

# ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE E COLITE ULCEROSA

LUÍSA REBOCHO, MARGARIDA LUCAS, RUI M. M. VICTORINO  
Serviço de Medicina II. Hospital Universitário de Santa Maria. Lisboa

## RESUMO

A associação de doenças de autoimunidade à colite ulcerosa tem sido documentada na literatura sendo a anemia hemolítica autoimune uma destas associações raras. Descreve-se o caso clínico de uma doente de 35 anos com o diagnóstico de colite ulcerosa com 12 anos de evolução que numa fase sem actividade da doença desenvolveu uma forma grave de anemia hemolítica autoimune. Discutem-se alguns dos aspectos clínicos particulares da associação destas duas doenças de base imunológica e ainda aspectos controversos de que se reveste a abordagem terapêutica da anemia hemolítica autoimune no contexto da doença inflamatória do intestino.

## SUMMARY

### Autoimmune Hemolytic Anemia and Ulcerative Colitis

Although several associations of autoimmune disorders with ulcerative colitis have been reported, autoimmune hemolytic anemia is extremely rare. We report a case of a 35 year-old white woman with a twelve-year history of mild ulcerative colitis treated in the last 5 years with 5-aminosalicylic acid who developed a severe autoimmune hemolytic anemia. We discuss some particular aspects of the association of these two immunologically mediated disorders as well as the controversial aspects of autoimmune hemolytic anemia therapy in this context.

## INTRODUÇÃO

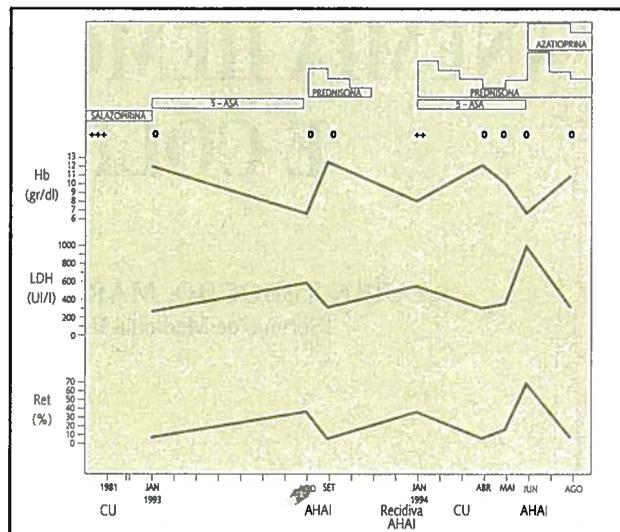
A etiopatogenia da colite ulcerosa continua a constituir um enorme desafio à investigação apesar de vários tipos de evidência apontarem para uma etiologia de base imunológica<sup>1-3</sup>. Para além dos estudos definindo mecanismos imunológicos efectores envolvidos nas lesões intestinais e/ou perturbações imunorregulatórias<sup>4-7</sup>, as observações clínicas descrevendo associações de colite ulcerosa com doenças autoimunes constituem argumentos indirectos a favor da base imunológica desta doença. A anemia hemolítica autoimune é uma dessas situações que têm sido descritas se bem que raramente em associação com colite ulcerosa. Apresenta-se um caso desta associação que justifica a discussão de algumas particularidades da clínica e terapêutica desta situação que tem suscitado alguma controvérsia na literatura internacional.

## CASO CLÍNICO

Doente de 35 anos, sexo feminino, que inicia aos 23 anos episódios de diarreia de fezes líquidas com muco e sangue, que se mantiveram até aos 25 anos, altura em

que a colonoscopia total mostrou mucosa rectal e sigmoideia distal com edema, hiperémia e friabilidade, tendo o restante cólon aspecto normal. As múltiplas biópsias revelaram alterações ao nível do recto nomeadamente redução do número de células caliciformes, permeação granulocitária e pseudo-estratificação nuclear do epitélio com necrose focal e abscessos das criptas. Havia ainda necrose extensa do epitélio de superfície e nas criptas marcados aspectos regenerativos com pseudo-estratificação, hiperchromasia nuclear e aumento do número de mitoses. Na lâmina própria verificava-se intensa infiltração por plasmócitos, linfócitos, granulócitos neutrófilos e eosinófilos. Foi estabelecido o diagnóstico de colite ulcerosa em fase activa, tendo iniciado sulfasalazina (3 gr/dia) com remissão das queixas. Apesar da suspensão terapêutica três meses mais tarde por intolerância gástrica, manteve-se sem evidência de actividade da doença durante 4 anos. Aos 29 anos, surgiu novo surto semelhante aos anteriores e iniciou terapêutica com ácido-5-aminosalicílico (5-ASA), na dose de 1500 mg/dia, com melhoria clínica, endoscópica e histológica. Apesar da terapêutica de manutenção registaram-se alguns episódios de diarreia nos seis anos seguintes com boa resposta ao

