



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Crioaglutinémia secundária a infeção: a propósito de um caso clínico

Filipe André da Silva Pereira

Maio, 2019



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Crioaglutinémia secundária a infeção: a propósito de um caso clínico

Filipe André da Silva Pereira

Dra. Patrícia Maria de Sá Pires Ferreira

Maio, 2019

Resumo

Cold agglutinin disease is part of a group of diseases entitled autoimmune haemolytic anaemias. It is extremely rare in Paediatrics becoming increasingly more frequent within the adult age. In the paediatric age it is more frequent after an infection, the most common one being caused by *Mycoplasma pneumoniae*. Cold agglutinin disease occurs due to the formation of antibodies with optimal activity at 4°C, which allow the binding and activation of the complement sequence leading to an intravascular and extravascular haemolysis.

In this work I intend to describe a case of cold agglutinin disease in the Hospital de Vila Franca de Xira as well as gather and summarize the updated information concerning the disease.

A crioaglutinémia faz parte de um conjunto de doenças designadas por anemia hemolítica autoimune. A sua incidência é extremamente rara na idade pediátrica sendo mais comum no adulto. Na idade pediátrica costuma ser secundária a infeção, nomeadamente por *Mycoplasma pneumoniae*. A crioaglutinémia ocorre pela formação de anticorpos que permitem a ligação do complemento à membrana eritrocitária promovendo a sua hemólise a nível intravascular e extravascular.

Neste trabalho pretendo relatar um caso da patologia em questão (identificado no Hospital de Vila Franca de Xira) bem como reunir e resumir a informação mais atual existente sobre o tema.

Palavras chave: Crioaglutinémia; AHAI; Pediatria

O trabalho final exprime a opinião do autor e não da FML

Índice

Resumo	3
Abreviaturas	5
Introdução	6
Caso Clínico	7
Revisão teórica:	14
Epidemiologia	14
Classificação	14
Fisiopatologia	15
Manifestações clínicas	18
Abordagem diagnóstica	20
Diagnóstico diferencial	21
Etiologia e plano de investigação no diagnóstico etiológico	23
Tratamento	25
Seguimento e prevenção de futuras crises	27
Discussão do Caso Clínico	28
Referências Bibliográficas	30

Abreviaturas

AHAI - Anemia hemolítica auto imune

ALT - Alanina aminotransferase

AST - Aspartato aminotransferase

DAMP - Padrões moleculares associados a danos

EBV – Vírus do *Epstein-Barr*

Fc - Fragmento cristalizável do anticorpo

IgG - Imunoglobulina G

IgM - Imunoglobulina M

LDH - Lactato desidrogenase

PAMP - Padrões moleculares associados a patogénios

PCR – Reação em cadeia da polimerase

RDW - Amplitude de distribuição dos eritrócitos

TNF - Fatores de Necrose Tumoral

Introdução

O presente Trabalho Final de Mestrado foi elaborado com base num caso clínico de Pediatria do Hospital de Vila Franca de Xira. A criança deu entrada no serviço de urgência com um quadro de febre, palidez mucocutânea, recusa alimentar, tosse, rinorreia, congestão nasal, colúria e analiticamente com uma anemia hemolítica, tendo-se apurado a etiologia autoimune após investigação etiológica. Durante o internamento foi diagnosticada com pneumonia atípica, e ainda um teste de Coombs direto positivo e crioaglutininas positivas. O caso clínico que se apresenta foi escolhido pela sua raridade na idade pediátrica, suscitando muitas questões em relação à sua abordagem diagnóstica e terapêutica. Esta Tese pretende atualizar e reunir num único trabalho, a escassa informação existente sobre esta patologia em Pediatria. A criança mantém seguimento no Hospital Vila Franca de Xira e no Hospital Dona Estefânia, o que permite ainda destacar a entreaajuda entre os diversos profissionais de saúde dos diferentes hospitais, de forma a proporcionar o melhor cuidado possível dentro do conhecimento científico que existe.

A revisão teórica do trabalho foi realizada com base numa pesquisa bibliográfica no PubMed entre Dezembro e Fevereiro de 2019, com as seguintes palavras-chave “cold agglutinin pediatric”, “cold agglutinin child”, “cryoagglutinins pediatric”, “cryoagglutinins child” e 2 livros de texto, Nathan and Oski’s “Hematology and oncology of infancy and childhood” e Lanzowsky, P. “Manual of Pediatric hematology and oncology”. Foram excluídos os artigos que não se encontravam em inglês tendo sido selecionados 13 artigos, maioritariamente de “case reports”.

Caso Clínico

Identificação: L.S.S. nascida a 30 de Novembro de 2015, sexo feminino, natural e residente em Benavente.

Internamento: Internada a 2 de Dezembro de 2018 por febre, recusa alimentar parcial, tosse emetizante, rinorreia anterior e posterior, congestão nasal, colúria, sensação de diminuição do débito urinário e dor nos membros inferiores.

Antecedentes Familiares e Sociais: Mãe de 29 anos saudável, fumadora exercendo o seu trabalho como relações públicas em restauração. Pai de 35 anos saudável, fumador e trabalhador em posto de combustível. Meio-irmão de 10 anos saudável, com sucesso escolar. Sem antecedentes familiares relevantes. O agregado familiar é composto pelos pais e a criança, com apartamento em meio urbano com eletricidade, saneamento e gás em botija. Sem animais domésticos. Sem antecedentes sociais, culturais religiosos ou económicos relevantes a referir.

Antecedentes Pessoais: A gestação decorreu sem intercorrências. O parto foi às 38 semanas por cesariana devido a trabalho de parto estacionário com desacelerações fetais. O índice de APGAR foi de 10 ao primeiro minuto, 10 ao quinto minuto e 10 aos 10 minutos. Em relação à somatometria do nascimento, a criança era leve para a idade gestacional com um peso de 2600 g (percentil 3), comprimento de 47,5 cm (percentil 15) e perímetro cefálico de 31,5 cm (percentil 3). O período neonatal ocorreu sem intercorrências.

