

ANEMIA HEMOLÍTICA MICROANGIOPÁTICA

Uma forma de apresentação de neoplasia do estômago

ANABELA OLIVEIRA, ALICE FRAZÃO, PAULO C. DUARTE, BRAZ NOGUEIRA
Serviço de Medicina I. Hospital de Santa Maria. Lisboa.

RESUMO

Os autores apresentam o caso clínico de uma mulher de 53 anos internada por um quadro de anemia sintomática e discrasia hemorrágica, que no esfregaço de sangue periférico apresentava anemia hemolítica microangiopática, reacção leuco-eritroblástica e trombocitopenia. A investigação complementar permitiu efectuar o diagnóstico de adenocarcinoma gástrico metastizado. Os autores revêem a literatura médica recente sobre anemia hemolítica microangiopática, nomeadamente a sua etiologia, mecanismos patogénicos e a sua associação a neoplasia metastizada.

SUMMARY

Microangiopathic Hemolytic Anemia

The authors report the case of a 53 year old female with symptomatic anemia and hemorrhagic diathesis. The patient presented thrombocytopenia, microangiopathic hemolytic anemia and leukoerythroblastic reaction in peripheral blood film. The diagnosis of metastatic gastric carcinoma was made by subsequent studies. A review is made of the literature concerning microangiopathic hemolytic anemia, namely its etiology, mechanisms of pathogenesis and association with metastatic carcinoma.

INTRODUÇÃO

A anemia hemolítica microangiopática define-se como anemia de natureza hemolítica caracterizada pela presença de esquizócitos no sangue periférico e que na maioria dos casos se acompanha por trombocitopenia. Tem sido descrita em associação com varias entidades clínicas, nomeadamente a Síndrome Hemolítica Urémica e a Púrpura Trombocitopénica Trombótica, actualmente consideradas subjacentes a um processo fisiopatológico comum designado por Microangiopatia Trombótica. Por outro lado, tem sido descrita secundariamente a quadros de hipertensão maligna, carcinomas metastizados e de coagulação intravascular disseminada.¹

A anemia hemolítica microangiopática é uma complicação rara do carcinoma metastizado, estando mais fre-

quentemente associada a carcinomas da mama e do estômago.¹⁻³

Os autores apresentam o caso de uma doente com neoplasia gástrica metastizada com anemia hemolítica microangiopática e trombocitopenia como forma de apresentação.

CASO CLÍNICO

Doente sexo feminino, 53 anos, raça branca, saudável até Outubro de 1995, altura em que inicia quadro de, menometrorragias abundantes, astenia e cansaço fácil. É internada num serviço de ginecologia onde para além de transfusão de concentrado de eritrócitos por anemia sintomática lhe é realizada uma curetagem uterina. Tem alta medicada com ferro e terapêutica hormonal. Mantem

desde então, queixas de astenia e cansaço, sem perdas hemáticas vaginais facto que a leva a recorrer ao seu médico assistente que a envia ao nosso hospital por anemia normocítica normocrômica (Hgb - 5gr/dl, Htc - 17%) e trombocitopenia (Plaquetas - 44000/mm³) de etiologia a esclarecer.

Da anamnese destaca-se de positivo, queixas de dor-solombalgias e toracalgia de início recente que se agravavam com os esforços aliviando discretamente com a terapêutica analgésica.

Exame Objectivo - doente obesa; pele e mucosas descoradas, escleróticas anictéricas, equimoses generalizadas: pulso - 78ppm r.r.a.: TA - 120/70 mmHg.

Observação cardiopulmonar - sem alterações.

Abdomén- globoso: pâncreo adiposo abundante: registava-se a presença de um nódulo de 2.5 cm de diâmetro na região umbilical de consistência pétrica não doloroso à palpação e não aderente.

Exame ginecológico - sem alterações.

Analicamente salientava-se:

Hemograma: GV - 1500000mm³; Hgb - 4gr/dl; Htc - 13%; VGM - 87fl; Reticulócitos - 1 5%; Plaquetas - 44000/mm³

Esfregaço de sangue periférico - aniso poiquilocitose acentuada, eritrócitos em gota, esquizócitos e células mielóides jovens (mielócitos - 2%, metamielócitos - 3%);

Velocidade de sedimentação 70 mm/h; LDH- 862U/L; GT-19U/L; Fosfatase alcalina-369U/L; TGO/TGP- 53/40 U/L.

