

ALTERAÇÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS EM UM CÃO COM ANEMIA HEMOLÍTICA IMUNOMEDIADA: RELATO DE CASO

RAMOS, Luana Teles¹ e LEITE, Ana Karine Rocha de Melo²

RESUMO

A anemia hemolítica imunomediada (AHIM) é um distúrbio imunológico mais comum em cães que em gatos. Ela se caracteriza pela presença de anemia por destruição direta ou fagocitose de hemácias opsonizadas. Pode ser aguda ou crônica, regenerativa ou arregenerativa. Objetivou-se descrever as alterações clínicas e laboratoriais em um cão com AHIM. O animal apresentou anemia regenerativa, leucocitose com neutrofilia e monocitose. Alterações séricas de ALT, fosfatase alcalina, creatinina e uréia estavam presentes. Apatia, dispneia e icterícia foram visualizadas evoluindo para óbito. Nesse relato, a anemia hemolítica imunomediada induziu alterações clínicas, hematológicas e bioquímicas significativas que comprometeram a vida do cão.

Palavra-chave: anemia hemolítica imunomediada, hematologia, bioquímica, cão, Paraíba.

ABSTRACT

Immune-mediated hemolytic anemia (AHIM) is a more common immune disorder in dogs than in cats. It is characterized by the presence of anemia by direct destruction or phagocytosis of opsonized red blood cells. It can be acute or chronic, regenerative or arregenerative. The aim of this study was to describe clinical and laboratory changes in a dog with AHIM. The animal presented regenerative anemia, leukocytosis with neutrophilia and monocytosis. Serum alterations of ALT, alkaline phosphatase, creatinine and urea were present. Apathy, dyspnoea and jaundice were visualized evolving to death. In this report, immune-mediated hemolytic anemia induced

¹Médica Veterinária. Residente da Pós-Graduação em Ciências Veterinárias. Universidade Federal da Paraíba. Cidade Universitária, s/n - Castelo Branco, João Pessoa - PB, Brasil.

²Médica Veterinária e Docente da Faculdade CISNE Avenida Dr Antonio Moreira Magalhaes, 457 – Estrada do Algodão - Jardim Monolitos, Quixadá - Ceará, Brasil e colaboradora no Laboratório de Imunologia e Bioquímica Animal (LIBA) da Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, Ceará, Brasil. Avenida Paranjana, 1700, Campus do Itaperi, Fortaleza, CE, Brasil. E-mail: karinemelo@yahoo.com.br

significant clinical, hematological and biochemical changes that compromised the dog's life.

Keywords: Immunomediated hemolytic anemia, hematology, biochemistry, dog, Paraíba.

INTRODUÇÃO

A anemia hemolítica imunomediada, conhecida pela sigla AHIM, é uma doença mais comum em cães que em gatos ((MILLER et al., 2004). Ela se caracteriza pela redução do número de hemácias devido a uma destruição precoce com consequente decréscimo da concentração de hemoglobina (BALCH; MACKIN, 2007).

A doença é causada pela lise de hemácias por meio da resposta imunomediada, com destruição direta ou fagocitose de hemácias opsonizadas por imunoglobulinas IgG ou IgM e via clássica do sistema complemento (BALCH; MACKIN, 2007). Ela pode ser classificada em primária e secundária. Na primária, os anticorpos são produzidos, liberados e direcionados as hemácias normais. Na secundária, as hemácias são antigenicamente alteradas por ação de drogas, neoplasias ou doenças infecciosas (MACKIN, 2000; MCCULLOUGH, 2003; HONECKMAN et al., 1996).

Quanto aos sinais clínicos, eles não são patognomônicos da doença e podem variar individualmente. Os sinais podem ser agudos ou crônicos, sendo os mais comuns: fraqueza, letargia, intolerância ao exercício, palidez, podendo apresentar dispnéia, taquicardia, febre e icterícia (THRALL, 2007; NELSON, 2009).

