenomegalia, hepatomegalia e icterícia. Há um aumento na formação de bilirrubinas não conjugadas levando a um quadro de hiperbilirrubinemia e bilirrubinúria (FENNER, 2003; NELSON e COUTO, 1994).

Na hemólise intravascular os eritrócitos são destruídos pela ligação do complemento, podendo levar a enfermidade aguda, súbita fraqueza, colapso, choque, anemia grave, hemoglobinemia e hemoglobinúria (FENNER, 2003).

De acordo com Sanchez *et al* (2009); Fighera (2007), Ettinger e Feldman, (2004); Fenner (2003); Nelson e Couto (1994), a AHIM ainda pode ser classificada em primária e secundária.

A primária também é conhecida como idiopática que envolve apenas os eritrócitos e corresponde por cerca de 60% a 70% dos casos em cães (FENNER, 2003; MONCRIEFF *et al*, 2001; MILLS *et al*, 1985). As secundárias podem ser envolvidas em várias condições, podendo ser induzidas por neoplasias, drogas, infecções bacterianas graves, doenças infecciosas e por outras doenças imunomediadas (FENNER, 2003; MONCRIEFF *et al*, 2001; MILLS *et al*, 1985), e desequilíbrio das células T citotóxica e auxiliar (OLIVEIRA. *et al*, 2006), destruindo inadvertidamente as hemácias e plaquetas (ETTINGER e FELDMAN, 2004).

Os estímulos que resultam na fagocitose das hemácias estão relacionados principalmente pela inclusão intracelular de parasitas de hemácias (NELSON e COUTO, 1994). Várias enfermidades infecciosas podem causar hemólise imune, dentre elas destaca-se a babesiose em cães. (FIGHERA, 2007).

O prognóstico é ruim, o índice de mortalidade é de aproximadamente 70%, principalmente por tromboembolismo (MONCRIEFF *et al*, 2001), e de acordo com Reimer *et al*, (1999), esse índice é elevado devido o aumento de fatores pró-coagulantes, diminuição de agentes fibrinolíticos, vasculites e coagulação intravasculares disseminada (CID).

As principais alterações laboratoriais encontradas são: anemia moderada a severa geralmente com hematócrito abaixo de 15% com características regenerativas. A forma não regenerativa pode ser vista na presença de anticorpos dos percussores eritróides ou em quadros agudos com

hemólise intensa em menos de 72 horas (BRANDÃO *et al*, 2006; REIMER *et al*, 1999).

O tratamento de cães com babesiose está direcionado para o controle do parasita, moderação da resposta imune e tratamento sintomático. O tratamento deve ser direcionado conforme a espécie de *Babesia* e da disponibilidade de fármacos conforme cada região.

Existem vários medicamentos que combatem a babesiose efetivamente, incluindo sulfato de quinurônio, aceturato de diminazeno, amicarbalida, isetionato de fenamidina e dipropionato de imidocarb. Entre os tratamentos preconizados a partir destes fármacos, os mais recomendados são o aceturato de diminazeno e o dipropionato de imidocarb. O diminazeno é recomendado na dosagem de 3,5 mg/kg, por via intramuscular ou subcutânea, sendo efetivo para o tratamento da *B. canis* em dose única. Porém, para o tratamento da *B. gibsoni*, a dose deve ser repetida após 24 horas (PINTO, 2009).

De acordo com LANDEIRO *et al*, (2005), o tratamento da (AHAI) está baseado na imunossupressão do paciente através de corticoesteróides (prednisolonas), e / ou tratamento cirúrgico como a esplenectomia. As doses utilizadas de corticóides são: 2 a 4 mg/ kg/ SID ou de 1 a 2mg / kg/ BID (SANCHEZ *et al*, 2009).

SANCHEZ *et al*, (2009), também cita o uso de ciclofosfamida (50mg/ m² a cada 48 horas), azatioprina (2mg/ kg/ SID), imunoglobulina humana (0,5 a 1,5 g/ kg), ciclosporina (10 a 15mg/ kg/ BID), damazol (5mg/ kg/ BID ou 4mg/ kg/ TID), associados com tratamentos suportes através do uso de antibióticos, fluidoterapia, transfusões sanguíneas e o uso de aspirina (0,5mg/ kg/ SID). A necessidade de transfusão depende do grau de hemólise e a habilidade do paciente tolerar a anemia. (SILVA, 2003)

Relato de Caso:

Foi atendido no Hospital Veterinário das Faculdades Integradas de Ourinhos (FIO) no mês de abril de 2010, três animais da espécie canina apresentando queixa de depressão, inapetência e perdendo peso. Os animais apresentavam quadro de hemoglobinúria (urina escura), com escore corporal abaixo do desejado, anemia intensa, icterícia, apatia, anorexia e presença de

pulciose e ixodidiose. Dentre os pacientes, dois eram da raça pit Bull e um da raça border collie. No exame físico, todos os animais encontravam-se com seus parâmetros fisiológicos (temperatura, frequência cardíaca e frequência respiratória), dentro da normalidade, tempo de repleção capilar aumentado, a mucosa oral se encontrava pálida, hidratação normal com nível de consciência deprimido. Na palpação abdominal constatou-se hepatomegalia e esplenomegalia.