Os estudos da coagulação encontravam-se normais e a determinação dos PDF (produtos da degradação do fibrinogénio) e o dímero D foram negativos.

A teleradiografia do tórax era normal.

O exame histológico da curetagem uterina realizada em Outubro de 1995, mostrou a presença de uma endocervicite crónica agudizada com metaplasia pavimentosa e endométrio do tipo proliferativo.

A investigação do quadro hematológico inclui a realização de mielograma que revelou uma medula pobre de células das três séries hematopoiéticas, observando-se muitos elementos atípicos não hematopoiéticos agrupados em ninhos e sugestivo de metástases medulares. Face a este resultado foi iniciada investigação de neoplasia oculta.

Dos exames efectuados destacam-se os seguintes:

- Ecografia abdomino-pélvica - não revelou alterações.
- Tomografia Axial Computurizada do abdómen - revelou a presença de hepatoesplenomegália; espessamen-

to da parede do estômago na região do antro com densificação do pequeno epíplon, sugerindo conglomerados de adenopatias. Acentuada alteração da trabeculação óssea de vários elementos vertebrais e no sacro; imagens escleróticas e também alguma rarefação óssea, sugerindo depósitos secundários. (Figura 1)

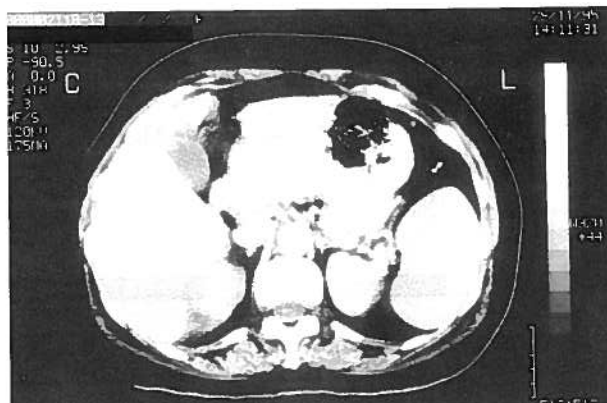


Fig. 1 -

- Endoscopia digestiva alta - lesão ulcerada a nível da incisura com bordos irregulares e fundo necrosado sugerindo neoplasia.

- Exame histológico da biópsia gástrica - adenocarcinoma ulcerado pouco diferenciado.

- CEA- 9 ng/ml (N: 0 - 2.5)

Durante o internamento verificou-se um agravamento das dores ósseas tendo sido realizada radioterapia à coluna dorsolombar e à bacia num total de 1800 Gy e terapêutica analgésica.

Após a radioterapia realizou um ciclo de quimioterapia (ELF) em baixa dose.

O quadro clínico complicou-se com vários episódios de hemorragia digestiva alta de que veio a falecer.

DISCUSSÃO

Em 1962 Brain, Dacie e Houriborne introduziram o termo de *anemia hemolítica microangiopática* para um grupo de anemias hemolíticas caracterizadas por fragmentos eritrocitários (esquizócitos) no esfregaço de sangue periférico, estando associadas na maioria dos casos com trombocitopenia¹.

A anemia hemolítica microangiopática sobretudo se associada à trombocitopenia é um dos principais critérios do que actualmente se designa por Microangiopatia Trombótica e que inclui a Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT) e a Síndrome Hemolítica-Urémica (SHU)^{3,4}. Estes quadros eram inicialmente descritos como entidades distintas, sendo agora considerados expressões diferentes de um mesmo processo patofisiológico.

lógico, de natureza heterogénea, cuja etiologia é desconhecida sendo designados no seu conjunto por PTT-SH³.

O primeiro caso descrito na literatura foi numa mulher de 16 anos por Moschowitz⁵. Em termos de classificação distinguem-se dois grupos de microangiopatias trombóticas: idiopática, a forma clássica do adulto e as formas secundárias (*Quadro I*)³. Com o aparecimento da infecção HIV têm aparecido registos de vários casos de PTT e SHU a ela associada⁴.

