

CASO CLÍNICO / CLINICAL CASE

# Doença por crioaglutininas e pneumonia pneumocócica – relato de caso

# Cold agglutinin disease and pneumococcal pneumonia – case report

/ Luísa Brites<sup>1</sup> / Mariana Gonçalves<sup>2</sup>/ Elsa Gaspar<sup>3</sup> / Lèlita Santos<sup>4</sup><sup>1</sup> Interna de Formação Específica de Reumatologia;<sup>2</sup> Interna de Formação Específica de Medicina Interna e Assistente Convidada da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra<sup>3</sup> Assistente Hospitalar Graduado<sup>4</sup> Assistente graduada sénior

Correspondência:

Luísa Brites

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Serviço de Medicina Interna A-Enfermaria B

Praceta Prof. Mota Pinto, 3000-075 Coimbra

Telefone: 239400400

E-mail: luisapbrites@gmail.com

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade

Artigo recebido em

16/11/2017

Artigo aceite para publicação em

20/12/2017

## / Resumo

A Anemia Hemolítica Auto-Imune é uma patologia rara com uma incidência de 1-3 casos/100.000/ano. Cerca de 10-20% de todos os casos são causados por anticorpos a frio, dos quais um terço é secundário a infeções por agentes atípicos. Os autores descrevem o caso de uma doente do sexo feminino, 76 anos, internada no serviço de Medicina Interna com os diagnósticos de Pneumonia Adquirida na Comunidade e Anemia Hemolítica Auto-Imune. O título de crioaglutininas foi positivo: 64. As serologias (para *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* e *Legionella*) e o estudo de auto-imunidade foram negativos e as hemoculturas positivas para *Streptococcus pneumoniae*, admitindo-se o diagnóstico de anemia hemolítica por crioaglutininas secundária a pneumonia pneumocócica.

**Palavras-chave:** anemia hemolítica auto-imune, doença por crioaglutininas, pneumonia pneumocócica

## / Abstract

*Autoimmune Hemolytic Anemia is a rare condition with an incidence of 1-3 cases / 100.000 / year. About 10-20% of all cases are caused by cold antibodies, of which one third is secondary to infections by atypical agents. The authors describe the case of a 76 years old female patient, admitted in the Internal Medicine service with the diagnoses of Community Acquired Pneumonia and Autoimmune Hemolytic Anemia. Cryoagglutinin titer was positive: 64. Serologies (for *Clamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* e *Legionella*) and autoimmunity study were negative and blood cultures were positive for *Streptococcus pneumoniae*, assuming the diagnosis of Cold agglutinin disease secondary to pneumococcal pneumonia.*

**Keywords:** Autoimmune hemolytic anemia, cold agglutinin disease, pneumococcal pneumonia

## / Introdução

A Anemia Hemolítica Auto-Imune (AHAI) é uma patologia rara com uma incidência de 1-3 casos/100.000/ano caracterizada por um quadro de hemólise devido à presença de autoanticorpos contra antígenos presentes na superfície dos glóbulos vermelhos (GV).<sup>1</sup> A AHAI pode ser classificada como primária/idiopática ou secundária e de acordo com os tipos de anticorpos envolvidos.<sup>2</sup> Estes podem ser IgM, IgG ou, raramente, IgA e podem ser reativos ao calor ou ao frio. Respetivamente, o quadro será denominado de AHAI por anticorpos a quente ou por anticorpos a frio. Cerca de 10-20% de todos os casos de AHAI são causados por anticorpos a frio, dos quais um terço é secundário a infeções por agentes atípicos, nomeadamente *Mycoplasma pneumoniae* e vírus Epstein-Barr (EBV).<sup>3-4</sup> Os anticorpos a frio, ou crioaglutininas, ocorrem naturalmente em praticamente todos os indivíduos, mas em títulos demasiado baixos para que exista evidência de doença. Este subtipo de AHAI, também conhecido por doença por crioaglutininas, tem uma incidência de 1 por milhão por ano, uma prevalência estimada de 14 casos num milhão e é mais comum no sexo feminino.<sup>3</sup> O diagnóstico é estabelecido com base nos seguintes critérios: hemólise crónica, título de crioaglutininas igual ou superior a 64 a 4°C e teste antiglobulina direta (TAD) positivo. O padrão típico do TAD consiste num teste poliespecífico positivo e num teste monoespecífico positivo para C3d e negativo para IgG.<sup>5-7</sup> O tratamento depende da gravidade dos sintomas e da causa da hemólise. Esta é uma etiologia mais frequente no adulto jovem, sendo rara no idoso.