aumento transitório do 5-ASA. Aos 35 anos, numa fase sem actividade clínica e laboratorial da colite ulcerosa foi detectada anemia grave que motivou internamento hospitalar (HSM; Medicina 2). As investigações laboratoriais mostraram hemoglobina de 6,6 g/dl com VGM 106 fL, HGM 36 pg, MCHC 34gdL, hematócrito de 19,7% com leucócitos de 10800 sem alterações da fórmula leucocitária. A velocidade de sedimentação era de 15 mm e havia reticulocitose de 35%. A haptoglobina sérica não era detectável, havendo desidrogenase láctica de 571 UI/L (valor normal até 320), bilirrubinemia total de 37 Umol/L (valor normal até 20). Os valores de sideremia, transferrina, ferritina, vitamina B12, encontravam-se dentro dos parâmetros normais e havia uma ligeira diminuição dos valores de ácido fólico 2,1 ng/ml (valor normal superior a 3). As provas de função renal e hepática eram normais. No mielograma observou-se uma medula hiperclular com relação granulocítica-eritroblástica de 1/9, destacando-se uma série eritrocítica hiperclular, com desvio esquerdo da curva maturativa por aumento de eritroblastos, com basófilos apresentando sinais de diseritropoiese. Os depósitos de ferro estavam dentro dos limites da normalidade. Os testes de Coombs directo e indirecto foram positivos, detectando-se a presença de anticorpos específicos da classe IgG com especificidade anti-e. Os níveis de complemento (C3, C4, CH100) foram normais e a pesquisa de anticorpos antinuclear e anti-DNA foi negativa. Foi estabelecido o diagnóstico de anemia hemolítica autoimune tendo iniciado prednisona (50 mg/dia) na dose de 1 mg/Kg/dia, ácido fólico (20 mg/dia) e suspenso a administração de 5-ASA. Verificou-se uma melhoria da anemia (Hb=10 g/dl) a partir da segunda semana de terapêutica e dois meses após suspensão da corticoterapia, os níveis de hemoglobina mantiveram-se estáveis (Hb=12,5 g/dl) com reticulócitos de 0,5% e valores de desidrogenase láctica e bilirrubinemia normais. Cerca de 4 meses após a alta verificou-se um surto de actividade moderada da colite ulcerosa confirmada histologicamente. Laboratorialmente verificava-se o reaparecimento de anemia com 8,6 g/dl de hemoglobina, reticulocitose de 35% e aumento da desidrogenase láctica para 536 Umol/L com bilirrubinemia total de 40 UI/L, o que levou ao diagnóstico de novo surto de hemólise, pelo que reiniciou administração de prednisona (50 mg/dia) e recomeçou terapêutica com 5-ASA (1500 mg/dia) face à actividade da colite ulcerosa, assistindo-se a uma rápida melhoria tanto da anemia hemolítica como da colite ulcerosa, com um valor de hemoglobina de 11,8 g/dl e reticulocitose de 2,5% e normalização dos valores de desidrogenase láctica e bilirrubinemia (figura). No decurso da evolução a doente teve três novos surtos de hemólise aos seis, oito e dez meses após o diagnóstico de anemia hemolítica autoimune, sem qualquer evidência de actividade de doença inflamatória do intestino; nos dois primeiros surtos verificou-se uma boa resposta à terapêutica corticóide. Quanto ao terceiro episódio e apesar do aumento progressivo das doses de prednisona até 2 mg/kg/dia, manteve-se anemia grave (Hb - 6 g/dl e reticulocitose de 60%). A resistência à terapêutica e a gravidade da anemia justificaram início de azatioprina na dose de 3 mg/kg/dia tendo-se verificado à



aos fármacos habitualmente utilizados no tratamento da colite ulcerosa, nomeadamente a salazopirina e o 5-ASA<sup>15</sup>. É de salientar no entanto que a maioria das hemólises associadas a estes medicamentos devem-se a alterações da fosforilação oxidativa ao nível das membranas dos eritrócitos e não a mecanismos imunológicos<sup>16</sup>. Nos casos de hemólise associada a medicamentos é necessário uma judiciosa avaliação da sequência temporal entre exposição ao fármaco e a ocorrência de anemia e por outro lado a observação da resposta à suspensão do medicamento em causa. No presente caso estes elementos clínicos foram claramente contrários à hipótese de se tratar de hemólise associada a medicamentos.