As alterações laboratoriais induzidas pela anemia hemolítica imunomediada incluem anemia moderada a intensa, porém regenerativa (MILLER, 2000; STOKOL et al., 2000), neutrofilia, linfopenia e trombocitopenia (ETTINGER, 2004). Prolongamento de TP e TTPA, hipofibrinogenemia, CID e aumento de alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) e hipoalbuminemia também podem ser observados (GRIEBSCH et al., 2010).

O diagnóstico baseia-se principalmente em achados laboratoriais como a presença de anemia, hemoglobinúria, bilirrubinúria, reticulocitose, auto-aglutinação, esferócitos e teste de Coombs positivo (SCOTT-MONCRIEFF et al., 2001). No entanto, dados mostram que no Brasil, existem poucas referências sobre os achados clínico-laboratoriais em anemias de origem imune em cães (BRANDÃO et al., 2003). Dessa

forma, o presente trabalho objetiva relatar os achados clínicos e laboratoriais em um cão com anemia hemolítica imunomediada atendido no hospital veterinário da Universidade Federal da Paraíba.

RELATO DE CASO

Foi atendida no hospital veterinário da Universidade Federal da Paraíba uma cadela, não castrada, pertencente à raça Poodle, com 8 anos de idade, pesando 5 kg. O animal era cardiopata, apresentando sopro nas válvulas mitral e tricúspide. Na anamnese, a proprietária relatou que no local onde o animal dormia, havia presença de sangue. O mesmo apresentava epistaxe, tosse e foi tratado com doxiciclina, porém não apresentava melhora. Foi submetido na época a duas transfusões sanguíneas em intervalo inferior a 14 dias e apresentou quadro convulsivante em número de quatro.

Ao exame físico, o animal apresentava-se apático, dispneico, temperatura de 37,7°C, frequência cardíaca de 160 bpm, normohidratado e as mucosas apresentavam-se pálidas. Equimoses foram visualizadas na região ventral. Foram solicitados os exames complementares: hemograma completo, bioquímicas séricas e ultrassonografia abdominal.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesse trabalho, verificou-se um quadro de anemia regenerativa no animal com a presença de esferócitos, anisocitose, reticulocitose, policromasia e hemácias em alvo (Tabela 1 e Figura 1A). Dados da literatura mostram que a presença de esferócitos e hemaglutinação é considerada um achado hematológico patognomônico de anemia hemolítica imunomediada (COUTO, 2000). A presença de esferócitos indica que a resposta imunomediada está envolvida na patogênese da anemia e que cerca de 89 a 95 por cento dos cães com AHIM, apresenta esferócitos no sangue periférico (BALCH; MACKIN, 2007). Diante disso, realizou o teste de hemaglutinação, verificando-se a positividade, com a presença de aglutinação das hemácias (Figura 1B), diagnosticando-se, dessa forma, AHIM no cão.

Cerca de cinquenta por cento dos casos de animais com AHIM não apresentam eritorregeneração, necessitando-se de uma atenção maior quando esse evento acontecesse (MILLER, 2000; STOKOL et al., 2000). Sabe-se que a destruição de hemácias no sangue periférico bem como a destruição imune dos precursores eritróides na medula óssea ou até mesmo a indução de alteração do microambiente da medula óssea, prejudicam a eritropoiese (STOKOL et al., 2000), fato que pode ser observado em animais com AHIM. No entanto, nesse trabalho, a anemia observada foi do tipo regenerativa, com presença de reticulocitose e policromasia. Resultados semelhantes foram observados na literatura, com a presença de anemia regenerativa, macrocitose, hipocromia, esferócitos e reticulocitose em cães com anemia hemolítica imunomediada (HONECKMAN et al., 1996).

