

Anemia hemolítica autoimune e lesão renal aguda associadas a infecção por *Mycoplasma pneumoniae*

Autoimmune hemolytic anemia and acute kidney injury associated with Mycoplasma pneumoniae infection

Larissa Cristina Nascimento¹, Pollyana Cristina Bernardes Valize², Laura Silva Cardoso³, Andressa Cristine Nascimento⁴

Palavras-chave:

anemia hemolítica, anemia hemolítica autoimune, hemaglutininas, lesão renal aguda, Mycoplasma pneumoniae.

Resumo

Mycoplasma pneumoniae é um patógeno respiratório comum, responsável por uma variedade de manifestações infecciosas que vão desde uma infecção de vias aéreas superiores até uma pneumonia de apresentação atípica grave com manifestações extrapulmonares associadas ou não a sintomas respiratórios, como a anemia hemolítica autoimune e a lesão renal aguda. Formação de crioaglutininas é frequentemente observada durante essas infecções, caracterizando a doença da crioaglutinina. Existem alguns relatos de doença da crioaglutinina grave associada à infecção por *Mycoplasma pneumoniae*. Relatamos aqui o caso de uma criança com quadro grave de anemia hemolítica autoimune e lesão renal aguda associadas à infecção por *Mycoplasma pneumoniae*.

Keywords:

acute kidney injury, anemia, hemolytic, anemia, hemolytic, autoimmune, hemagglutinins, Mycoplasma pneumoniae.

Abstract

Mycoplasma pneumoniae is a common respiratory pathogen responsible for a variety of infectious manifestations ranging from an infection of the upper airways to severe atypical pneumonia and extrapulmonary manifestations in association or in the absence of respiratory symptoms, such as autoimmune hemolytic anemia and acute kidney injury. Cryoagglutinins formation is often observed during these infections featuring cold agglutinin disease. There are some reports of severe cold agglutinin disease associated with infection by *Mycoplasma pneumoniae*. We report the case of a child with severe case of autoimmune hemolytic anemia and acute kidney injury associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection.

¹ Médica especialista em Hematologia e Hemoterapia Pediátrica - Médica Pediatra no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG, Brasil.

² Médica especialista em Hematologia e Hemoterapia Pediátrica - Hematologista Pediátrica preceptora do programa de residência médica em Hematologia e Hemoterapia Pediátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, Brasil.

³ Médica especialista em Hematologia e Hemoterapia Pediátrica - Hematologista Pediátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, Brasil.

⁴ Aluna de graduação do curso de Medicina - Aluna de graduação do curso de Medicina da Universidade de Uberaba, Uberaba, MG, Brasil.

Endereço para correspondência:

Larissa Cristina Nascimento.

Universidade Federal do Triângulo Mineiro - UFTM. Avenida Frei Paulino, nº 30, Bairro Abadia, Uberaba, MG, Brasil. CEP: 38025-180.

INTRODUÇÃO

Mycoplasma pneumoniae é um patógeno respiratório comum, responsável por uma variedade de manifestações infecciosas que variam desde uma infecção de vias aéreas superiores até uma pneumonia de apresentação atípica grave. Crianças menores de 5 anos geralmente manifestam-se com sintomas de via aérea superior e a progressão para pneumonia é relativamente incomum¹.

Apresentações extrapulmonares associadas à infecção pelo *M. pneumoniae* incluem manifestações hematológicas, dermatológicas, neurológicas, musculoesqueléticas, renais, cardíacas e gastrointestinais. Essas manifestações são infrequentes e podem estar presentes antes, durante, após ou na ausência de sintomas respiratórios². Complicações hematológicas incluem anemia hemolítica, trombocitopenia, púrpura trombocitopênica trombótica e hemofagocitose e estão relacionadas à reação cruzada de anticorpos^{1,3}.

Formação de crioaglutininas é frequentemente observada durante essas infecções, podendo surgir uma semana após o início dos sintomas e reduzir a níveis indetectáveis em cerca de duas a seis semanas. Sua capacidade de causar hemólise mediada por anticorpos é presumida em uma incidência de 10%, entretanto, a hemólise grave é uma situação excepcional⁴. Descrevemos aqui um caso grave de anemia hemolítica autoimune e lesão renal aguda associadas à infecção por *Mycoplasma pneumoniae*.

RELATO DO CASO

Paciente gênero masculino, 3 anos, branco, internado em julho de 2015 devido a dor abdominal, urina escura, oligoanúria, vômitos e palidez há 2 dias. À admissão, apresentava-se consciente, orientado, descorado, anictérico e com edema generalizado (ganho ponderal de 5 quilogramas). História de tosse seca e coriza autolimitados na semana anterior. Negados antecedentes pessoais e familiares de patologias renais ou hematológicas.