Tem tido uma boa evolução estatura-ponderal com peso, comprimento e perímetro cefálico no percentil 15. A alimentação foi por aleitamento materno exclusivo até aos seis meses, com diversificação alimentar desde então sem intercorrências. Atualmente a alimentação é segundo o padrão familiar, sem restrições. O desenvolvimento psico-motor tem sido adequado. O programa nacional de vacinação está atualizado com uma toma da vacina *rotavírus*. É seguida pelo médico de família no centro de saúde de Benavente. Ingressou na escola em Setembro de 2018. Tem sido uma criança saudável, sem internamentos ou cirurgias anteriores e sem alergias conhecidas.

História de Doença Atual: Criança do sexo feminino, 3 anos, recorre ao Serviço de Urgência do Hospital Vila Franca de Xira no dia 2 de Dezembro de 2018, com um quadro de oito dias de febre (Temperatura máxima retal 39.9°C), recusa alimentar parcial, tosse por vezes emetizante, rinorreia anterior e posterior e congestão nasal, colúria e sensação de diminuição do débito urinário. Refere ainda dor nos membros inferiores três dias antes de recorrer ao serviço de urgência sem limitações na marcha ou alterações cutâneas visíveis. Nega alterações na quantidade, frequência ou cor das fezes.

Exame Objectivo na admissão: Pressão arterial de 93/55 mmHg (percentil P50-90), peso 13 kg, altura 91 cm, destacando-se o bom estado geral sem sensação de doença grave. A doente apresentava pele e mucosas hidratadas, mas com ligeira palidez mucocutânea, anictérica, sem exantema, bem perfundida e sem sinais meníngeos. O tórax apresentava configuração normal à inspeção, simétrico e equimóvel com a respiração, sem sinais de dificuldade respiratória. À auscultação cardíaca: S1 e S2 normofonéticos, frequência cardíaca 110 batimentos por minuto, sem sopros ou extrasons. À auscultação pulmonar: murmúrio vesicular mantido e simétrico, sem ruídos adventícios. Sem alterações à inspeção abdominal, com abdómen plano, móvel com os movimentos respiratórios, percussão sem alterações, com abdómen mole e depressível, indolor e sem organomegalias palpáveis. A otoscopia não revelou alterações, com boa visibilidade da membrana timpânica. Na orofaringe, observou-se um ligeiro exsudado amigdalino. Destacava-se também um eritema perioral e uma lesão aftosa no bordo do lábio superior. Exame osteoarticular dos membros inferiores sem alterações da coloração ou deformidade visível, com mobilização passiva e ativa sem limitações ou dor.

Exames complementares de diagnóstico à admissão: Com base nesta sintomatologia foram pedidos exames complementares de diagnóstico, nomeadamente análises sanguíneas (disponíveis na tabela 1), avaliação sumária da urina, urocultura e ecografia abdominal e renal.

Parâmetro avaliado	Valor à entrada no serviço de urgência	Valor de referência
Hemoglobina (g/dL)	9,8	11,5-13,5
Hematócrito (%)	27,5	34-40
Volume Globular Médio (fl)	76	75-87
Hemoglobina globular média (pg)	27	24-30
RDW (%)	13,4	11,6-14
Reticulócitos (%)	4,8	0,5-1,8%
Leucócitos (U/ μ L)	18 400	5 000-13 000
Neutrófilos (U/ μ L)	12 060 (65,5%)	1 500-11 000
Linfócitos (U/ μ L)	5 370 (29,2%)	2 000-14 000
Monócitos (U/ μ L)	500 (2,7%)	0-2 000
Plaquetas (U/ μ L)	440 000	150 000- 400 000
Proteína C reativa (mg/dL)	1,56	0-0,5
Tempo de protrombina (seg)	12,6	11-13
INR	1,05	1-2
Tempo de tromboplastina parcial ativado (aPTT) (seg)	29	24-33
Glicémia (mg/dL)	96	70-110
Urémia (mg/dL)	30	17-39
Creatininémia (mg/dL)	0,4	0,3-1
Sódio sérico (mmol/L)	136	136-145
Caliémia (mmol/L)	4,4	3,5-5
AST (UI/L)	70	10-47
ALT (UI/L)	27	24-49
Gama Glutamil Transpeptidase (UI/L)	19	5-17
Fosfatase Alcalina (UI/L)	139	190-450
Bilirrubina Total (mg/dL)	1,97	0-1
Bilirrubina Direta (mg/dL)	0,3	0-0,3
Bilirrubina Indireta (mg/dL)	1,67	0-0,8
LDH (UI/L)	1500	155-280
Haptoglobina (g/dL)	0,1	1,5-20

Tabela 1 – Avaliação analítica no serviço de urgência (2 de Dezembro de 2018)

A urina II tinha um pH de 7, cor amarelo escuro, proteínas 15 mg/dL urobilinogénio superior a 12 mg/dL, hemoglobínúria 0,5mg/dL, negativa para leucócitos, nitritos, glucose, corpos cetónicos e pigmentos biliares. A urocultura veio negativa, sem microorganismos identificáveis.

A ecografia abdominal demonstrava um fígado normodimensionado sem lesões focais do parênquima com reforço de ecogeneidade nos espaços periportais, aspeto a relacionar com hepatopatia aguda. Vesícula biliar, vias biliares e baço sem alterações. Pâncreas não visualizado por interposição de aerocolia.

A ecografia renal demonstrava rins normodimensionados de contorno e ecoestrutura conservada e simétrica. Nódulo de 9x7mm exofítico no terço médio do rim esquerdo estabelecendo diagnóstico diferencial entre lesão renal exofítica versus nódulo esplénico acessório contíguo ao rim, recomendando-se a sua reavaliação dentro de três meses. Sem hidronefrose.

A doente foi internada no serviço de pediatria para estudo etiológico da hemólise intravascular.

