

Anemia hemolítica auto-imune como sintoma inicial de linfoma de Hodgkin

Autoimmune hemolytic anemia as an initial symptom in Hodgkin's disease

Maria Christina L. A Oliveira¹, Benigna M. Oliveira², Rachel A. F. Fernandes³, Mitiko Murao⁴, Cybele A. Paes⁵, Gilberto Ramos⁶, Vivian P. Antunes⁷, Marcos B. Viana⁸

RESUMO

Objetivo: relatar um caso de linfoma de Hodgkin precedido por anemia hemolítica auto-imune (AHAI). **Descrição:** relata-se o caso de um paciente de 10 anos de idade com quadro clínico e laboratorial típico de AHAI por anticorpo de reação fria. Após quatro anos de evolução, com resposta inicial ao uso de corticóide e imunoglobulina, o paciente apresentou anemia refratária, hepatoesplenomegalia, febre e perda de peso, sendo diagnosticado linfoma de Hodgkin (LH) estágio IIB. Após 23 meses de encerramento da quimioterapia, o paciente encontra-se em remissão clínica, tanto da AHAI quanto do linfoma. **Comentários:** a AHAI consiste de um grupo de doenças cuja característica comum é a presença de auto-anticorpos que diminuem o tempo de sobrevivência dos eritrócitos. A maioria dos casos de AHAI crônica é secundária a uma doença de base grave; assim, esses pacientes demandam seguimento clínico rigoroso e prolongado. O presente relato de caso mostra que o LH deve ser considerado no diagnóstico diferencial de uma criança com AHAI crônica.

Palavras-chave: Anemia Hemolítica Auto-Imune; Linfoma de Hodgkin.

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to present a case report of a patient with Hodgkin's lymphoma preceded by auto-immune hemolytic anemia (AIHA). **Description:** This paper reports a case of a 10 year-old patient presenting a typical clinical and laboratory pattern of cold-reactive autoimmune hemolytic anemia. Four years after the diagnosis of AIHA, the patient developed liver and spleen enlargement, fever and weight loss, which was diagnosed as stage II-B Hodgkin's lymphoma. Twenty-three months after chemotherapy, the patient remains in clinical remission for both AHAI and Hodgkin's lymphoma. **Comments:** AIHA consists of a group of disorders characterized by the presence of autoantibodies, which cause a shortened red cell life span. Most cases of chronic AHAI are secondary to a severe condition. Consequently these patients require a strict and prolonged follow-up. Our report calls attention to the fact that Hodgkin's lymphoma must be included in the differential diagnosis of chronic AHAI.

Keys Words: Autoimmune Hemolytic Anemia; Hodgkin's Disease.

INTRODUÇÃO

A anemia hemolítica auto-imune (AHAI) consiste de um grupo de doenças cuja característica comum é a presença de auto-anticorpos que diminuem o tempo de sobrevivência dos eritrócitos. As AHAI são classificadas em dois grupos:

¹ Professor Adjunto - Doutor - Departamento de Pediatria - UFMG (coleta e análise dos dados; redação do artigo – eduolive@medicina.ufmg.br).

² Professor Adjunto – Doutor – Departamento de Pediatria - UFMG (coleta e análise dos dados – benigna@uol.com.br).

³ Professor-Assistente - Mestre - Departamento de Pediatria - UFMG (coleta e análise dos dados; redação do artigo – rachelfernandes@terra.com.br).

⁴ Médica do Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas - Mestre - UFMG (coleta e análise dos dados – mitikomurao@aol.com.br).

⁵ Médica do Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas - Mestre - UFMG (estudo de imunofenotipagem e imunohistoquímica, coleta dos dados – capaes@terra.com.br).

⁶ Médico do Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas - UFMG (coleta e análise dos dados – gbramos@terra.com.br).

⁷ Acadêmica do Serviço de Hematologia - UFMG (coleta e análise dos dados – vivianpa@ig.com.br).

⁸ Professor-Titular- Doutor- Departamento de Pediatria - UFMG (coleta e análise dos dados; redação do artigo – vianamb@medicina.ufmg.br).

