

## DOENCAS HEMOLITICAS

- ❑ Vimos doenças com deficit de producao por carencia de elementos.
- ❑ Há doenças pela falha da medula óssea, doenças hereditárias com fatores genéticos.
- ❑ Hj, veremos doenças por excesso de destruição e não por falta de produção. Vamos entender o mecanismo de hemólise e vamos estudar as doenças hemolíticas.

### ❑ CONCEITO

- ❑ Não é uma doença apenas. Há uma sobrevivência encurtada da hemácia, ela não consegue viver 120 dias. Isso vira uma doença qdo a redução da sobrevivência da hemácia não é compensada pela produção da medula óssea, há instalação da anemia e da doença.
- ❑ Enquanto a medula óssea é capaz de utilizar suas reservas para repor as hemácias que estão sendo tiradas da circulação, eu não tenho manifestação clínica da doença. Ela só vai aparecer qdo não conseguir repor a qtd de hemácias necessárias.

### ❑ MECANISMO DE DESTRUCAO DAS HEMACIAS

- ❑ O Baco faz uma destruição das hemácias.
- ❑ A hemácia é extremamente simples, e todo o seu metabolismo é voltado para que ela produza energia por 120 dias.
- ❑ Ela tem um metabolismo aeróbio produtor de ATP e ela precisa de energia para desempenhar suas fcs.

### ❑ A energia da hemácia é usada para:

- ❑ ***Manter a capacidade de deformação, manter o formato bicôncavo (que permite a deformabilidade) e manter a hemoglobina.***

- ❑ Com o passar do tempo, uma hemácia normal não dá conta de manter todas essas fcs e gradativamente há alterações da MB da hemácia, desnaturação da Hb. Com a desnaturação da MB, ela deixa de ser um disco bicôncavo e vira um esferocito, perdendo a capacidade elástica.

- ❑ **Microcirculação esplênica:** Os capilares esplênicos são de fluxo lento, baixo teor de oxigênio e emaranhados de vasos de difícil acesso.

- ❑ Além do baixo fluxo, não há muito plasma para ajudar a passar as hemácias.

- ❑ Para uma hemácia jovem, ela consegue vencer as barreiras da microcirculação esplênica, mas a medida que ela vai se tornando um esferocito, ela não consegue mais ultrapassar a barreira da microcirculação esplênica e intala.

- ❑ O **macrófago esplênico** é importante para fagocitar essas hemácias que não conseguem passar pela circulação.

- ❑ A hemácia fica velha, é fagocitada pelo macrófago do Baco, há quebra de Hb em grupamento heme (ferro + globinas) e anéis pirrólicos (que vão virar biliverdina e bilirrubina). O ferro se liga a transferrina e é conduzido para a medula óssea para ser depositado na forma de ferritina. A Hb vai ser partida e entrar para o pool de aminoácidos do organismo. A bilirrubina indireta vai ser conjugada nos hepatócitos e a bilirrubina direta cai no intestino pelas vias biliares, dão cor as fezes. Parte do bilirrubinogênio pode passar pelo ciclo entero-hepático e ser liberado pelos rins.

- ❑ Se há um gde aporte de hemácias virando esferocito, há uma gde destruição de hemácias pelo macrófago esplênico.

- ❑ O ferro continua sendo liberado e associado a transferrina.
- ❑ O aporte de bilirrubina → o fígado tem capacidade limitada para conjugar a bilirrubina indireta. Com isso, haverá um excesso de bilirrubina indireta circulante que o fígado não consegue conjugar. **Bilirrubinemia indireta** → a tradução clínica é **icterícia**. Uma das marcas da hemólise extravascular, que ocorre no Baco, mediada pelo macrófago esplênico. Normalmente por hiperfc dos macrófagos esplênicos, Tb há **esplenomegalia**.
- ❑ **Hemólise extravascular** – não ocorre dentro do vaso, mas sim pelo macrófago do Baco. Cursa com **icterícia**. (ex: talassemias)
- ❑ **Hemólise intravascular** – mais habitualmente ocorre por ACS ligados a hemácias que ativam o complemento. Há formação do MAC e destruição da MB. A hemácia é destruída na circulação e há liberação da hemoglobina dentro da circulação. O caminho natural é que ela se conjugue a uma PTN chamada **haptoglobina**, sofre um catabolismo esplênico no hepatócito, libera ferro que segue seu caminho natural, assim como hb. Qdo há um excesso de Hb liberada no espaço intravascular, não há qtd habitual de haptoglobina para fazer a conjugação e levar ao fígado, logo o excesso de Hb pode ser filtrado no rim e esse excesso pode ser reabsorvido nos túbulos e há um excesso de ferro impregnado nas cels epiteliais dos rins. Ou qdo a qtd de Hb é muito gde, não reabsorve e há eliminação de Hb via renal. Qdo há Hb livre na urina – há **hemoglobinúria** (hemólise intravascular em gde qtd que suplante a capacidade de reabsorção do rim). Se ela ocorre cronicamente, o ferro armazenado nas cels epiteliais do rim, ela pode ser eliminada e haver **hemossiderinúria** (ferro livre sendo eliminado pela urina, normalmente pelas cels do epitélio renal).
- ❑ Hemólise exclusivamente intravascular – não há icterícia. Há hemoglobinúria. (ex: hemoglobinúria paroxística noturna).
  