Evolução ao longo do internamento: Durante o internamento, tornou-se exuberante um quadro de infeção respiratória com febre, tosse com expectoração, congestão nasal e roncosp dispersos à auscultação pulmonar, pelo que foi realizada radiografia torácica, a qual demonstrou infiltrado intersticial peri-hilar bilateral. Foi diagnosticada pneumonia atípica tendo cumprido azitromicina oral durante cinco dias, com melhoria progressiva da sintomatologia respiratória. Manteve-se sempre sem sinais de dificuldade respiratória ou hipoxemia. O último pico febril foi a 8 de Dezembro de 2018.

Manteve-se sempre hemodinamicamente estável e com bom estado geral. Manteve tolerância oral, com melhoria progressiva da ingestão, cumprindo reforço hídrico por via oral. A urina foi-se tornando progressivamente mais clara. O valor mais baixo de hemoglobina foi de 7,7 g/dL no segundo dia do internamento (4 de Dezembro de 2018). A avaliação analítica ao longo do internamento e à data de alta podem ser consultadas na tabela 2.

A morfologia do sangue periférico realizada no internamento demonstrava: anemia, anisocitose, muitos micro-esferócitos; policromatofilia moderada; trombocitose confirmada com alguns agregados plaquetários. Sem outras alterações.

Durante o internamento foram realizados diversos exames serológicos sendo de destacar uma pesquisa rápida do antígeno do *Streptococcus A* negativo, serologias *Citomegalovírus* IgG positivo IgM negativo, *EBV* negativo, *vírus da hepatite A* negativo, *Mycoplasma pneumoniae* negativo e *Chlamydia pneumoniae* negativo. Nas fezes detetou-se *Enterovírus* positivo, *Rotavírus* e *Adenovírus* negativo. O painel de bactérias e vírus respiratórios isolados a partir das secreções nasofaríngeas por PCR demonstrou *Streptococcus pneumoniae* positivo, *Haemophilus influenza* positivo e *Rinovírus* positivo.

No dia 4 de Dezembro de 2018, foi observado um teste Coombs direto positivo, com pesquisa de anticorpos irregulares IgG negativa, mas com Coombs monoespecífico C3d positivo. Foi contactado o Serviço de Hematologia Pediátrica do Hospital Dona Estefânia, que referiu que estes anticorpos seriam muito específicos da hemoglobinúria paroxística, pelo que foi pedido o teste de Donath Landstainer, cujo resultado foi negativo. Foi também feita a medição da titulação das crioaglutininas, com um resultado positivo para a crioaglutinina anti-I com um título de 64.

Por melhoria do estado geral, a criança teve alta no dia 13 de Dezembro de 2018, com o diagnóstico de: anemia hemolítica intravascular autoimune com crioaglutininas anti-I positivas, de provável etiologia infecciosa (*Enterovírus* positivo nas fezes; *Rinovírus*, *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenza* positivos nas secreções nasofaríngeas). À data de alta, encontrava-se com ligeira palidez mucocutânea, sem icterícia, bem perfundida. À auscultação cardíaca: audível S1 e S2 normofonéticos, sem sopros nem extrasons, com frequência cardíaca de 90 batimentos por minuto. À auscultação pulmonar: murmúrio vesicular mantido e simétrico, sem ruídos adventícios. Abdómen plano, mole e depressível, sem organomegalias palpáveis. Otoscopia e orofaringe sem alterações visíveis. Analiticamente, apresentava uma hemoglobina de 9,6g/dL sem outras alterações, evidenciadas na tabela 2. Foi encaminhada para consulta no Hospital Vila Franca de Xira e Hospital Dona Estefânia a fazer tratamento com ácido fólico 2,5mg uma vez por dia adicionalmente às medidas preventivas do frio (aquecimento corporal com uso de roupa quente e alimentação aquecida).

Parâmetro avaliado		2/12/2018 (entrada)	4/12/2018	7/12/2018	13/12/2018 (alta)	Valor de referência
Hemoglobina (g/dL)		9,8	7,7	8,2	9,6	11,5-13,5
Reticulócitos (%)		4,8	6,4	87	13,1	0,2-1
Leucócitos (U/ μ L)		18 400	16 800	16 700	9 000	5 000-13 000
Neutrófilos (U/ μ L)		12 060 (65,5%)	9 270 (55,2%)	9 070 (54,3%)	3 660 (40,7%)	1 500-11 000
Linfócitos (U/ μ L)		5 370 (29,2%)	6 800 (40,5%)	6 450 (38,6%)	4 730 (52,6%)	2 000-14 000
Plaquetas (U/ μ L)		440 000	532 000	593 000	458 000	150 000- 400 000
Proteína C reativa (mg/dL)		1,56	5,2	4,7	2,4	0-0,5
Urémia (mg/dL)		30	20	23	25	17-39
Creatininemia (mg/dL)		0,4	0,4	0,2	0,4	0,3-1
Sódio sérico (mmol/L)		136	138	140	138	136-145
Caliemia (mmol/L)		4,4	4,5	4,2	4,2	3,5-5
AST (UI/L)		70	68	27	22	10-47
ALT (UI/L)		27	31	21	19	24-49
Bilirrubina Total (mg/dL)		1,97	1,6	0,8	0,23	0-1
Bilirrubina Direta (mg/dL)		0,3	0,3	0,1	0,07	0-0,3
Bilirrubina Indireta (mg/dL)		1,67	1,3	0,7	0,16	0-0,8
LDH (UI/L)		1 500	1 299	965	457	155-280
Haptoglobina (g/dL)		0,1	0,5	0,8	1,3	1,5-20
Avaliação sumária da urina	Urobiligenúria (mg/dL)	12	8	3	0,2	Negativo
	Hemoglobinúria (mg/dL)	0,5	1	Negativo	Negativo	Negativo

Tabela 2 – Avaliação analítica ao longo do internamento

Seguimento após a alta: No dia 8 de Janeiro de 2019, voltou à consulta no Hospital de Vila Franca de Xira, referindo dores ligeiras dos membros inferiores ocasionais, um episódio de vômito e um pico febril a 4 de Janeiro de 2019, mas sem queixas de alterações urinárias ou gastrointestinais. Ao exame objetivo não se observaram achados relevantes. Analiticamente, destacava-se uma melhoria significativa da hemoglobina (12 g/dL), um aumento da haptoglobina (1,9 g/dL) e uma diminuição LDH (238 UI/L) bem como da proteína C reativa (1,55 mg/dL). Ficou agendada nova consulta, aconselhando-se que mantivesse as mesmas medidas preventivas que tinham sido sugeridas no internamento, além da toma de ácido fólico 2,5 mg por dia.