## / Caso Clínico

Doente do sexo feminino, 76 anos, autónoma para as atividades de vida diária, com antecedentes pessoais de insuficiência cardíaca, diabetes tipo 2 não insulino-tratada e dislipidémia. Recorreu ao Serviço de Urgência em janeiro de 2016 por um quadro de dispneia, tosse produtiva com expectoração purulenta, arrepios, mialgias, odinofagia e rinorreia com duas semanas de evolução. Apresentava-se apirética, tensão arterial de 100/57mmHg, polipneica com oxigénio a 6L/min e com saturação periférica de 97%. À auscultação pulmonar tinha roncocalos e sibilos dispersos. Não eram palpáveis adenomegalias ou organomegalias. A gasometria apresentava insuficiência respiratória do tipo 1. Analiticamente destacava-se uma proteína C reativa de 21,7mg/dL, leucócitos  $16,2 \times 10^9/L$ , hemoglobina (Hb) 5,5g/dL, volume corpuscular médio (VGM) 99,1fl, bilirrubina total e indireta de 4,2 e 1,7 mg/dL respetivamente e lactato desidrogenase 859 U/L. O TAD foi positivo e o teste monoespecífico foi positivo para IgM e C3d. A radiografia do tórax era compatível com pneumonia unilateral à direita. Foram colhidas hemoculturas e urocultura e foi iniciada antibioterapia empírica com amoxicilina e ácido clavulânico. Foi internada no serviço de Medicina Interna com os diagnósticos de pneumonia adquirida na comunidade e AHAI. Tratava-se de uma doente

medicada no domicílio com furosemida 40mg id, linagliptina 5mg id, sinvastatina 20mg id, atenolol 100mg id, lercanidipina 10mg id, perindopril 8mg id, glucosamina 1500mg, glicazida 30mg id e ácido acetilsalicílico 100mg id. Já no internamento salienta-se o aumento dos reticulócitos (7,2%) e índice de produção de reticulócitos de 1,24, ferritina 11522ng/mL, haptoglobina <0,07g/L e ácido fólico 3,6ng/mL. O título de crioaglutininas foi positivo: 64. As serologias (para *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae* e Legionella) e o estudo de auto-imunidade (anticorpos antinucleares e rastreio de doenças hepáticas autoimunes) foram negativos e as hemoculturas positivas para *S. pneumoniae*. Foi efetuada uma ecografia abdominal que mostrava a presença de um pequeno derrame peritoneal peri-hepático, periesplénico e interansas na pélvis, sem evidência de organomegalias. Foi também realizada uma tomografia computadorizada abdominal que não mostrava alterações relevantes, à exceção de um derrame pleural esquerdo moderado, condicionando atelectasia dos segmentos pulmonares. Devido ao agravamento do quadro respiratório com diminuição do murmúrio vesicular na base pulmonar esquerda, foi solicitada uma radiografia do tórax onde se visualizava a presença de derrame pleural à esquerda, interpretado como derrame parapneumónico. Perante os resultados laboratoriais enunciados, foram estabelecidos os diagnósticos de pneumonia pneumocócica e AHAI por crioaglutininas secundária ao quadro infeccioso e défice de folatos. Por apresentar uma resposta parcial à terapêutica com persistência de elevação de reagentes de fase aguda e picos febris intermitentes, a doente cumpriu um ciclo de antibioterapia com ceftriaxone durante 12 dias e azitromicina durante 6 dias. Por convicções religiosas, a doente recusou transfusão sanguínea e foi iniciada corticoterapia na dose de 1mg/kg/dia por via endovenosa. Durante o internamento, objetivou-se uma boa evolução clínica e radiológica com resolução do quadro respiratório e derrame pleural. À data da alta encontrava-se apirética, hemodinamicamente estável, tendo-se registado descida dos parâmetros inflamatórios, subida dos valores de Hb (9,8g/dL) e normalização dos valores de glicémia. Na consulta de reavaliação aos 2 meses após a alta, a doente encontrava-se assintomática, com valor de Hb de 12g/dL e VGM de 90,6fl.