Endereço para correspondência
Unidade Hematologia Pediátrica – HC-UFMG - Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.
Maria Christina Lopes A. Oliveira
Rua Patagônia, 515 / 701
Belo Horizonte, Minas Gerais, 30320-080
E-mail: eduolive@medicina.ufmg.br

primária e secundária. Na AHAI primária, a anemia hemolítica é o único achado clínico e não se identifica doença sistêmica de base para explicar a presença de auto-anticorpos.¹ A AHAI pode ser secundária a infecções virais e bacterianas, uso de drogas, imunização, imunodeficiências, tumores e doenças hematológicas como leucemias, linfomas, hemoglobinúria paroxística noturna e doenças linfoproliferativas.² De acordo com o tipo dos auto-anticorpos produzidos, é classificada em AHAI de reação quente ou fria. Auto-anticorpos frios são em geral da classe IgM e são mais reativos a temperaturas abaixo de 37°C, ao passo que anticorpos de reação quente, geralmente IgG, têm pico de atividade em 37°C.

O LH é uma neoplasia do sistema linfático que surge em um único nódulo linfóide ou em uma região de nódulos linfáticos. Sua progressão inicial é, por extensão, em áreas de nódulos linfáticos contíguos. Sem tratamento, ocorre disseminação, podendo envolver principalmente o baço, fígado, pulmões, ossos e medula óssea.³ É mais freqüente em pré-adolescentes e adolescentes, sendo que em países em desenvolvimento o pico de incidência é entre cinco e nove anos de idade. É mais comum em crianças do sexo masculino. A sobrevida livre de eventos é superior a 90% para todos os estágios em vários países desenvolvidos.⁴ No entanto, no Serviço de Hematologia do HC da UFMG, a sobrevida livre de eventos é de 56,5% após 10 anos de observação, sendo inferior à dos países desenvolvidos. O diagnóstico tardio com estadiamento avançado, a presença de sinais de acometimento sistêmico e o tipo histológico celularidade mista predominaram nesses pacientes e podem ter contribuído para a evolução desfavorável, uma vez que são classicamente associados ao pior prognóstico.⁵

No presente estudo, um caso de AHAI associada à LH é relatado e são discutidas as possíveis implicações no diagnóstico e no seguimento a crianças com AHAI.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, de cor negra foi admitido no Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da UFMG em outubro de 2000, com diagnóstico de anemia hemolítica auto-imune (AHAI) por anticorpo de reação fria, para acompanhamen-

to ambulatorial. O diagnóstico foi firmado em 1997, aos 10 anos de idade, pelo teste de Coombs direto e indireto positivos e presença de auto-anticorpos em baixos títulos, de especificidade não determinada. Apresentava crioaglutinina positiva (IgM). Com um ano e 10 meses de idade, notava-se, ainda, atraso de desenvolvimento neuropsicomotor, com distúrbio da fala e com perda significativa de audição e seqüela de meningite bacteriana. O paciente fazia uso regular de fenobarbital. A princípio, necessitou de hemotransfusões, mas com a introdução do tratamento para AHAI com corticosteróides e imunoglobulinas, apresentou boa resposta inicial. Entretanto, houve recaída da anemia após quatro semanas e a terapia com corticosteróides foi reintroduzida, tendo o paciente feito uso de forma intermitente até os 13 anos de idade. A partir de então, evoluiu com febre, perda de peso importante, palidez cutâneo-mucosa, quando foi então detectada hepatoesplenomegalia associada à piora de seu padrão hematológico (Hb: 6,8 g/dl, Reticulócitos: 1,6%). Realizou-se ultra-sonografia abdominal, que evidenciou hepatoesplenomegalia, litíase biliar e extensa linfadenomegalia retroperitoneal e mesentérica. Em maio de 2001, foi submetido à laparotomia exploratória para realização de colecistectomia, biópsia hepática e de linfonodos. Durante a laparotomia, não foram evidenciadas alterações macroscópicas no baço. A biópsia hepática mostrou alterações reacionais. Um linfonodo mesentérico revelou estado reacional hiperplásico e um linfonodo retroperitoneal evidenciou quadro histopatológico sugestivo de LH, onde se observaram raras células binucleadas, com aspecto semelhante à célula de Reed-Sternberg. Como não havia subversão da arquitetura do linfonodo, o estudo histopatológico foi compatível com LH com padrão interfolicular. A imunohistoquímica revelou marcadores de superfície celular compatíveis com LH (CD30 e CD15 positivos).