Regressou novamente à consulta no Hospital de Vila Franca de Xira dia 11 de Fevereiro de 2019, sem queixas de novo. Ao exame objetivo, apresentava um ótimo estado geral, não existindo achados relevantes. Analiticamente, houve uma subida da hemoglobina para 13 g/dL, com restantes parâmetros normais. De destacar a negatividade contínua da serologia do *Mycoplasma pneumoniae*, urina sem alterações e um teste de Coombs negativo, sem qualquer identificação de complemento nos eritrócitos. Manteve as medidas preventivas do frio, assim como a toma de ácido fólico 2,5mg por dia.

Revisão teórica:

Epidemiologia

A anemia hemolítica autoimune tem uma prevalência de 1 em 100 000 na população, sendo rara em crianças, aproximadamente 1 em 200 000 ^[1] e difícil de estimar a incidência ou prevalência da crioaglutinémia. Contudo, existem alguns casos descritos na literatura que estimam a incidência da crioaglutinémia em 8-25% de doentes com anemia hemolítica autoimune. ^[2]

As crioaglutininas foram descritas inicialmente por Landsteiner em 1903 mas a doença designada por crioaglutinémia só foi descrita como entidade distinta em 1950. ^[3]

Classificação

A crioaglutinémia inclui-se num grupo de doenças designadas de anemias hemolíticas autoimunes com anticorpos reativos ao frio. Dentro deste leque de doenças, existem outras, nomeadamente a hemoglobinúria paroxística ao frio e a aglutinémia mista, que serão caracterizadas no capítulo de diagnóstico diferencial. ^[2,4]

A crioaglutinémia por si só pode ser primária/idiopática ou secundária, sendo que nesta última há uma causa identificada, enquanto que na primeira não há.

A patologia idiopática afeta maioritariamente as pessoas mais idosas, sendo a causa secundária mais frequente em adolescentes, jovens adultos e crianças, após episódios de infeção, exposição a tóxicos ou na sequência de neoplasias, quer sejam linfoproliferativas ou de tecidos sólidos. ^[2,4,5,6]

Fisiopatologia

A crioaglutinemia é causada por auto-anticorpos IgM que demonstram a sua atividade máxima a 4°C, mas que também revelam atividade a temperaturas mais altas. As crioaglutininas podem existir em circulação na população saudável, não sendo patogênicas; Porém, quando levam a hemólise eritrocitária, tornam-se patológicas. [4]

É importante realçar que apesar de os anticorpos terem a sua atividade máxima aos 4°C, esta temperatura não é atingida a nível corporal. A capacidade patogénica dos anticorpos reside no fato de eles exibirem amplitude térmica e no fato de, apesar de terem a sua atividade máxima a 4°C, terem atividade a temperaturas mais altas, que podem ser atingidas nas extremidades periféricas ou a nível central. O que alguns estudos parecem indicar é a ligação do anticorpo a nível periférico com a ligação do complemento mas que, quando o sangue atinge a circulação central, com temperatura mais elevada, haja a dissociação do anticorpo, existindo apenas a ligação ao complemento. [6,7]

A patologia resulta da ligação de anticorpos IgM a antígenos polissacáridos da membrana eritrocitária, (antígenos I, i ou Pr).^[7] Após esta ligação existem dois mecanismos de hemólise possíveis. Primeiramente (e mais frequente), ocorre a fixação de complemento, nomeadamente a molécula C3d, levando à opsonização pelos macrófagos no sistema reticuloendotelial, a nível predominantemente hepático. [1,3,8,9] Para além disso, pode ocorrer a interação entre a fração Fc da imunoglobulina e o componente C1q do complemento, que leva à ativação da sequência do complemento até ao C9, com a formação de poros na membrana eritrocitária e a sua destruição celular por mecanismo direto. [3]

Na causa infecciosa, muitas vezes o fator desencadeante da criação de crioaglutininas não advém dos PAMPs da bactéria ou do vírus em si, mas sim da destruição tecidual que o patógeno origina, libertando DAMPs do próprio que vão funcionar como antígenos para a criação de anticorpos. [9] Outro fator que predispõe à hemólise eritrocitária de etiologia infecciosa é a ligação de alguns componentes proteicos ao antígeno eritrocitário, alterando-o e tornando-o imunogénico, normalmente cerca de duas a três semanas após a infeção. [10]