O diagnóstico de microangiopatia trombótica requer um elevado índice de suspeição clínica. As manifestações neurológicas que caracterizam sobretudo a PTT são muito variadas e por vezes subtis, podendo tornarem-se

Quadro I - Classificação dos Síndromes PT

Idiopática- forma clássica do adulto

Secundária

- Gravidez
 - . PTT, SHU pós-parto e manifestações graves de pré-eclampsia e eclampsia
- Desintéria pela E.coli e Shigella

Forma epidémica do SHU da infância

- Carcinoma metastático
- Fármacos
- Citostáticos-mitomomicina C, cisplatina
- Imunosuppressores-ciclosporina
- Quinina

Classicamente a síndrome PTT-SHU caracteriza-se por cinco aspectos clínico-laboratoriais: 3,4,6

- Anemia hemolítica microangiopática
- Trombocitopenia
- Manifestações neurológicas
- Manifestações renais
- Febre

evidentes com a progressão da doença⁴. As cefaleias e os quadros confusionais são os achados mais comuns, seguidos por parésias, convulsões e perturbações visuais⁷.

As manifestações renais são mais comuns no SHU variando desde proteinúria, hematúria micro ou macroscópica, até insuficiência renal grave com oligoanúria e azotémia⁵.

Os aspectos que definem o quadro de microangiopatia trombótica tornam-se evidentes no hemograma e esfregaço de sangue periférico. A anemia, a trombocitopenia e os esquizócitos são os dados mais importantes; a presença de hemólise está associada a níveis elevados de LDH e bilirrubina indirecta.³

Em relação à patogénese desta síndrome as várias evidências sugerem que o órgão alvo é a célula endotelial da parede dos vasos sanguíneos^{3,6} e a presença de múltiplos anormalmente grandes do factor de Von Willebrand que induziriam agregação plaquetária e consequente lesão endotelial^{3,8}.

A presença nestes doentes de concentrações elevadas de trombosudulina, uma das principais proteínas estruturais da membrana das células endoteliais, corrobora a ideia de que a lesão do endotélio é o principal mecanismo envolvido nesta situação⁹.

A lesão característica da microangiopatia trombótica e a presença de material hialino no lúmen de arteríolas e capilares compostos primariamente por plaquetas e alguma fibrina^{3,6,10}.

Na descrição inicial da anemia hemolítica microangiopática foram incluídos cinco doentes com carcinoma metastático, aparecendo desde então, na literatura descritos vários casos que desenvolveram quadros sobreponíveis à síndrome PTT-SHU idiopático^{1,3}.

O desenvolvimento de anemia hemolítica microangiopática em doentes com carcinoma metastático pode ser explicado por dois mecanismos patogénicos:

a) destruição da integridade do endotélio vascular por agregados de células tumorais, com consequente precipitação de fibrina e plaquetas com fragmentação dos eritrócitos¹.

b) coagulação intravascular disseminada crónica demonstrada por estudos anormais da coagulação. Segundo Brain este é o mecanismo de maior importância¹¹ em doentes com carcinoma metastático.

No caso clínico que apresentamos, os estudos da coagulação e a pesquisa de PDF e Dimero D eram negativos, tendo sido excluída a existência de coagulação intravascular disseminada como causa de anemia hemolítica microangiopática.

A poiquilocitose eritrocitária no esfregaço de sangue periférico ocorre em cerca de 5% dos doentes com carcinoma metastático¹², sendo uma etiologia a considerar excluídas as causas mais importantes como a poiquilocitose hereditária e a insuficiência renal¹³.

A anemia hemolítica microangiopática é uma complicação tardia e fatal do carcinoma metastático podendo ser o sintoma de apresentação¹¹ de uma neoplasia oculta como aconteceu no caso clínico que descrevemos.

Cerca de metade dos casos de PTT-SHU associados a neoplasia verificam-se em doentes com neoplasia gástrica metastizada^{1,2}.

O espectro clínico completo de PTT-SHU com alterações neurológicas podem desenvolver-se no decurso da

situação³.