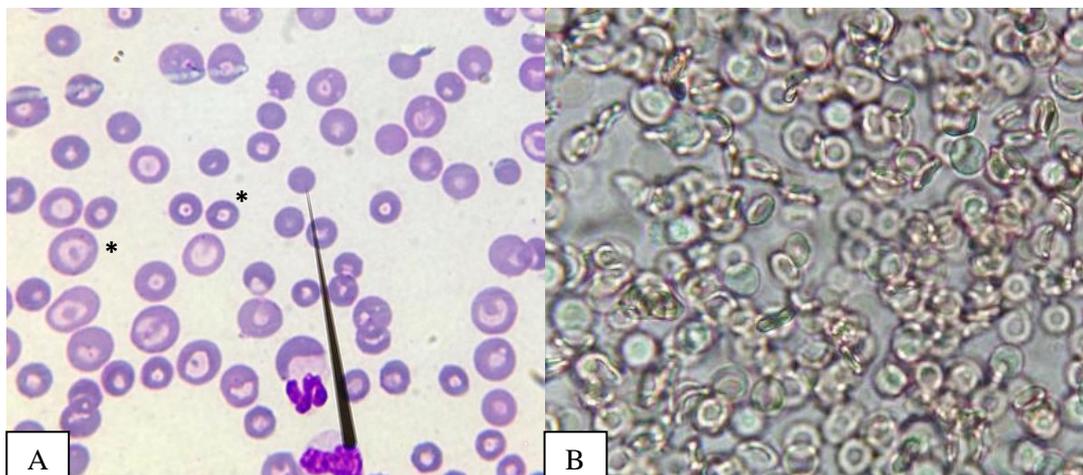


Figura 1: A- Estiraço sanguíneo de um cão com anemia hemolítica imunomediada. Presença de esferócitos (seta), hemácias em alvo (*) e anisocitose. HE 1000X; B- Estiraço sanguíneo mostrando o resultado do teste de aglutinação.

Nesse trabalho, verificou-se uma redução significativa de hemácias e hematócrito, mostrando a presença de anemia severa. Essa pode está associada a uma hemólise extravascular, dependente de macrófagos, principalmente esplênicos e hepáticos (GIGER, 2005; STEWART E FELDMAN, 1993). O valor do volume globular foi de 0,17 L/L (Tabela 1), achado hematológico semelhante ao descrito na literatura. Dados mostram que animais com AHIM podem apresentar um volume globular inferior a vinte e cinco por cento (SCOTT-MONCRIEFF et al., 2001). A concentração de hemoglobina

também se mostrou alterada, como redução do seu valor (Tabela 1), verificando-se que não houve uma hemólise compensatória, fato comum em cães com AHIM (MILLS,1997).

Quanto ao plaquetograma, um quadro de trombocitopenia severa foi observado no hemograma do animal (Tabela 1). Sabe-se que a trombocitopenia é um achado laboratorial comum nas AHIM, sendo encontrada em cerca de setenta por cento dos casos (MILLER, 2000), podendo estar associada a quadro de vasculite, destruição imuno-mediada, CID ou até mesmo em situações de septicemia. Dados mostram que cerca de 10% dos animais que são acometidos por AHIM apresentam trombocitopenia imuno-mediada (Síndrome de Evans) (SCOTT-MONCRIEFF et al., 2001).

O leucograma em animais com AHIM pode variar. A leucocitose pode estar relacionada à presença de citocinas e outros mediadores inflamatórios associados ao processo hemolítico ou a estimulação inespecífica da mielopoiese secundária a anemia grave (BALCH; MACKIN, 2007). A presença de lesões teciduais, oriundas provavelmente de hipóxia ou doença tromboembólica, também podem justificar a leucocitose em cães com AHIM (MCMANUS E CRAIG, 2001). Nesse trabalho, a leucocitose com neutrofilia com desvio á esquerda regenerativo e neutrófilos com granulações tóxicas e corpúsculos de Döhle estavam presentes (Tabela 2). Resultados semelhantes foram descritos na literatura (MCMANUS; CRAIG, 2001).

Sabe-se que a granulação tóxica e/ou difusa basofilia citoplasmática estão intimamente associada a um estímulo contínuo à granulopoiese, provavelmente devido à extensão e/ou duração de um processo inflamatório (LOPES et al., 2007). Fato que poderia justificar a presença desse achado nesse relato. Os corpúsculos de Döhle observados também nesse relato (Tabela 2) são áreas encontradas na periferia dos neutrófilos, caracterizadas pela liquefação do retículo endoplasmático, sendo de rara ocorrência, porém são de importância diagnóstica, já que podem refletir infecções graves e/ou sistêmicas (LOPES et al., 2007).