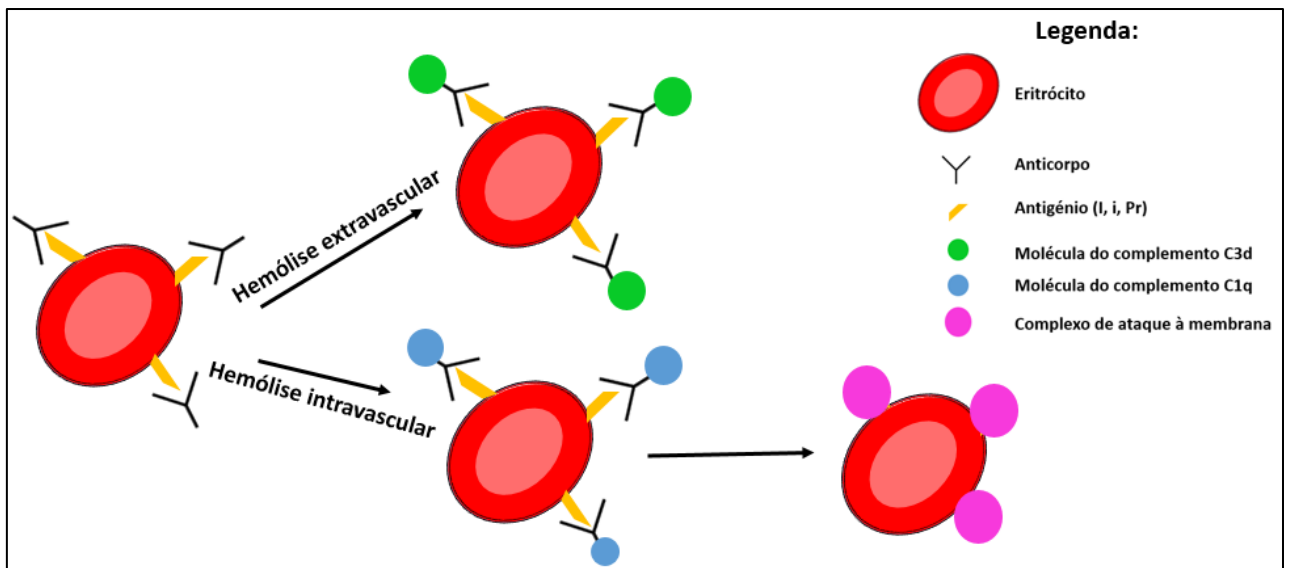


Figura 1 – Esquema representativo da fisiopatologia da crioglobulinemia

Esta hemólise eritrocitária resultante leva à liberação dos conteúdos enzimáticos do eritrócito, causando um aumento sérico da LDH e da AST. Para além disto, também ocorre transformação do grupo heme da hemoglobina em porfirina e, conseqüentemente, em bilirrubina (fração não conjugada) nos fagócitos do sistema reticuloendotelial, explicando a hiperbilirrubinemia que se observa na anemia hemolítica. [3]

A crioglobulinemia pode ainda levar a um estado de hipercoagulabilidade. Na hemólise intravascular, ocorre a liberação dos conteúdos intracelulares dos eritrócitos, tais como a adenosina difosfato ou fosfolípidos, que podem conduzir à ativação plaquetária, através da sua ligação aos recetores plaquetários. [1]

A hemólise mediada pelo anticorpo IgM pode levar a um aumento do TNF-alfa que altera as propriedades hemostáticas da superfície das células endoteliais, aumentando a ativação do fator tecidual e diminuindo a trombomodulina e a atividade desta proteína. [11]

A aglutinação eritrocitária pode ainda levar a uma insuficiência arterial inerente aos processos de acrocianose, isquemia e necrose, sem existir hemólise evidente associada, quer clínica, quer analiticamente. A morte celular origina a liberação dos conteúdos intracelulares que ativam a cascata de coagulação e, por conseguinte, podem causar um estado de coagulação disseminada intravascular. Uma molécula associada parece ser o high-mobility group box-1. [1,4,5]

Os anticorpos IgM são moléculas grandes pentaméricas que funcionam como ponte entre eritrócitos, possivelmente causando a sua aglutinação e bloqueio de pequenas arteríolas, resultando nos fenômenos isquêmicos e protrombóticos descritos previamente. ^[1]

Esta patologia parece ter um componente hereditário associado. ^[12]

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas na crioaglutinémia dependem do intervalo térmico de ativação das crioaglutininas, sendo que as mesmas agravam a temperaturas mais baixas e melhoram com temperaturas mais altas. [4]

As manifestações mais comuns derivam da anemia (cansaço, dispneia de esforço, palidez, sopro sistólico por alto débito) ou da hemólise (icterícia, colúria, hepatoesplenomegália). [2,4,6]

Pode ainda observar-se acrocianose das extremidades (digital, ponta do nariz, orelhas), necrose cutânea ou ocasionalmente gangrena, que ocorre devido à autoaglutinação dos eritrócitos nos capilares da pele levando a estase sanguínea local. [2,4]

Pode também ocorrer um fenómeno similar ao fenómeno de Raynaud. O fenómeno de Raynaud é reconhecido pelas suas 3 alterações de cor que decorrem do vasospasmo arterial (cor branca), isquémia dos tecidos (coz azulada) e depois retorno da circulação (hiperemia). No entanto, o fenómeno na crioaglutinémia é distinto. Primariamente, ocorre a cor azulada da isquémia que pode reverter com aquecimento à cor branca. [2]

Um achado típico da crioaglutinémia é ainda a hemoglobinúria (existente em 80% dos casos), sendo um achado não inteiramente esclarecido, mas que não se relaciona com fenómenos de lesão renal aguda. [2] O mecanismo associado parece ser a hemólise intravascular, que leva à libertação de hemoglobina livre na circulação. Esta hemoglobina pode ser eliminada por dois mecanismos. O primeiro é pela sua ligação à haptoglobina, proteína produzida a nível hepático, formando um complexo que é eliminado a nível hepático pelas células de Kupffer. Este mecanismo causa a diminuição sérica da concentração da haptoglobina, ocorrendo um aumento da sua produção hepática de forma a compensar o seu gasto. No entanto, o grau de hemólise pode ser superior à produção de haptoglobina causando hemoglobinémia. A hemoglobina livre no plasma é então filtrada a nível renal, sendo reabsorvido o ferro. Todavia, se a hemólise exceder a capacidade de reabsorção a nível dos túbulos renais, poderá constatar-se a presença de hemoglobina na urina, conferindo-lhe uma cor escura e causando a positividade do teste rápido de hemoglobinúria. Uma análise da sedimentação urinária revelará que não existem eritrócitos na urina, mas sim hemoglobina livre e hemossiderina. [3]

Quando a crioaglutinémia é de origem secundária pode ainda manifestar-se com a patologia de base em questão. Como na idade pediátrica é mais comum associar-se a infeções, frequentemente respiratórias, mas também outras, as manifestações da respetiva doença de base podem surgir. Na adolescência, parece haver um predomínio de patologias autoimunes como causa secundária. [8]

Abordagem diagnóstica

Perante o diagnóstico de anemia hemolítica autoimune, a crioaglutinémia deve ser pesquisada como causa possível. Não existe nenhum exame que faça o diagnóstico direto da crioaglutinémia.