O exame físico revelava ausência de organomegalias ou outros achados anormais. Os exames complementares mostravam hemoglobina de 4,6 g/dL, volume corpuscular médio (VCM) 80 fL, leucócitos totais de $7,0 \times 10^9/L$ (62% neutrófilos), $96 \times 10^9/L$ plaquetas e reticulócitos 0,6%. Bilirrubina total 1,57 mg/dL, cuja fração indireta era 1,08 mg/dL, desidrogenase láctica (DHL) 1709 UI/L, creatinina sérica de 2,8 mg/dL e ureia 178 mg/dL.

A análise da urina revelava hemoglobinúria (+++), bilirrubinúria (+) e proteinúria (+++), com proteinúria em urina de 24 horas de 72 mg/kg/24 h. O esfregaço de sangue periférico mostrava anisocitose e esferócitos, com pesquisa de esquizócitos negativa. Foi indicada transfusão de concentrado de hemácias, cujo teste de antiglobulina direto (Coombs direto - TAD) pré-transfusional foi positivo (reagente poliespecífico) e a pesquisa de crioaglutininas positiva em baixa titulação (1:1).

A despeito da transfusão com prova cruzada compatível, evoluiu com piora da anemia e da hemoglobinúria, sendo observada dissociação da relação hemoglobina/hematócrito em novo hemograma e aglutinação das hemácias na análise do esfregaço. Também apresentou piora da função renal, com necessidade de terapia de substituição renal com hemodiálise por quatro dias. Um mielograma foi realizado para descartar possíveis doenças onco-hematológicas subjacentes, e revelou medula óssea normocelular, com hiperplasia eritroblástica e demais séries sem anormalidades.

Foi iniciada pulsoterapia com metilprednisolona e, após três dias, substituída por prednisolona (oral) e suspensas as transfusões. Após três dias, apresentou nova crise hemolítica (Hb 3,6 g/dL). Recebeu imunoglobulina intravenosa (IVIG) e uma transfusão alíquotada de concentrado de hemácias com prova cruzada compatível, sem intercorrências. Evoluiu com melhora progressiva da anemia e plaquetopenia.

A sorologia (ELISA) para *Mycoplasma pneumoniae* foi positiva para IgM. A biópsia renal revelou lesões compatíveis com necrose tubular aguda em evolução, sem depósito de imunocomplexos à imunofluorescência e glomérulos normais. A criança tolerou desmame da corticoterapia e, seis meses após a alta, encontra-se clinicamente bem, com função renal normal e sem anemia.

DISCUSSÃO

Descrevemos um caso pediátrico de infecção por *M. pneumoniae* apresentando-se como uma anemia hemolítica autoimune grave associada a lesão renal aguda. Nesse caso, os sintomas respiratórios foram restritos a tosse seca e coriza hialina autolimitados. A partir do TAD positivo, associado à presença de crioaglutininas no plasma e sinais de hemaglutinação *in vitro*, suspeitou-se de infecção por *M. pneumoniae* e o diagnóstico foi confirmado subsequentemente por meio da sorologia positiva para anticorpos IgM (ELISA).

O diagnóstico da anemia hemolítica autoimune é geralmente realizado a partir de evidências de hemólise e presença de TAD positivo por anticorpos ou complemento ligados à superfície das hemácias^{4,5}. Esferocitose pode estar presente como resultado da lesão celular⁴.

Anticorpos reativos a frio ocorrem em aproximadamente 25% das anemias hemolíticas autoimunes, que são subdivididas em doença da crioaglutinina crônica primária, doença da crioaglutinina secundária (a infecções ou doenças malignas) e hemoglobinúria paroxística a frio. A doença da crioaglutinina é caracterizada por autoanticorpos IgM com capacidade de aglutinar eritrócitos em temperaturas abaixo da corporal e induzir a ativação do complemento, levando à hemólise^{6,7}.

Anemia hemolítica secundária a *M. pneumoniae* mediada por anticorpos frios é descrita em adultos com associação às abordagens terapêuticas agressivas. Por outro lado, a anemia na maioria das crianças em estudos prévios tem caráter autolimitado^{5,8,9}. Evidências de anemia

hemolítica subclínica estão presentes na maioria dos pacientes com pneumonia por micoplasma, entretanto, hemólise grave é extremamente rara e geralmente associa-se a comprometimento pulmonar grave⁴. Contudo, nosso paciente não apresentou sintomas pulmonares graves, mas desenvolveu um quadro hemolítico grave inclusive necessitando de suporte transfusional. Caso semelhante foi descrito por Kurugol et al.¹⁰.