A anemia hemolítica microangiopática associada ao carcinoma metastático está frequentemente associada a reação leucoeritroblástica resultante do envolvimento medular pelo tumor¹.

No caso clínico que apresentamos, verificava-se a presença de ninhos de células tumorais no mielograma associadas à presença de células jovens mieloides e células em gota, aspectos descritos na reação leucoeritroblástica associada a anemia mielotísica.

A anemia hemolítica microangiopática é rapidamente progressiva devido à liberação de material com atividade tromboplastínica resultante da fragmentação eritrocitária, que pode por seu lado despoletar um processo de coagulação intravascular disseminada com agravamento da hemólise¹¹. O achado patológico característico é o envolvimento da microcirculação por células tumorais principalmente no pulmão, consistindo em êmbolos tumorais com proliferação associada da íntima vascular^{2,11}.

Em termos patológicos a distinção de PTT-SIU associada ao carcinoma metastático, da coagulação intravascular disseminada é a ausência de fibrina nos êmbolos tumorais¹¹.

A terapêutica, evolução e prognóstico dependem do carcinoma metastático. A quimioterapia com suporte transfusional de concentrado de plaquetas e eritrócitos, pode ser benéfico nestes doentes, havendo registo de respostas à plasmeferese tal como ocorre nos casos de PTT-SHU idiopáticos³.

CONCLUSÃO

1) A anemia hemolítica microangiopática pode ser uma manifestação inicial de neoplasia metastizada.

2) A detecção de anemia hemolítica microangiopática num doente com diagnóstico prévio de neoplasia pode indicar o desenvolvimento de doença metastática.

3) A anemia hemolítica microangiopática associada a neoplasia metastizada aparece frequentemente com trombocitopénia e reação leucoeritroblástica, sendo uma hipótese a considerar na população adulta.

4) O mecanismo patogénico associado parece ser a presença de êmbolos tumorais ao nível da microcirculação.

5) A terapêutica, evolução e prognóstico dependem do carcinoma associado.

BIBLIOGRAFIA

1. LOHRMANN HP, ADAM W, HEYMER B, KUBANEK B: Microangiopathic Hemolytic Anemia in Metastatic Carcinoma. Report of eight cases. *Ann Inter Med* 1973; 79: 368-375
2. ANTMAN KH, SKARIN AT, MAYER RJ et al. Microangiopathic Hemolytic Anemia and Cancer: A Review *Medicine* 1979; 58: 377
3. GEORGE JN, EL-HARAKE M: Thrombocytopenic due to enhanced platelet destruction by nonimmunologic mechanisms. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ. *Williams Hematology*. New York: Mc Graw Hill. 1995; 1290-1315.
4. THOMPSON CE, DAMON LE, RIER CA, LINKER CA: Thrombotic Microangiopathies in the 1980: Clinical Features, Response to Treatment, na the Impact of the Human Immunodeficiency Virus Epidemic *Blood* 1992; 80: 1890-1895.
5. MARCUS AJ: Moschowitz Revisited. *N Engl J Med* 307; 1447, 1982.
6. BELL W: Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *JAMA* 1991; 265: 91-93.
7. RIDOLFI RL, BELL W: Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. Report of 25 cases and review of the literature. *Medicine* 1981; 60: 413-428.
8. BADR KF, BRENNER BM: Vascular Injury to the Kidney. In Isselbacher KJ eds *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York: Mc Graw-Hill 1994; 1319-1323.
9. TAKAHASHI H, HANANO M, WADA K et al: Circulating Thrombomodulin in Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Am J Hematol* 1991; 38: 174.
10. BERKOWITZ LR, DALLDORF FG, BLATT PM: Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. A pathology review. *JAMA* 1979; 241: 1709.
11. BRAIN MC, AZZOPARDI JG; BAKER LRI et al: Microangiopathic Hemolytic Anaemia and mucin-forming adenocarcinoma. *Br J Hematol* 1970; 18: 183-193.
12. FORSHAW J, MD, MRCP, HARWOOD L, FIMLT: Poikilocytosis Associated with Carcinoma. *Arch Intern Med* 1966; 117: 203-205.