Foram realizados exames complementares e estes revelaram os seguintes resultados, conforme QUADRO 01:

Parâmetro	Animal 1	Animal 2	Animal 3	Referências
Hematócrito (%)	13	8	14	37 - 55
Hemácias ($10^6/\mu\text{L}$)	1.450	1.170	1.470	5.500 - 8.500
Proteína total (g/dl)		10,8	6,6	5,4 - 7,7
Leucócitos ($10^3/\mu\text{L}$)	22.700	28.900	21.000	5.500 - 16.900
Plaquetas ($10^6/\mu\text{L}$)	115.000	150.000	360.000	175.000 - 500.000
PH	7,307	7,282	7,314	7,31 - 7,42
pCO ₂ (mmHg)	30,4	29,8	31,2	32 - 49
cHCO ₃ (mmol/L)	16,1	12,2	15,5	22 - 24
BE (mmol/L)	-10,7	-12,8	-9,9	-4 - +4
Bilirrubina Total (mg/dL)	5,4	4,8	3,6	0,1 - 0,06
TGO (UI/L)	245	350	180	10 - 88
TGP (UI/L)	199	221	153	10 - 88
Uréia (mg/dL)	15	20	12	12 - 25
Creatinina (mg/dL)	0,8	1,0	0,6	0,5 - 1,5
Fosfatase Alcalina (UI/L)	1290	780	564	20 - 150
Sódio (mmol/L)	143,3	149,5	139,7	141,0 - 153,0
Potássio (mmol/L)	3,44	3,56	3,75	3,7 - 5,8
Cloro (mmol/L)	112,3	109,1	108,0	105,0 - 115,5
Cálcio ionizado (mmol/L)	1,456	1,338	1,379	1.300 - 1.500

Valores de Referência: Fonte Meyer, Coles, Rich (1995) - Animal 1: canino, pitbull, 10 anos, fêmea; Animal 2: canino, border collie, 8 anos, fêmea; Animal 3: canino, pitbull, 3 meses, macho

No esfregaço sanguíneo dos três casos foram encontrados hemácias com inclusão intracelular de parasitas, indicando uma provável babesiose e foram encontrados esferócitos acima do normal, sugestivo da doença.

O protocolo de tratamento do primeiro caso consistiu na administração via oral de hepatoprotetores (Silimarina), na dose de 70mg por dia, dimetilsulfóxido (DMSO) intravenoso na dose de 0,8 mg/kg, anti-eméticos de ação central e local e 10 mg/Kg de doxiciclina por via parenteral; prednisolona

2,2 mg/kg (BID) e protetores gástricos como Hidróxido de alumínio 20 mg/Kg TID e sucralfato 500 mg TID por via oral. Como dose única foi aplicado por via subcutânea sulfato de atropina na dose de 0,04 mg/kg e após 15 minutos dipropionato de imidocarb na dose de 0,5 mg/kg. Este animal veio a óbito 2 dias após a internação.

No animal dois além do mesmo protocolo de terapêutico do animal um foi realizado teste de compatibilidade *in vitro* entre doador e receptor e transfusão sanguínea na admissão do paciente. No dia seguinte o quadro do animal não melhorou, agravando o quadro de icterícia, apresentando hematócrito de 11% e vindo a óbito.

No terceiro caso foi realizado o mesmo protocolo de tratamento do primeiro caso, com adição de enrofloxacina na dose de 7 mg/Kg VO BID, tendo remissão parcial da icterícia e anemia, porém após sete dias não resistiu vindo a óbito .

Discussão e Conclusão

Com o presente trabalho podemos concluir que o prognóstico da AHIM é desfavorável, tendo em vista que o índice de mortalidade é de aproximadamente 70% dos casos, onde o próprio sistema imunológico combate suas hemácias. A evolução da doença é rápida, a anemia é intensa, a manifestação clínica e a evolução da patologia dos três casos foram semelhantes, incluindo os achados de esferócitos em lâminas de esfregaços sanguíneo.

Todos os três casos apresentavam hematócrito abaixo de 15%. Mesmo com todo empenho no tratamento utilizando-se três protocolos diferentes os animais do caso um e dois não responderam as medicações e foram à óbito com apenas dois dias de internação; já o terceiro caso resistiu ao tratamento por uma semana. A transfusão sanguínea não se mostrou eficiente nas primeiras horas de admissão, contribuindo para liberar ainda mais bilirrubina na circulação, agravando o quadro de icterícia. Nesses três casos o provável fator desencadeante foi à inclusão parasitária intracelular de hemácias

Referências

BRANDÃO, L. P.; IKESAKI, J. H.; MIYASHIRO, S. I.; FRANCHINI, M. L.; HAGIWARA, M. K.; Anemia hemolítica imunomediada não regenerativa em um cão, **Ciência Rural**, Santa Maria, v.82, n1, p. 58 - 62, 2006.

CRANE, G.G. Malaria e Anemia. Editorial da **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, volume 24(3), página: 131-136, 1991.