## / Discussão

No idoso, a anemia é um achado frequente, geralmente interpretado como associado a patologias crónicas ou défices nutricionais. No entanto, não descurando uma possível etiologia multifatorial, deve ser realizado o estudo etiológico completo. A maioria dos casos de doença por crioaglutininas é idiopática mas é conhecida a sua associação a processos linfoproliferativos e infecciosos. As infeções mais frequentemente associadas devem-se a *M. pneumoniae* e EBV e raramente há associação com outras infeções víricas ou bacterianas. Os autores realizaram uma pesquisa na literatura disponível, nomeadamente na base

de dados *Pubmed* com as palavras-chave *Cold agglutinin disease*, *Immuno-hemolytic anemia*, *Pneumonia*, *Pneumococcal pneumonia* e *S. pneumoniae* entre 1900 e 2015, tendo encontrado apenas 4 casos descritos de doença por aglutininas secundária a pneumonia pneumocócica. Assim, a associação entre estas duas patologias

é muito rara, havendo a possibilidade de existirem mais casos subdiagnosticados, com boa evolução pela terapêutica dirigida à infeção. Desta forma, *S. pneumoniae* deve também ser considerado na lista de possíveis microorganismos causadores de AHA por crioaglutininas.

## / Bibliografia

- 1 Medscape. [Homepage na internet]. Hemolytic Anemia Treatment & Management. [consultado em 28 Fevereiro de 2016]. Disponível em: <http://emedicine.medscape.com/article/201066-treatment>
- 2 Uptodate. [Homepage na internet]. Diagnosis of hemolytic anemia in the adult. [consultado em 28 Fevereiro de 2016]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-hemolytic-anemia-in-the-adult>
- 3 Uptodate. [Homepage na internet]. Cold agglutinin disease [consultado em 10 Março de 2016]. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/cold-agglutinin-disease?source=search\\_result&search=cold%20agglutinin%20disease&selectedTitle=1~46](https://www.uptodate.com/contents/cold-agglutinin-disease?source=search_result&search=cold%20agglutinin%20disease&selectedTitle=1~46)
- 4 H. Charles. The Clinical Pictures of Autoimmune Hemolytic Anemia. *Transfus Med Hemother*. 2015;42:317-324
- 5 Berentsen S, Tjønnfjord B. Diagnosis and treatment of cold agglutinin mediated autoimmune hemolytic anemia. *Blood Ver*. 2012;26:107-115
- 6 Berentsen S. How I manage cold agglutinin disease. *Br J Haematol*. 2011;153:309-17
- 7 Berentsen S. Role of Complement in Autoimmune Hemolytic Anemia. *Transfus Med Hemother*. 2015;42:303-310
- 8 Matthew B, Erich M, Joseph P, John D. Autoimmune Hemolytic Anemia in a 2-Year-Old Child With Pneumococcal Pneumonia. *Clin Pediatr (Phila)*. 2011;50:974-7
- 9 Salvador M, Joan G, Javier S, Rosa MB. Cold agglutinin disease and pneumococcal pneumonia. *Med Clin*. 2009;133:646-647
- 10 Rodríguez MJ, Rodríguez OA, González MF, Saavedra LJ, Beléndez BC, Galarón GP. Cold agglutinin induced autoimmune haemolytic anaemia secondary to pneumococcal pneumonia. *An Pediatr*. 2010;72:440-2