A tomografia do tórax não evidenciou massa mediastinal. Com base na história clínica e na propedêutica realizada, o paciente foi classificado como estágio IIB. Iniciou-se esquema de quimioterapia ABVD (adriamicina 25mg/m², bleomicina 10mg/m², vimblastina 6mg/m² e dacarbazina 375mg/m²), recebendo seis ciclos de junho a dezembro de 2001. Houve boa resposta terapêutica constatada pela melhora do padrão hematológico, recuperação ponderal e melhora progressiva das

alterações encontradas nos exames de imagem. Em novembro de 2003, 23 meses após o término da QT, os exames de imagem e o hemograma estavam sem anormalidades e o paciente, então com 16 anos, continuava em acompanhamento no Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas, sem recaída.

DISCUSSÃO

O LH pode apresentar anormalidades imunológicas, incluindo AHAI, trombocitopenia e neutropenia imunes e anticorpos para receptores de insulina.⁶⁻⁹ Nos adultos, as neoplasias linfoproliferativas são as doenças mais comuns associadas à AHAI sintomática. Nas crianças, entretanto, a AHAI é raramente associada à neoplasia.

Trombocitopenia e AHAI são manifestações clínicas bem reconhecidas de linfoma não-Hodgkin de células B e de leucemia linfocítica crônica, refletindo a produção aberrante de auto-anticorpos pelo clone neoplásico.¹⁰ Ao contrário, no LH essas manifestações são pouco freqüentes.¹¹ Trombocitopenia é relatada em 1,5% dos casos de LH, mas sem correlação com o estágio da doença ou com sua atividade, podendo preceder o quadro clinicamente detectável por anos.^{10, 11}

A associação entre AHAI e LH foi relatada pela primeira vez em 1967. Em geral, essa associação é observada em pacientes com esclerose nodular ou depleção linfocitária, com doença avançada e sintomas sistêmicos.⁶ Pode ocorrer, entretanto, em todos os estágios do LH¹² e tem sido descrita como uma manifestação de LH clinicamente oculto.^{11,13,14} Dessa maneira, a AHAI pode ocorrer antes, simultaneamente ou anos após o diagnóstico de LH e em geral precede a recaída do LH.^{6,12} A incidência de AHAI em adultos com LH é estimada em 2,7% e em pacientes pediátricos menor que 1%.¹¹ Nos últimos 30 anos, foram relatados em torno de 14 casos de LH e AHAI em crianças. Nesses casos, a AHAI precedeu o diagnóstico de LH em apenas dois pacientes, tendo ocorrido dois meses e dois anos antes do LH, respectivamente.^{8,15}

Os auto-anticorpos de classe IgG são os mais freqüentemente responsáveis por AHAI em crianças. Em todos os casos de AHAI e LH, o anticorpo detectado foi do tipo IgG, de reação quente.^{2,7,8} Nosso paciente, ao contrário, apresentou crioaglu-

tinina positiva (IgM), menos freqüente no grupo pediátrico.

A patogênese do fenômeno imune na LH permanece obscura. Pacientes com LH apresentam resposta imune celular deficiente devido à diminuição no número dos linfócitos T e prejuízo na sua função e produção aberrante de citocinas. A diminuição da atividade de células T-citotóxicas pode resultar em produção excessiva de auto-anticorpos. Alternativamente, produção de citocinas pelas células de Reed-Sternberg ou pela população de linfócitos reativos ou células plasmáticas circunjacentes pode produzir doença auto-imune.¹⁰

A maioria dos casos relatados de AHAI com LH tem mostrado resposta inicial ao tratamento com corticosteróides ou imunoglobulinas endovenosas, mas casos graves resistentes e até fatais têm sido descritos.^{11,14} Este relato apresenta paciente com resposta inicial satisfatória ao tratamento, permanecendo estável por aproximadamente quatro anos antes do diagnóstico de LH. Para a maioria dos casos de LH associado a anormalidades imunológicas, o tratamento definitivo da LH parece ser necessário para o controle do processo auto-imune e a resolução em longo prazo das citopenias.¹¹ Foi o que ocorreu neste caso relatado.