A anemia pode ser mais grave que a habitualmente relatada nos livros-texto e artigos de revisão. Swiecicki et al.¹¹ descrevem uma incidência de 50% de necessidade de suporte transfusional durante as evoluções dos pacientes com doença da crioglobulina em seu serviço. Hemoglobinúria tem sido citada em pelo menos 15% dos casos¹¹, e está associada ao mecanismo de hemólise intravascular mediada pelo complemento em associação às crioglobulinas.

Na doença da crioglobulina, complemento é a única proteína detectada ligada às hemácias na maioria dos casos, já que os anticorpos IgM dissociam das hemácias em temperaturas mais elevadas. Assim, é o componente anti-C3d da antiglobulina poliespecífica (anti-C3d e anti-IgG) o responsável pela reatividade do TAD¹², como apresentado no caso.

Os autoanticorpos são policlonais, geralmente contra o antígeno eritrocitário I. Aparecem durante o curso da infecção e são responsáveis pela reação de crioglobulinas⁴. Títulos de crioglobulinas estão elevados na metade dos pacientes adultos com infecção pelo micoplasma. Em crianças, a acurácia da pesquisa é desconhecida e a sensibilidade e especificidades são baixas^{1,13}. No paciente em questão, a titulação das crioglobulinas foi baixa (1:1), porém o teste de antiglobulina direto fortemente positivo. Uma plaquetopenia moderada e transitória também foi observada.

As manifestações renais associadas a infecção pelo micoplasma são raras, e alguns casos foram descritos em crianças. As apresentações clínicas incluem glomerulonefrite progressiva, síndrome nefrótica, proteinúria transitória maciça, nefrite intersticial aguda, cistite, uretrite, hematúria isolada, falência renal crônica devido à crioglobulina, lesão renal aguda devido à nefrite aguda, hemoglobinúria ou síndrome hemolítico urêmica, podendo estar relacionadas à infecção renal aguda ou ao próprio processo imunológico^{1,14}.

A biópsia renal revelou lesões compatíveis com necrose tubular aguda em evolução, ausência de depósitos de imunocomplexos sob a imunofluorescência e glomérulos normais sob a microscopia de luz comum. A lesão renal aguda é uma complicação bem reconhecida em outras doenças hemolíticas como a hemoglobinúria paroxística noturna. Nesse caso, o principal mecanismo de lesão envolvido é a hemoglobinúria maciça resultante da hemólise intravascular, levando à necrose tubular aguda^{15,16}.

Hemoglobinúria é um dos principais sinais da hemólise intravascular excessiva. Anemia e reticulocitose são achados associados característicos e as alterações bioquímicas incluem atividade aumentada da desidrogenase láctica, aspartato

aminotransferase e hiperbilirrubinemia indireta¹⁷, além da haptoglobina reduzida. Entretanto, foi demonstrado neste caso que uma hemólise intravascular significativa pode ocorrer em pacientes com achados laboratoriais aparentemente normais, com exceção da anemia e desidrogenase láctica elevada. Os mesmos achados também foram demonstrados por Slack et al.¹⁷ em um caso de hemoglobinúria paroxística a frio e falência renal aguda por necrose tubular aguda.

Não há terapias baseadas em evidência para doenças da crioglobulina secundárias. Ensaio clínico prospectivo não estão disponíveis e as recomendações atuais encontradas na literatura baseiam-se em relatos de caso, experiência clínica e considerações teóricas⁶.

A maioria dos pacientes com doença da crioglobulina associada ao micoplasma recupera-se com o tratamento de suporte exclusivamente. A transfusão de concentrado de hemácias deve ser limitada, já que a hemólise continuará a ocorrer^{4,8}. O uso de IVIG tem seu benefício comprovado em inibir o processo de hemólise até que o *clearance* espontâneo dos anticorpos ocorra^{4,12}.

Corticoides, agentes alquilantes, azatioprina, intérfon e nucleosídeos análogos de purina são amplamente utilizados para tratamento da doença da crioglobulina primária^{5,18}, entretanto, corticoides, plasmaférese e drogas citotóxicas são de valor questionável na doença secundária, mas podem ser tentados nos casos refratários⁵.

Existem dados limitados que sugerem o benefício do uso de antibióticos na anemia hemolítica autoimune associada ao micoplasma. Não se espera um grande resultado terapêutico, já que o processo hemolítico está relacionado a mecanismo imunomediado, entretanto, o tratamento da infecção tem sido associado a uma resolução mais rápida do processo hemolítico em alguns casos^{4,11,18}.