Analiticamente, a crioaglutinémia poderá não ter nenhuma manifestação ou ter meramente as manifestações de uma anemia hemolítica, com anemia, hiperbilirubinémia (especialmente a fração não conjugada), diminuição da haptoglobina e aumento do LDH. O anticorpo IgM, responsável pela crioaglutinémia, não tem atividade a 37°C, pelo que não é possível ou fiável a sua medição *in vitro*. Deve então ser feita a titulação das crioaglutininas e, se possível, a verificação do intervalo térmico da sua atividade. O teste de Coombs é realizado a 25°C mas, nestes casos deveria ser executado a 0°C, 25°C e 37°C, para avaliar a amplitude térmica. Na urina, poderá haver hemoglobinúria ou urobilinogenúria. ^[1,3,6]

Em relação à morfologia do sangue periférico, ocorre autoaglutinação à medida que o sangue arrefece, revertendo espontaneamente com o aquecimento da amostra. Poderá ainda verificar-se reticulocitose acentuada, devido à resposta medular associada à severidade da hemólise, policromasia, anisocitose, poiquilocitose e, ocasionalmente, esferócitos. Geralmente, existe uma normalidade da série leucocitária e plaquetária. ^[2,5,6]

Caso se proceda à biópsia da medula óssea, poderá observar-se hiperplasia eritroide, como resposta medular à anemia hemolítica. ^[2]

Diagnóstico diferencial

Dentro das anemias hemolíticas autoimunes, devem distinguir-se pelo menos três patologias na sua gênese, que se assemelham clinicamente à crioaglutinémia. De salientar que, na etiologia secundária associada à anemia hemolítica autoimune, com auto-anticorpos reativos ao quente, a patologia do foro autoimune é a mais frequente. No entanto, na anemia hemolítica com anticorpos reativos ao frio, é mais prevalente a patologia infecciosa. Deve também ser feito o diagnóstico diferencial com a anemia hemolítica do foro não-autoimune, sendo o teste de Coombs direto negativo o diferenciador entre os dois grupos de patologias.

Em primeiro lugar, a **Hemoglobinúria paroxística ao frio**, uma patologia muito semelhante à crioaglutinémia, mas com teste de Coombs direto demonstrando C3d positivo, IgG negativo a 37°C, mas, IgG positivo a 4°C. Neste caso, para a distinguir da crioaglutinémia, devem ser pesquisados os anticorpos IgG de Donath-Landsteiner, patognomónicos da patologia. O que ocorre nesta patologia é a associação do complemento quando exposto ao frio, mas com hemólise intravascular apenas quando o sangue é aquecido, havendo dissociação da IgG. [6]

Em segundo lugar, a **Anemia hemolítica autoimune com auto-anticorpos reativos ao quente**, que corresponde a 60-90% dos casos em idade pediátrica e envolve anticorpos IgG, que funcionam preferencialmente a 37°C, levando a hemólise extravascular. Por vezes, consegue fixar as proteínas do complemento e causar concomitantemente hemólise intravascular. Nesta patologia, o teste de Coombs direto demonstra IgG positivo e C3d positivo. [3,6]

Por último, a **Anemia hemolítica autoimune de natureza mista** (com auto-anticorpos reativos ao quente e frio) deve ser distinguida da anemia hemolítica autoimune com auto-anticorpos reativos ao quente com uma titulação insignificante de crioaglutininas. É muito rara na idade pediátrica, atingindo apenas cerca de 5% dos casos de anemia hemolítica autoimune. O diagnóstico é feito quando o teste de Coombs direto é positivo para imunoglobulina IgG e C3d, e existe a presença de crioaglutininas com amplitude térmica superior a 30°C, com ausência de características exclusivas de doença hemaglutínica ao frio. [6] Em diversos estudos, esta patologia não é descrita na idade pediátrica.

Anemias hemolíticas autoimunes na idade pediátrica

	IgG	C3d	Local de hemólise	Comentário
Crioaglutinémia	-	+	Hemólise intravascular e extravascular (fígado)	Hemólise ocorre a temperaturas <30°C. Reatividade térmica máxima 4°C.
AHAI com auto-anticorpos reativos ao quente	+	±	Extravascular (baço)	Hemólise a temperaturas 30-37°C
AHAI mista	+	+	Hemólise intravascular e extravascular	Necessárias crioaglutininas positivas em titulações justificáveis pelo contexto clínico.
Hemoglobinúria paroxística ao frio	4°C	+	+	Anticorpos de Donath-Landsteiner são patognomónicos. Reatividade térmica máxima 4°C.
	37°C	-	+	
			Hemólise intravascular	

Tabela 3 – Tabela diferenciadora das anemias hemolíticas autoimunes na idade pediátrica

Etiologia e plano de investigação no diagnóstico etiológico

A abordagem a um doente que se apresente com a suspeita de anemia hemolítica, após assegurar a estabilidade hemodinâmica, deve incluir o pedido de: hemograma, contagem reticulocitária, teste de Coombs direto, bilirrubina (especialmente a fração indireta), LDH, AST e haptoglobina sérica (se ≥ 18 meses), urémia e creatinémia.

Para avaliar a presença de hemoglobinúria ou urobilinogenúria, deve ser pedida uma avaliação de urina. Adicionalmente, para avaliar fenómenos de hemólise, deve ainda ser requisitado um esfregaço do sangue periférico.

Quando a clínica e as avaliações analíticas são sugestivas de crioaglutinémia, e a hemoglobinúria paroxística ao frio foi excluída, deve ser feita a titulação das crioaglutininas, e avaliada a amplitude térmica das mesmas.