ETTINGER, S. J.; FEJDMAN, E. C.; **Tratado de Medicina Interna Veterinária: Doença do cão e do gato**, 5º. ed. Vol. 2; Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, p. 1064, 2004

FENNER, W. R.; **Consulta Rápida em Clínica Veterinária**, 3º. ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, p. 102 – 103, 2003

FIGHERA R.A.; Anemia hemolítica em cães e gatos. **Acta Scientiae Veterinariae**. 35: p. 264-266, 2007

GARCIA-NAVARRO, C. E. K.; **Manual de Hematologia Veterinária**, 2º. ed. Livraria Varela, São Paulo, p. 44 – 45, 80, 2005

GHARAVI, A. E; WILSON, W. A.; **Antiphospholipid antibodies**. In: WALLACE DJ & HAHN BH eds. *Dubois lupus erythematosus*. 5th ed, Williams & Wilkens, Baltimore, p. 471-492, 1997.

HARRIS, E. N; KHAMASHTA, M. A; HUGHES, G. R. V.; **Antiphospholipid antibody syndrome** In: MCCARTY DJ & KOOPMAN WJ eds, *Arthritis and allied conditions*, 13th ed, Lea & Febiger, Philadelphia, p. 1201-1213, 1997.

LANDEIRO, L; ALMEIDA, M; CAL, F. F. P; CERQUEIRA, T. S; FREMPONG, R. F; SANTO, T. M. E; SANTOS, D. A; PINTO, T. B; PALLOTTA, R.; Depleção de célula B no tratamento de citopenias auto-imunes, **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, vol.27 no.2 São José do Rio Preto Apr./June 2005

LEWIS, R. M.; *et al.* Scientific proc. 100 th Mtg. A.V.A. 140, 1963 in: SANTOS, J. A.; **Patologia Especial dos Animais Domésticos (Mamíferos e Aves)**, 2º. ed. Internacional, Rio de Janeiro, p. 348, 1979

McCARTY, G. A.; **The lupus anticoagulant and antiphospholipid antibodies** In: WALLACE DJ & HAHN BH, eds. *Dubois' lupus erythematosus*. 5th ed, Williams & Wilkins, Baltimore, p.493-504, 1997

MEYER, D.J.; COLES, E. H.; RICH, L. J.; **Medicina de Laboratório Veterinário**; Ed. Roca, São Paulo, p 295, 1995.

MILLS, J. N.; DAY, M. J.; SHAW, S. E.; PENHALE, W. J.; **Autoimmune hemolytic anemia in dogs**, Australian Veterinary Journal, v. 62, n. 4, p. 121 – 123, 1985.

MONCRIEFF, S. J. C.; TREADWELL, N. G.; MCCULLOUGH, S. M.; BROOKS, M. B.; Hemostatic abnormalities in dogs with primary immune-mediated hemolytic anemia. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 37, n. 3, p. 220 – 227, 2001.

NELSON, R. W.; COUTO, C. G.; **Fundamentos de Medicina Interna de Pequenos Animais**, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, p. 662 – 664, 1994

OLIVEIRA, M. C. L.; OLIVEIRA, B. M.; VIEIRA, Z. M.; GRESTA, L. T.; VIANA, M. B.; Clinical Course of Autoimmune Hemolytic anemia: na observational study. **Jornal de Pediatria**, v. 82, n. 1, p. 58 – 62, 2006.

PINTO, R. L.; **Babesiose canina - Relato de Caso**, Monografia (Especialização em Clínica Médica de Pequenos Animais) Universidade Federal Rural do Semi-Árido, Rio Grande do Sul, 2009

REIMER, M. E.; TROY, G. C.; WARNICK, L. D.; Immuno-mediated hemolytic anemia: 70 cases (1988 – 1996), **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 35, n. 5, p. 384 – 391, 1999

RITTER, K; Kuhlencord, A.; Thomssen, R.; Bommer, W.; **Prolonged haemolytic anemia in malaria and autoantibodies against triosephosphate isomerase. Lancet** , volume 27, página: 1333-1334, 1993.

SANCHEZ, M. P.; FERRARIAS, T. M.; MOREIRA, M. A. B.; Anemia Hemolítica Imunomediada em cães: Estudo Retrospectivo de 32 casos; **Revista Clínica Veterinária**, n.82, p. 64 – 68, 2009.

SANTOS, J. A.; **Patologia Especial dos Animais Domésticos (Mamíferos e Aves)**, 2º. ed. Internacional, Rio de Janeiro, p. 348, 1979,

SILVA, M. L. P.; **Revista Prática Hospitalares**, artigos/ entrevistas, hematologia, ano V, n.29, Set-Out/2003

SOUZA, M. G; HIGA, A. C; GERARDI, D. G; COSTA, M. T; MACHADO, R. Z.; Tratamento da Eriquiose canina de ocorrência natural com Doxiciclina, precedida ou não pelo Dipropionato de Imidocarb, **Revista de Ciências Agroveterinárias**, Lages, v.3, n.2, p. 126-130, 2005