Nesse relato, o animal apresentou um quadro de monocitose (Tabela 2). Dados da literatura descrevem que a monocitose pode estar associada a processos inflamatórios/infecciosos, necrose tecidual e doenças imunomediadas, dentre outros (LOPES et al., 2007). Processos que poderiam justificar essa alteração leucocitária no hemograma do cão.

Tabela 1: Resultado do eritrograma do cão com anemia hemolítica imunomediada

Variáveis	Valor observado	Valor de referência
Hematimetria ($\times 10^{12}/L$)	2,27	5,5 – 8,5
Hemoglobina (g/L)	58	120 - 180
Volume globular (L/L)	0,17	0,37 – 0,55
VGM (fL)	74,4	60 - 77
CHGM (g/dL)	34,3	32 - 36
Reticulócitos (%)	2,8	0,5 - 1,5
Plaquetas ($\times 10^9/L$)	5*	200 - 500

Obs.: Presença de acentuada anisocitose moderada policromasia e esferócitos

Tabela 2: Resultado do leucoograma do cão com anemia hemolítica imunomediada

Variáveis	Valor relativo (%)	Valor de referência (%)	Valor absoluto ($\times 10^9/L$)	Valor de referência ($\times 10^9/L$)
Leucócitos			54,7	6,0 - 17,0
Mielócito		0		0
Metamielócito	03	0	1,641	0
N. bastonete	34	0 - 3	18,598	0 – 0,3
N. segmentado	45	60 - 80	24,615	3,0 – 11,5
Eosinófilo	0	2 - 10		0,1 – 1,25
Basófilo		Raros		Raros
Linfócito	02	10 - 34	1,094	1,0 – 4,8
Monócito	16	1 - 11	8,752	0,15 – 1,35

Obs.: Neutrófilos com basófilia citoplasmática, granulação tóxica e corpúsculo de Döhle

Quanto aos resultados da bioquímica sérica, verificou-se um aumento nos níveis de alanina aminotransferase e fosfatase alcalina (Tabela 3), evidenciado que o animal apresentava um quadro de hepatopatia. Observou-se também um aumento nos níveis de uréia, com um discreto aumento nos valores de creatinina, verificando-se um quadro de azotemia renal. Sabe-se que a hemoglobinemia em animais com AHIM pode induzir um quadro de hipóxia tecidual, principalmente hepática e, nefrotoxicidade, com conseqüente dano hepático e renal (MCCULLOUGH, 2003). Dados mostram que cães com AHIM não regenerativa, não apresentam alterações nas concentrações de ALT e fosfatase alcalina (BRANDÃO et al., 2004). Dessa forma, nesse relato, o cão apresentou provavelmente um quadro de AHIM regenerativa, fato que pôde ser

comprovado também pela presença de anisocitose, policromasia e reticulócitos no sangue periférico do animal (Tabela 1).

A icterícia é comum em cães com AHIM, já que ocorre uma hemólise acelerada, aumentando os níveis de hemoglobina no sangue, levando a uma hiperbilirrubinemia e consequente aumento de bilirrubina indireta sérica (CARR et al., 2002). Associada a esse fato, ocorre uma redução da captura dessa bilirrubina pelo fígado, gerando uma icterícia pré-heática. Com a evolução do quadro, pode-se observar uma hipóxia, gerando um dano hepático, fato que contribui também para a icterícia. Nesse relato, o animal apresentou icterícia, fato observado pela coloração da cavidade abdominal (Figura 2) e do soro (Tabela 3). Achado que corrobora com descrito na literatura (CARR et al., 2002).