Em conclusão, a AHAI é pouco freqüente em pediatria e sua associação com LH é pouco relatada. Na casuística do Hospital das Clínicas da UFMG no período de 1983 a 1999, entre as 31 crianças acompanhadas, nenhuma apresentou AHAI como manifestação clínica inicial de LH⁵. A apresentação de LH com citopenias imunes pode causar dificuldades no diagnóstico e estadiamento.¹⁰ A morbidade e mortalidade do LH associadas a manifestações auto-imunes podem estar aumentadas devido à dificuldade em encontrar hemoderivados compatíveis, resposta fugaz à transfusão e neutropenia imune associada.¹¹ Em geral, o diagnóstico de AHAI não apresenta dificuldades. A questão essencial é definir se ela é primária ou secundária. A maioria dos casos de AHAI crônica é secundária a uma doença de base grave; assim, esses pacientes demandam seguimento clínico rigoroso e prolongado pelo pediatra, mesmo que em uma avaliação inicial ele tenha sido considerado portador de AHAI primária. Dessa maneira, o LH deve ser considerado no diagnóstico diferencial de uma criança com AHAI crônica.

REFERÊNCIAS

1. Ware RE, Rosse WF. Autoimmune Hemolytic Anemia. In: Nathan DG, Orkin SH, editors. Hematology of infancy and childhood. Philadelphia: W. B. Saunders; 1998. v 1, p. 499-522.
2. Berberoglu S. Anaemia in a child. *Postgrad Med J* 1995; 71: 689-91.
3. Link MP, Donaldson SS. The lymphomas and lymphadenopathy. In: Nathan DG, Orkin SH, editors. Hematology of infancy and childhood. Philadelphia: W. B. Saunders; 1998. v.1, p. 1323-58.
4. Hudson MM, Donaldson SS. Treatment of pediatric Hodgkin's lymphoma. *Semin Hematol* 1999; 36: 313-23.
5. Oliveira BM, Viana MB, Cunha KCCMS. Linfoma de Hodgkin na infância: experiência de 16 anos em uma única instituição. *J Pediatr (RJ)* 2000; 76: 281-6.
6. Eisner E, Ley AB, Mayer K. Coombs'-positive hemolytic anemia in Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1967; 66: 258-73.
7. May RB, Bryan JH. Autoimmune hemolytic anemia and Hodgkin disease. *J Pediatr* 1976; 89: 428-9.
8. Chu JY. Autoimmune hemolytic anemia in childhood Hodgkin's disease. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1982; 4: 125-8.
9. Weitberg AB, Harmon DC. Autoimmune neutropenia, hemolytic anemia, and reticulocytopenia in Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1984; 100: 702-3.
10. Brady-West DC, Thame J, West W. Autoimmune haemolytic anaemia, immune thrombocytopenia, and leucopenia. An unusual presentation of Hodgkin's disease. *West Indian Med J* 1997; 46: 95-6.
11. Shah SJ, Warriar RP, Ode DL, Lele HE, Yu LC. Immune thrombocytopenia and hemolytic anemia associated with Hodgkin disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996; 18: 227-9.
12. Levine AM, Thornton P, Forman SJ, Van Hale P, Holdorf D, Rouault CL, Powars D, Feinstein DI, Lukes RJ. Positive Coombs test in Hodgkin's disease: significance and implications. *Blood* 1980; 55: 607-11.
13. Kalmanti M, Polychronopoulou S. Autoimmune hemolytic anemia as an initial symptom in childhood Hodgkin's disease. *Pediatr Hematol Oncol* 1992; 9: 393-5.
14. Majumdar G. Unremitting severe autoimmune haemolytic anaemia as a presenting feature of Hodgkin's disease with minimum tumour load. *Leuk Lymphoma* 1995; 20: 169-72.
15. Carpentieri U, Daeschner CW, 3rd, Haggard ME. Immunohemolytic anemia and Hodgkin disease. *Pediatrics* 1982; 70: 320-1.