O paciente em questão não recebeu terapia antimicrobiana durante a evolução, mesmo após a confirmação da infecção por meio da sorologia, já que neste momento encontrava-se assintomático. A IVIG permitiu uma última transfusão sem nova hemólise importante e o desmame da corticoterapia foi lento. Seis meses após a alta, a criança encontra-se clinicamente bem, com função renal normal e sem anemia.

Este caso aponta para importância de se considerar a possibilidade de manifestações extrapulmonares da infecção pelo micoplasma, mesmo na ausência de sintomas pulmonares, em situações de anemias hemolíticas relacionadas a anticorpos reativos a frio.

REFERÊNCIAS

1. Kashyap S, Sarkar M. Mycoplasma pneumonia: Clinical features and management. Lung India. 2010;27(2):75-85. DOI: <http://dx.doi.org/10.4103/0970-2113.63611>
2. Waites KB, Talkington DF. Mycoplasma pneumoniae and its role as a human pathogen. Clin Microbiol Rev. 2004;17(4):697-728. DOI: <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.17.4.697-728.2004>

3. Waites KB, Balish MF, Atkinson TP. New insights into the pathogenesis and detection of *Mycoplasma pneumoniae* infections. *Future Microbiol.* 2008;3(6):635-48. DOI: <http://dx.doi.org/10.2217/17460913.3.6.635>
4. Daxböck F, Zedtwitz-Liebenstein K, Burgmann H, Graninger W. Severe hemolytic anemia and excessive leukocytosis masking mycoplasma pneumoniae. *Ann Hematol.* 2001;80(3):180-2. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s002770000250>
5. Khan FY, A yassin M. *Mycoplasma pneumoniae* associated with severe autoimmune hemolytic anemia: case report and literature review. *Braz J Infect Dis.* 2009;13(1):77-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-86702009000100018>
6. Berentsen S, Tjønnfjord GE. Diagnosis and treatment of cold agglutinin mediated autoimmune hemolytic anemia. *Blood Rev.* 2012;26(3):107-15. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2012.01.002>
7. Berentsen S, Randen U, Tjønnfjord GE. Cold agglutinin-mediated autoimmune hemolytic anemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2015;29(3):455-71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hoc.2015.01.002>
8. Kottayam R, Rozenberg G, Cohn RJ. Unusual haematologic manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *J Paediatr Child Health.* 2007;43(1-2):80-2. PMID: 17207061 DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1754.2007.01007.x>
9. Unadkat R, Gurav M, Parikh R. Unusual manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* infection in children. *Pediatric Infect Dis.* 2011;3(1):61-4.
10. Kurugol Z, Onen SS, Koturoglu G. Severe Hemolytic Anemia Associated with Mild Pneumonia Caused by *Mycoplasma pneumoniae*. *Case Rep Med.* 2012;2012:649850. PMID: 23049568 DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/649850>
11. Swiecicki PL, Hegerova LT, Gertz MA. Cold agglutinin disease. *Blood.* 2013;122(7):1114-21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2013-02-474437>
12. Hrestha C, Min L, Mo Z. Cold agglutinin disease associated with mycoplasma infection in an individual with type 2 diabetes: An atypical case. *J Diabetes Mellitus.* 2012;2(4):402-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.4236/jdm.2012.24062>
13. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C, et al.; Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2011;53(7):e25-76. PMID: 21880587
14. Vervloet LA, Marguet C, Camargos PA. Infection by *Mycoplasma pneumoniae* and its importance as an etiological agent in childhood community-acquired pneumonias. *Braz J Infect Dis.* 2007;11(5):507-14. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-86702007000500012>
15. Wijewickrama ES, Gooneratne L, De Silva C, Lanarolle RL. Acute tubular necrosis in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2013;24(1):105-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.4103/1319-2442.106302>
16. Chow KM, Lai FM, Wang AY, Chan YL, Tang NL, Li PK. Reversible renal failure in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Kidney Dis.* 2001;37(2):E17. PMID: 11157403 DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/ajkd.2001.21361>
17. Slack SD, Laboi P, Howard MR, Waise AA. Delayed appearance of markers of intravascular haemolysis in a case of paroxysmal cold haemoglobinuria. *Ann Clin Biochem.* 2009;46(Pt 4):341-3. DOI: <http://dx.doi.org/10.1258/acb.2009.008190>
18. Gertz MA. Cold hemolytic syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2006:19-23. PMID: 17124034 DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/asheducation-2006.1.19>