Como fisiologicamente a titulação é inferior a 40, valores mais altos são indicativos da sua presença, podendo atingir valores tão elevados como 2000. Um estudo em 1978 contabilizou a titulação fisiológica de crioaglutininas ao longo das várias idades tendo demonstrado um valor médio de 4 dos 0-8 anos, 8 dos 9-16 anos (sendo este o pico máximo), e 7 dos 17-24 anos. A titulação parece ser maior no sexo feminino mas não parece estar associada ao grupo sanguíneo. ^[13]

Como a maioria dos casos em idade pediátrica são devidos a uma causa secundária, deve ser feito o diagnóstico etiológico. A evidência atual demonstra que os exames pedidos devem ser orientados pela clínica do paciente. Como abordagem inicial, poderão ser pedidos os anticorpos antinucleares, a análise quantitativa das imunoglobulinas e, no caso de crioaglutininas positivas, o teste serológico do *Mycoplasma pneumoniae* e do vírus *Epstein-Barr*.

Das inúmeras infeções que podem cursar com crioaglutinémia destaca-se o *Mycoplasma pneumoniae* como a principal causa, com valores muito elevados de crioaglutininas (> 500). Não obstante, outras infeções também podem cursar com crioaglutininas positivas, normalmente em valores mais baixos, tais como o *Citomegalovírus*, o *Influenzavírus*, o vírus da *Varicela-zoster*, o *Haemophilus influenza*, o *Adenovírus*, a *Legionella pneumoniae*, a *Listeria monocytogenes*, a Hepatite A, entre outros. ^[4,14] Tipicamente, a crioaglutinémia pós infeção ocorre por IgM policlonal em contraste à monoclonal da crioaglutinémia em adultos. ^[3]

Tratamento

O tratamento principal e inicial começa pela evicção do frio, quer seja pelo uso de roupa mais quente, ou pela ingestão de comida e bebidas aquecidas. Como a maioria dos casos são situações transitórias, sem grande repercussão hemodinâmica, existe uma melhoria significativa quando a patologia causadora (como o exemplo do caso da infeção) é resolvida sem necessidade de recorrer a terapêuticas invasivas, que muitas vezes trazem mais malefícios que benefícios.^[2,3] Assim sendo, é aconselhada inicialmente uma atitude expectante.

Porém, poderão ser necessários tratamentos mais invasivos, dependendo da situação clínica da criança em questão. Não se encontra comprovada a indicação para transfusão sanguínea em casos não graves (sem compromisso hemodinâmico), parecendo até ter um efeito agravador da hemólise pela natureza fria durante a transfusão, e a fragilidade dos eritrócitos transfundidos pelo seu maior tempo de vida, pela quantidade de complemento existente no plasma do dador e pelo facto de retardar a resposta eritromedular do doente.^[6,8]

Muitas vezes, o tratamento acaba por ser extrapolado da anemia hemolítica com auto-anticorpos reativos ao quente, uma vez que ainda não existem estudos suficientes que demonstrem um tratamento preferencial na crioglutinémia. O uso de corticoterapia sistémica tem sido realizado em alguns casos mais graves, com efeito positivo. No entanto, há várias complicações que têm sido associadas a esta terapêutica com o seu uso crónico, como a possibilidade de novas infeções ou de hepatites autoimunes.^[8]

O uso rotineiro de suplementação de ácido fólico e ferro como auxiliares na eritropoiese não parece estar associado a efeitos secundários nefastos.^[6]

Em casos refratários à terapêutica de evicção e corticoterapia sistémica, poderá proceder-se ao uso “off- label” do Rituximab, um inibidor do CD20, levando então à depleção de células B desde o estágio pré-B até ao linfoplasmocítico, com uma duração de efeito de 6-12 meses, cujo uso tem demonstrado efeitos positivos em diversos “case reports” encontrados na literatura.^[2,6,15]

Outras terapêuticas como o uso de ciclofosfamida ou clorambucilo parecem ter demonstrado algum efeito benéfico na crioaglutinemia grave, mas, com o risco de poderem ser depressores da função medular. ^[2]

Embora teoricamente o uso da plasmáfereze seja de grande importância, visto a IgM ser maioritariamente intravascular, com a capacidade da sua eliminação por esta técnica, estudos indicam apenas um efeito transitório, com mais complicações que benefícios, pelo que se restringe apenas a casos graves.^[2,3] O uso de imunoglobulinas intravenosas carece de estudos para a comprovação da sua aplicabilidade clínica na crioaglutinemia. A esplenectomia está associada ao aumento da mortalidade, não sendo por isso recomendado o seu uso, além do risco aumentado de tromboembolismo e hipertensão pulmonar a longo prazo. ^[2,3]

Seguimento e prevenção de futuras crises

Como na grande maioria dos casos a crioaglutinémia parece existir de forma transitória e secundariamente a uma patologia autolimitada, não está preconizado um seguimento de longo prazo. Os pacientes devem ser acompanhados até resolução do quadro de anemia hemolítica.

A crioaglutinémia é mais frequente em pacientes que já tiveram crioaglutinémia numa infecção prévia. De forma a prevenir a recidiva de crises, recomendam-se as medidas preventivas ao frio já discutidas anteriormente, como o uso de roupa mais quente quando as crianças estiverem expostas a temperaturas mais baixas. ^[2]

O prognóstico da crioaglutinémia é melhor do que a anemia hemolítica autoimune com auto-anticorpos reativos ao quente, porque parece ser uma patologia mais episódica e não está associada a recidivas ao longo do tempo. ^[2]

Discussão do Caso Clínico

O caso clínico demonstra a presença de uma anemia hemolítica autoimune IgG negativa e complemento positiva, com titulação de 64 de crioaglutininas anti-I. Estes resultados são a favor do diagnóstico de crioaglutinémia. Porém, não foi pedida a medição da amplitude térmica das crioaglutininas, cujo resultado permitiria esclarecer se esta era ou não a etiologia da hemólise da doente.

A anemia hemolítica intravascular levou à descida da hemoglobina, com aumento dos conteúdos intracelulares, tal como a LDH e a AST, e diminuição da haptoglobina. É ainda de salientar que, no caso descrito, a alteração urinária mais evidente foi a urobiligenúria, com valor superior a 12 mg/dL, achado incomum na crioaglutinémia, estando mais associado a fenómenos de colestase (que não se encontravam presentes neste quadro). A hemoglobinúria, achado mais frequente da crioaglutinémia, apenas apresentava um valor de 1 mg/dL.