Tabela 3: Resultado de bioquímica sérica do cão com anemia hemolítica imunomediada

Variáveis	Valor observado	Valor de referência
ALT (U/l)	128	10 - 88
FA (U/l)	496	20 - 150
GGT (U/l)	7	1 - 10
Glicose (mg/dl)	65	60 - 100
Creatinina (mg/dl)	1,79	0,5 - 1,5
Uréia (mg/dl)	94,3	15 - 40

Obs.: Soro icterico  (Ctrl) ▾



Figura 2: Fotografia do cão com AHIM mostrando icterícia na região abdominal.
Fonte: Pessoal, 2016.

Em relação à sintomatologia clínica, o animal apresentou um quadro de epistaxe, tosse, sendo submetido a duas transfusões sanguíneas em intervalo inferior a 14 dias e convulsão. Apatia, dispnéia e mucosas pálidas também estavam presentes. O resultado da ultrassonografia mostrou esplenomegalia. Resultados semelhantes aos descritos na literatura. Os sinais clínicos observados na AHIM são variáveis, porém, os mais comuns da estão associados à fraqueza, letargia, intolerância ao exercício e palidez de mucosas. Os sinais podem ser agudos ou crônicos e incluem também anorexia, vômito, diarreia, pirexia, icterícia, desconforto abdominal, taquicardia, dispnéia, alteração na coloração da urina, esplenomegalia e menos comumente, hepato e linfadenomegalia (NELSON, 2009; MCCULLOUGH, 2003; FELDMAN, 2000).

Dados mostram que o prognóstico da AHIM é reservado na maioria dos casos. Alterações laboratoriais como anemia com ausência de regeneração, leucocitose e trombocitopenia intensa, autoaglutinação, icterícia, hiperbilirrubinemia, alterações hemostáticas e hemólise intravascular acarretam em um prognóstico desfavorável (CARR et al., 2002; WEINKLE et al., 2005; KLAG et al., 1993). Fato observado nesse relato. Após o diagnóstico, o animal foi submetido a tratamento, no entanto, veio a óbito.

Nesse trabalho, por meio da história clínica associada à anamnese, exame físico e achados laboratoriais, pode-se sugerir um caso de uma anemia hemolítica imunomediada secundária. Essa é caracterizada por uma resposta imunológica contra antígenos não-próprios que alteram ou se adsorvem a membrana das hemácias normais. Doenças infecciosas como erliquiose e transfusões de sangue são exemplos envolvidos na etiopatogenia da AHIM secundária (MILLS, 1997; BALCH; MACKIN, 2007). Fatos que podem estar envolvidos nesse relato, já que o animal apresentou alterações laboratoriais sugestivas de erliquiose e, posteriormente, foi submetido a duas transfusões sanguíneas.

CONCLUSÃO

Nesse relato, a anemia hemolítica imunomediada induziu alterações clínicas, hematológicas e bioquímicas significativas que comprometeram a vida do cão.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BALCH, A.; MACKIN, A. Canine Immune-Mediated Hemolytic Anemia: Pathophysiology, Clinical Signs, and Diagnosis. *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.*, Trenton, NS, v. 29, n. 4, p. 217-225, 2007.
- BRANDÃO, L.P. et al. Anemia hemolítica imunomediada em cão- diagnóstico e tratamento. *Clínica Veterinária*, n.44, p.46-54, 2003
- CARR, A.P.; PANCIERA, D.L.; KIDD, L. Prognostic factors for mortality and thromboembolism in canine immune-mediated hemolytic anemia: a retrospective study of 72 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v.6, n. 5, p. 204-509, 2002.
- COUTO, C.G. Anemia. In: NELSON, R.W.; COUTO, C.G. *Medicina Interna de Animales Pequeños*. 2. ed. Argentina: Inter-Médica. 2000. p. 1242-1246.
- ETTINGER, J. *Tratado de Medicina Veterinária: Doenças do cão e do gato*, 5ªed., v. 1, 2004, p. 1880-1902.
- FELDMAN B.F.; ZINKL, J.G.; JAIN, N.C. *Schalm's veterinary hematology*. 5ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000
- GIGER U. Regenerative anemias caused by blood loss or hemolysis. In: Ettinger SJ, Feldman EC. *Textbook of veterinary internal medicine*. 6ª ed. St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders. 2005, p.1886-907,
- GRIEBSCH, C.; ARNDT, G.; KOHN B. Evaluation of different prognostic markers in dogs with primary immune-mediated hemolytic anemia. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr.* v.123, n. 3-4, p. 160-8, 2010.
- HONECKMAN, A.L.; KNAPP, D.W.; REAGAN, W.J. Diagnosis of canine immune-mediated hematologic disease. *Compend Contin Educ Pract Vet.* v.18, n. 2, p. 113-24, 1996.
- KLAG, A.R.; GIGER, U.; SHOFER, F.S. Idiopathic immune-mediated hemolytic anemia in dogs: 42 cases (1986- 1990). *J Am Vet Med Assoc.* v.202, n. 5, p. 783-8, 1993.
- LOPES, S.T.A.; BIONDO, A.W.; SANTOS, A.P. *Manual de Patologia Clínica Veterinária*. UFSM - Universidade Federal de Santa Maria. 3 edição, Santa Maria, 2007, 117p.