- ❑ Existem algumas doenças hemolíticas que se beneficiam com a esplenectomia.
- ❑ Há pessoas que perdem o Baco por traumas ou outras doenças. Se o paciente perde o Baco, o fígado habitualmente substitui a fc do Baco na função de hemocaterese. Mas ele não é tão bom qto o Baco.
- ❑ Qdo há algumas doenças hemolíticas, particularmente defeitos de MB da hemácia, o fígado tem uma capacidade muito menor do que o Baco de reconhecer defeitos de MB. Ele consegue reconhecer muito bem os defeitos da Hb, mas tem dificuldade para reconhecer defeitos da MB. Por isso, as doenças por defeito de MB, se beneficiam com a esplenectomia.
- ❑ Se o indivíduo nasceu com um defeito genético por alteração da MB, sem o Baco, ele não tem mais anemia. O fígado é extremamente ineficiente para desempenhar essa fc. Todas são hemolíticas, algumas se beneficiam e outras não tem indicação para esplenectomia.
- ❑ O que torna a hemácia velha é a aparência. A esplenectomia melhora a sobrevivência das hemácias.

## ☐ PARA TODAS AS DOENÇAS HEMOLITICAS

### ☐ PRINCIPAIS CONSEQUENCIAS DA DESTRUCAO DE HEMACIAS EM EXCESSO

☐ Aumento do catabolismo do Heme – **Hemolise extravascular** – aumento da **bilirrubina indireta** e há **icterícia**, aumento da **excreção do urobilinogenio** e há um aporte aumentado de sais biliares e há **formação comum de sais biliares**. Há hipertrofia funcional do Baco, porque ele esta sendo exigido funcionalmente e posso ter Tb aumento de volume do fígado. Não há coluria porque a fase de bilirrubina direta é normal.

☐ A medula óssea tem que tentar vencer isso para que a anemia não surja.

### ☐ **Há hiperplasia eritroide na medula óssea.**

☐ Há reticulocitose – marca das doenças hemolíticas.

☐ Macrocitose – é a expressão da reticulocitose (porque ele é maior do que uma hemácia madura).

☐ Eritroblastos no sangue periférico se for muito acentuada.

☐ Na medula há uma hiperplasia muito significativa.

☐ Neutrófilo vive ate 8 horas.

☐ Plaqueta vive em torno de 10 dias.

☐ Hemácias vivem 120 dias.

☐ O setor que predomina (55%) na medula óssea é o setor mieloide – granulocítico porque é o que tem que repor mais rápido.

☐ Nas doenças hemolíticas, essa relação que costuma ser entorno de 1 eritroide ate 2,5 para mieloide, ela se iguala ou pode ate se inverter (isso se chama hiperplasia eritroide). Essa hiperplasia faz alterações ósseas e esqueléticas.

☐ A medula se hipertrofia espacialmente e há turricefalia (crânio cresce para cima), malar protruso, dentes protrusos (o eritroide aumentou demais e não porque o mieloide diminuiu).

## ☐ MECANISMOS DE HEMOLISE

☐ **Alterações na estrutura ou fc da MB, anormalidades na Hb** (anemia falciforme é o prototipo das hemoglobinopatias), **fatores extrínsecos à hemácia** (producao de ac contra hemacias – anemia hemolítica auto-imune, ou um parasito que entra dentro da hemácia e a arreventa depois de utilizar seu metabolismo para se reproduzir).

☐ Defeitos de MB – a maioria é hereditário.

☐ Defeitos na Hb

☐ Alteração na produção da globina – talassemias

☐ Defeitos enzimáticos

☐ Quadro clinico, motivo, o que espero de um hemolítico crônico? (PROVA)

## ☐ ESTRUTURA DA MEMBRANA ERITROCITARIA

☐ A MB da hemácia tem um citoesqueleto de sustentação formada por ptns estruturais e periféricas (ptns de banda 3 e glicoforina A – fazem a estrutura externa e a anquirina a expectrina alfa e beta se ligam a ela).

☐ O principal componente do citoesqueleto que da a capacidade plástica da MB é a espectrina.

- Existem defeitos variados da MB causando defeitos específicos.
- Esferocitose hereditária – protótipo das doenças de MB.

### **ESFEROCITOSE HEREDITARIA**

- Por deficiência das ptns do citoesqueleto, particularmente da espectrina, diminuída em qtdes variáveis, há mudança na conformação da hemácia, de um disco bicôncavo para uma esfera.
- Acomete 1 em cada 2000 a 5000 nascimentos.
- É mais comum nos caucasianos.
- Podem ser formas leves e portadores assintomáticos (podem atingir 1% da população). 2 defeitos leves casados – podem formar um filho com problemas graves. Deve-se haver aconselhamento genético.