A terapêutica da anemia hemolítica autoimune no contexto da doença inflamatória do intestino reveste-se de alguns aspectos controversos<sup>17</sup>. De facto, se bem que a corticoterapia constitua a terapêutica de primeira linha<sup>17</sup>, têm sido descritos casos sem resposta a esta terapêutica, mas com remissões da anemia hemolítica após colectomia<sup>13</sup>. No entanto, parece-nos discutível, com base na literatura actual, a indicação de colectomia imposta apenas pela gravidade da anemia hemolítica autoimune, posição esta igualmente defendida recentemente por Fava e colaboradores<sup>13</sup>. De facto, as conclusões de alguns autores quanto ao valor da colectomia no contexto da anemia hemolítica autoimune é baseada em casos individuais, com follow-up curto<sup>13</sup>, sendo necessário para conclusões definitivas as comparações com grupo de controlo, uma vez que as remissões espontâneas de anemia hemolítica autoimune não são raras. Por outro lado, a esplenectomia, que nos casos de anemia hemolítica autoimune deve ser equacionada após ausência de resposta à corticoterapia<sup>13</sup>, deve ser alvo de programação particularmente cuidadosa nestes doentes, em virtude da associação bem reconhecida de hipoesplenismo à doença inflamatória do intestino<sup>19</sup>, que teoricamente pode condicionar a eficácia da esplenectomia. Os imunossuppressores, nomeadamente a azatioprina e a ciclofosfamida, podem ser usados nos casos de resistência aos corticoides<sup>18</sup> e nesse aspecto o presente caso é ilustrativo de uma resposta favorável à azatioprina, após persistente resistência a doses elevadas de prednisona.

Em conclusão, apresenta-se um caso de colite ulcerosa associada a uma forma grave de anemia hemolítica autoimune com a particularidade de esta surgir independentemente da actividade da doença inflamatória do intestino e que é bem ilustrativo da gravidade de alguns casos de

anemia hemolítica autoimune associada a colite ulcerosa, bem como da ocasional resistência à terapêutica corticóide que tem sido referida na literatura.

## BIBLIOGRAFIA

1. JEWEL DP, SNOOK JA: Immunology of ulcerative colitis and Crohn's disease. In: Allan RN, Keighley WRB, Williams JA, Hawkins C eds. *Inflammatory Bowel Disease*. Churchill Livingstone, 1990; 12: 127-146
2. FANTRY GEORGE T, JAMES STEPHEN P: Cellular and molecular immunology and biochemistry of inflammatory bowel disease. *Current Opinion in Gastroenterology* 1993; 9: 544-551
3. VICTORINO RUI MM: Studies on suppressor cell function and T cell subpopulations in inflammatory bowel disease and normal individuals. PhD Thesis, University of London, 1981.
4. VICTORINO RUI MM, HODGSON HJF: Suppressor cell function in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1981; 26: 801-806
5. VICTORINO RUI MM, HODGSON HJF: Alteration in T lymphocyte subpopulations in inflammatory bowel disease. *Clin Exp Immunol* 1980; 40: 156-165
6. VICTORINO RUI MM: Indomethacin sensitive suppressor cells in Crohn's disease: a possible role in decreased lymphocyte responsiveness. *J Clin Lab Immunol* 1983; 11: 197-201
7. SCHREIBER S, RAEDLER A, STENSON WF, MACDERMOTT RP: The role of the mucosal immune system in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin N America* 1992; 21: 451-502
8. MODEBE O: Autoimmune thyroid disease with ulcerative colitis. *Post Grad Med. Journal* 1986; 62: 457-476
9. SNOOK JA, SILVA HJ DE, JEWELL DP: The association of autoimmune disorders with inflammatory bowel disease. *Quart J Med* 1989; Set 72; 269: 835-840
10. MAYER L, JANOWITZ HD: Extraintestinal manifestations, In: Allan RN, Keighley WRB, Williams JA, Hawkins C eds. *Inflammatory bowel disease*. Churchill Livingstone 1990; 43: 501-511
11. LORBER M, SCHATZ LI, WASSERMAN LR: Association of antibody coated red blood cells with ulcerative colitis. *Am J Med* 1955; 19: 887-894
12. EDWARDS FC, TRUELOVE SC: The course and prognosis of ulcerative colitis. *Gut* 1964; 5: 1-22
13. FAVA S, GALIZIA AC, VASSALLO M: Autoimmune haemolytic anemia associated with ulcerative colitis. *Europ J Gastroenterol Hepat* 1993; 5: 885-888
14. GUMASTE V, GREENSTEIN AJ, MEYERS R, SACHAR DB: Coombs positive autoimmune haemolytic anemia in ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1989; 34, 9: 1457-1461
15. GOODACRE RL, ALI MAM, VANDERLIDEN B, HAMILTON JD, CASTELLI M, SEATON T: Hemolytic anemia in patients receiving sulfasalazine. *Digestion* 1978; 17: 503-508
16. VAN HEES PA, VAN ELFEREN LW, ROSSUM JM, VAN TONGEREN JH: Hemolysis during salicylazosulfapyridine therapy. *Amer J Gastroenterol* 1979; 70: 501-505
17. BASISTA MH, ROE DC: A case presentation of hemolytic anemia in ulcerative colitis and review of the literature. *Amer J Gastroenterol* 1986; 81: 10: 990-992
18. ALTMAN AR, MALTZ C, JANOWITZ HD: Autoimmune haemolytic anemia in ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1979; 24, 4: 282-285
19. RYAN FP, SMART RC, PRESTON FE, HOLDSWORTH CD: Hyposplenism in ulcerative colitis. *Lancet* 1974; II: 318-320