MACKIN, A. Immune-mediated haemolytic anaemia. In: Day MJ, Mackin A, Littlewood JD. Manual of canine and feline haematology and transfusion medicine. Gloucester: BSAVA, 2000. p.67-77.

MCCULLOUGH, S. Immune-mediated hemolytic anemia: understanding the nemesis. Vet Clin North Am Small Anim Pract, v. 33, n. 6, p.1295-315, 2003.

MCMANUS, P.M.; CRAIG, L.E. Correlation between leucocytosis and necropsy findings in dogs with immune-mediated hemolytic anemia: 34 cases (1994- 1999). J Am Vet Med Assoc. v. 218, n. 8, p. 1308-13, 20021.

MILLER, E. CVT up date: diagnosis and treatment of immunemediated hemolytic anemia. In: BONAGURA, J.D. (Ed.) Kirk's current veterinary therapy XIII – Small animal practice. Philadelphia : Saunders, 2000. p.427-434.

MILLER, S. A.; HOHENHAUS, A. E.; HALE, A. S. Case-control study of blood type, breed, sex, and bacteremia in dogs with immune-mediate hemolytic anemia. JAVMA, Washington, DC, v. 224, n. 2, p. 232-235, 2004.

MILLS, J.N. Compensated imune mediated haemolitic anaemia in a dog. Australian Veterinary Journal, v. 75, n. 1, p. 24-26,1997.

NELSON, R.W.; Couto CG. Small animal internal medicine. 4ª ed. St. Louis, Missouri: Mosby; 2009

SCOTT-MONCRIEFF, J.C.; TREADWELL, N.G.; MCCULLOUGH, S.M.; BROOKS, M.B. Hemostatic abnormalities in dogs with primary immune-mediated hemolytic anemia. J Am Anim Hosp Assoc., v. 37, n.3, p.220-7, 2001.

STEWART, A.F.; FELDMAN, B.F. Immune-mediated hemolytic anemia. Part I. An overview. Compend Contin Educ Pract Vet. v.5, n. 3, p. 372-81, 1993.

STOKOL, T.; BLUE, J.T.; FRENCH, T.W. Idiopathic pure red cell aplasia and nonregenerative immune-mediated anemia in dogs: 43 cases (1988 – 1999). Journal of the American Veterinary Medical Association, v. 216, n.9, p.1429-1436, 2000

THRALL, M.A. Hematologia e bioquímica clínica veterinária. São Paulo: Roca, 2007. p. 582.

WEINKLE, T.K.; CENTER, S.A.; RANDOLPH, J.F.; WARNER, K.L.; BARR, S.C.; ERB, H.N. Evaluation of prognostic factors, survival rates, and treatment protocols for immune-mediated hemolytic anemia in dogs: 151 cases (1993-2002). J Am Vet Med Assoc. v. 226, n. 11, p. 1869-80, 2005.