### **ETIOPATOGENIA**

- Pode haver deficiência de todos os componentes lipídicos da MB, mas principalmente espectrina.
- Pode ter déficit de anquirina e outras ptns menos importantes do citoesqueleto.
- A consequência é a diminuição da capacidade de deformação, levando a um entupimento esplênico.

### **MANIFESTACOES CLINICAS**

- Características de quem tem **hemólise extravascular = doença de membrana**.
- Se é doença de MB e tem hemólise extravascular, pode-se beneficiar com esplenomegalia.
- Síndrome anêmica – habitualmente compensado; (esse paciente está adaptado a um nível de Hb muito inferior, logo, o paciente dificilmente tem gdes sintomas – cansaço, falta de ar, etc).
- Icterícia;
- Esplenomegalia.

### **COMPLICACAO**

- Litíase vascular;
- Por uma infecção viral, o paciente pode fazer uma hemólise acentuada. Se o paciente tiver uma pneumonia, cai a tensão de O<sub>2</sub>, o aspecto da desnaturação se acelera e vai haver uma aceleração da hemólise e há crise hemolítica (geralmente desencadeada por infecção).
- Crise aplástica – todo hemolítico crônico tem anemia aplástica. Parvovirus B19 pode precipitar crise aplástica, principalmente no doente hemolítico crônico. O paciente entra em quadro infeccioso.

### **EX: hemolítico crônico:**

- Hemograma – Hb diminuída, Ht diminuído, hemácias diminuídas.
- Leucograma – normal ou eventualmente aumentado se estiver em crise por estímulo global da medula óssea.
- Plaquetas – pode ser aumentado nas crises por estímulo pan-medular ou norma.

- Se o indivíduo tem uma parvovirose – ele tem pancitopenia (?).
- Crise megaloblástica – por deficiência de ácido fólico, porque há pouca reserva de ácido fólico e o hemolítico crônico utiliza muito. (ele precisa de ácido fólico para produzir as hemácias que são destruídas)
- Sobrecarga de ferro – excesso do turnover das hemácias faz com que o pool normal de ferro seja aumentado, porque ele não tem via de excreção. Para os pacientes com esplenectomia, dificilmente há sobrecarga de ferro, porque o fígado não é tão bom quanto o Baco para verificar os defeitos de MB.

#### CLASSIFICAÇÃO

- Normal, leve, moderada e Grave – número muito baixo de hb e precisa de transfusão.
- Reticulócitos e bilirrubina aumentados.
- Espectrina diminui na proporção inversa.
- Sangue periférico com esferócitos em proporções aumentadas.

#### DIAGNÓSTICO

- Há macrocitose – toda a cor é a mesma, não há área central clara que é a chanfradura do disco bicôncavo.
- Reticulocitose + anemia = pode ser esferocitose hereditária.
- Curva de fragilidade osmótica → a célula esferocítica tem uma superfície muito aumentada em relação ao conteúdo. Os gradientes de pressão do extra para o intravascular são alterados. A hemácia tem alto teor de potássio e cálcio intracelular e baixo teor de sódio extracelular (?)
- Mostra que um indivíduo com esferocitose hereditária, se exposto a baixas concentrações de sódio, elas hemolisam mais do que hemácias normais.
- Pacientes com deficiência de espectrina tem uma sensibilidade maior ao fluxo de sódio.

#### TRATAMENTO

- Transporte transfusional.
- Retirar o Baco em crianças significa expô-la a altos riscos. Vamos expor os indivíduos a um risco aumentado de infecções por germes encapsulados e com isso, pode haver sepse fulminante. Por isso, esses indivíduos são mantidos com transfusão, suplementação de folato, até atingir 7 anos para depois disso, indicar a esplenectomia para diminuir o risco de sepse fulminante.
- Deve receber imunizações específicas contra hepatite B, HIB e pneumococo. Essas vacinas devem ser repetidas a cada 5 anos.
- Com a idade suficiente, o tratamento é a esplenectomia (não cura esferocitose hereditária, o paciente fica sem Baco e continua com a doença que é genética e de caráter transmissível, o indivíduo deixa de ter anemia).
- Uma das causas de falha terapêutica é o baco acessório não observado na cirurgia, ele pode se hipertrofiar e causar todo o processo hemolítico novamente.
- O tratamento definitivo é a esplenectomia, mas tem que esperar ter a idade correta para fazê-lo.

### **ELIPTOCITOSE HEREDITARIA**

 As hemácias são elipitcas e há anemia hemolítica crônica, mais leve do que na esferocitose, mas de grau variado. Pode ser um achado laboratorial e serem assintomáticos.

 Podem ter anemia, icterícia, reticulocitose, ...

 É comum em caucasianos.

 Há alterações da espectrina, proteína 4.1 e glicoforina C.

 É bem semelhante, o que muda são as ptns afetadas.

### **DIAGNOSTICO**

 Baseado a morfologia do eritrócito, abdômen bem distendido devido a esplenomegalia.

### **TRATAMENTO**

 Semelhante a esferocitose hereditária.