Na grande maioria dos casos, a crioaglutinémia ocorre duas a três semanas após o período infeccioso mas, neste caso, não existe contexto epidemiológico evidente. Destaca-se apenas a infeção respiratória, que se tornou cada vez mais exuberante ao longo do internamento, tendo sido feito o diagnóstico de pneumonia atípica, medicada com azitromicina oral. O quadro hemolítico foi melhorando progressivamente, à medida que a infeção respiratória era tratada, não sendo possível estabelecer uma correlação entre as duas. Assim sendo, é possível que o estudo etiológico feito ao longo do internamento, com positividade para o *Enterovírus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Rinovírus*, seja apenas uma coincidência, sem implicar que haja uma causalidade. É também de reforçar que o *Enterovírus* poderá ser devido a uma infeção prévia ao internamento (e que ainda esteja em período expulsivo), podendo este ser o agente etiológico responsável pelo quadro da crioaglutinémia nesta doente.

Ao segundo dia de internamento, quando a doente alcançou um valor de hemoglobina de 7,7g/dL, ponderou-se a transfusão de uma unidade de concentrado eritrocitário. No entanto, pela ausência de sinais de comprometimento cardiovascular, esta não foi realizada. A anemia hemolítica em si não teve terapêutica dirigida, tendo

revertido espontaneamente. Foi iniciada suplementação com ácido fólico, numa tentativa de facilitar e otimizar a eritropoiese.

A serologia do *Mycoplasma pneumoniae* foi sempre negativa no caso clínico, sendo este o agente mais frequente de positividade das crioaglutininas. Porém, com uma titulação de crioaglutininas de 64, também favorece a etiologia de outro agente causador, porque o *Mycoplasma pneumoniae* costuma atingir titulações muito mais elevadas, tal como descrito na revisão teórica.

Esta criança parece ter um bom prognóstico vital e funcional, uma vez que não teve nenhuma lesão grave cutânea (necrose cutânea ou gangrena) ou outra seqüela, e também não exibiu instabilidade hemodinâmica (nem com hipotensão, nem com taquicardia). Além disso, houve uma evolução favorável do quadro clínico, com resolução quase completa do mesmo. Tal como previamente descrito na revisão teórica, a crioaglutinemia não tem tendência a recidivar ao longo da vida. É, no entanto, aconselhado que mantenha as medidas preventivas do frio (usando roupa quente e alimentação aquecida), aquando da exposição a estas condições.

Referências Bibliográficas

1. Bleakly, N. T., Fontaine, M. J., Pate, L. L., Sutherland, S. M., & Jeng, M. (2011). Disseminated intravascular coagulation due to IgM-mediated autoimmune hemolytic anemia. *Pediatric Blood & Cancer*, 57(2), 329–331. doi:10.1002/pbc.2302
2. Petz, L. D. (2008). Cold antibody autoimmune hemolytic anemias. *Blood Reviews*, 22(1), 1–15. doi:10.1016/j.blre.2007.08.002
3. Nathan and Oski's (2015), Autoimmune hemolytic anemia. In *Hematology and oncology of infancy and childhood*. Elsevier Saunders, Philadelphia, 8th edition. 411-430
4. Mosdósi, B., Nyul, Z., Nagy, A., Bölcskei, K., Decsi, T., & Helyes, Z. (2017). Severe acrocyanosis precipitated by cold agglutinin secondary to infection with *Mycoplasma pneumoniae* in a pediatric patient. *Croatian Medical Journal*, 58(6), 424–430. doi:10.3325/cmj.2017.58.424
5. Yarali, N., Arikoglu, T., Oruc, M., Isik, P., & Tunc, B. (2011). Erythrophagocytosis in Cold Agglutinin Disease. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 33(5), 398. doi:10.1097/mp.0b013e3181dce325
6. Rai P, Sharma G, Singh D, Garg J. Rare presentation of mixed autoimmune hemolytic anemia in children: Report of 2 cases. *J Lab Physicians* 2017;9:332-6. doi: 10.4103/JLP.JLP_95_17
7. Polat, A., & Inan, M. (2003). Cold Agglutinin Disease After Hepatitis A Infection in a Child. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 25(10), 835. doi:10.1097/00043426-200310000-00022
8. Sankaran, J., Rodriguez, V., Jacob, E. K., Kreuter, J. D., & Go, R. S. (2016). Autoimmune Hemolytic Anemia in Children. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 38(3), e120–e124. doi:10.1097/mp.0000000000000542
9. Lee, S.-C., Youn, Y.-S., Rhim, J.-W., Kang, J.-H., & Lee, K.-Y. (2016). Early Serologic Diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia. *Medicine*, 95(19), e3605. doi:10.1097/md.00000000000003605
10. Lanzowsky, P. (2011) Cold autoimmune haemolytic anemia. In *Manual of Pediatric hematology and oncology*. Academic Press, London, 252-254.
11. Rakic´ S. New findings on the physiopathology of acute haemolytic transfusion reactions. *Med Pregl* 1999;52:19–24.

12. Garrow, D. (1958). Cold Antibody Type Virus Pneumonia. *Proceeding of the Royal Society of Medicine – Section of Pediatrics*. 52(1). 641
13. Dube, V. E., Zuckerman, L., & Philipsborn, H. F. (1978). Variation of Cold Agglutinin Levels. *Vox Sanguinis*, 34(2), 71–76. doi:10.1111/j.1423-0410.1978.tb03725.x
14. Youn, Y.-S., Lee, K.-Y., Hwang, J.-Y., Rhim, J.-W., Kang, J.-H., Lee, J.-S., & Kim, J.-C. (2010). Difference of clinical features in childhood *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *BMC Pediatrics*, 10(1). doi:10.1186/1471-2431-10-48
15. Sailer, L. (2007). Rituximab Off Label Use for Difficult-To-Treat Auto-Immune Diseases: Reappraisal of Benefits and Risks. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 34(1), 103–110. doi:10.1007/s12016-007-8020-7