

Reação leucemoide e anemia hemolítica grave causada por *Mycoplasma pneumoniae*

Leukemoid reaction and severe hemolytic anemia due to Mycoplasma pneumoniae

Kléber G. Luz¹

Roberto M. Mendonça²

Ricardo H. M. Félix²

Tásia A. F. Feitosa³

Telma C. B. Freire⁴

Hemólise massiva é uma manifestação rara da infecção por Mycoplasma pneumoniae. É desencadeada por crioaglutininas, anticorpos IgM, que surgem sete a dez dias após a infecção em cerca de 50% a 75% dos casos. Hiperleucocitose é também evento incomum e orienta o diagnóstico para etiologia bacteriana ou neoplásica. Relatamos um caso de um homem de 67 anos com pneumonia por Mycoplasma pneumoniae, que apresentou anemia grave e reação leucemoide, diagnosticada por meio do teste de crioaglutininas à beira do leito e dosagem do título de anticorpo anti-mycoplasma. Após início do tratamento adequado, houve melhora importante da anemia e a leucometria foi reduzida de 56.100/mm³ para valores próximos do normal. Rev. Bras. Hematol. Hemoter.

Palavras-chave: *Mycoplasma pneumoniae; anemia hemolítica; leucocitose.*

Introdução

O *Mycoplasma pneumoniae* (*Mp*) é um agente infeccioso que causa infecção do trato respiratório.¹ São os menores organismos com capacidade autorreplicativa, tanto em dimensões celulares quanto de genoma.² Responde por 15% a 20% de todos os casos de pneumonia adquirida da comunidade (PAC), sendo o segundo agente causal mais frequente.¹

Metade dos infectados desenvolve sintomas, a maioria com acometimento do trato respiratório superior, e 25% desses apresentam manifestações extrapulmonares.³ Quadros pneumônicos indicam maior gravidade e são mais frequentes em crianças e idosos.¹ As queixas geralmente contrastam com a escassez de achados. A patogenicidade do *Mp* engloba tanto a citotoxicidade direta quanto mecanismos imunomediados, como a formação de anticorpos, ativação de complemento e deposição de imunocomplexos.⁴

A anemia hemolítica grave é incomum e desencadeada por reação com crioaglutininas, que surgem de uma a duas semanas após a infecção. Estes anticorpos estão presentes em 50% dos casos, resultando em hemólise subclínica com discreto aumento da contagem de reticulócitos.³ A leucocitose acontece em menos de 30% dos acometidos e, em geral, é pouco significativa.¹

Apresentamos um relato de caso de pneumonia por *Mp*, que evoluiu com anemia hemolítica grave e reação leucemoide, combinação extremamente rara, tornando o caso um desafio ao diagnóstico.

Relato de Caso

Um homem de 67 anos, casado, agricultor, foi admitido no HGT - Natal/RN, por rebaixamento do nível de consciência há um dia. Ele era previamente hígido, e familiar relatou que o mesmo, há vinte dias, queixava-se de quadro gripal e evoluiu

¹Médico infectologista. Professor da disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal-RN.

²Aluno do curso de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal-RN.

³Médica infectologista. Médica do Hospital Giselda Trigueiro, Natal-RN.

⁴Médica onco-hematologista. Médica do Hospital Giselda Trigueiro, Natal-RN.

Hospital Giselda Trigueiro, Natal-RN.

Correspondência: Kléber Giovanni Luz
Rua Desembargador Túlio Bezerra de Melo, 3631, apto 1000
Edifício Alfredo Xavier – Candelária
59064-585 – Natal-RN – Brasil
E-mail: luz@ufrnet.br

com febre diária, tosse, expectoração amarelada, cefaleia, dor torácica e hiporexia, progredindo no dia da admissão com um episódio de hemoptise e síncope. Na admissão, observou-se significativa palidez cutânea mucosa, desidratação, icterícia, taquipneia, taquicardia, além de estertores finos bibasais na ausculta torácica. A radiografia de tórax revelou infiltrado alveolar multifocal no campo médio e inferior do pulmão direito.

Exames laboratoriais revelaram: AB+, Hb: 4,5 g/dl, Ht: 9%, leucócitos: $43,5 \times 10^9/L$ (78% segmentados, 5% bastões, 15% linfócitos), plaquetas: $437 \times 10^9/L$; ureia: 77 mg/dl (0-45 mg/dl); creatinina: 0,54 mg/dl (0,2-1,4 mg/dl); AST: 67 U/l (0-45 U/l); ALT: 37 U/l (0-40 U/l); INR 1; LDH: 1.016 U/l (200-400 U/l); bilirrubinas totais: 2,45 mg/dl (0-1,2 mg/dl); bilirrubina indireta: 1,84 mg/dl (0-0,8 mg/dl); coombs direto positivo 4+. Diante do quadro de pneumonia e anemia hemolítica autoimune foram feitas as hipóteses de infecção pelo *Mp* e em neoplasias linfo-hematopoéticas, devido à excessiva leucocitose.

Foi iniciado levofloxacina 500 mg/dia com evidente melhora clínica, entretanto os dados hematimétricos não melhoravam, com a leucometria atingindo cifras de $56,1 \times 10^9/L$ com 83% de segmentados e LDH: 1.055 U/l. Diante da possibilidade de infecção por *Mp* foi realizada a pesquisa de crioaglutininas à beira do leito, sendo esta positiva; sumário de urina revelou urobilinogênio 2+; esfregaço de sangue periférico revelou granulócitos maduros com granações tóxicas, corpos de Dohle e vacuolização citoplasmática, não evidenciando células jovens nem restos nucleares, policromatofilia ++, microesferócitos + e 44% de eritroblastos. Prednisona foi iniciada na dose de 120 mg/dia.

No 12º dia apresentava Ht: 17,3%, leucócitos $16,6 \times 10^9/L$; reticulócitos: 21,3%, índice de produção reticulocitária: 4,61. Pesquisa quantitativa de crioaglutininas foi reativa até 1:256 e sorologia (imunoenensaio enzimático) reagente para anticorpos IgM antimycoplasma, 4.467 U/ml (0-770 correspondendo a negatividade), confirmando a infecção por *mycoplasma*.

O paciente foi de alta hospitalar em 15 dias de internação com Hb: 9,4 g/dl, Ht: 28%, leucócitos: $11,9 \times 10^9/L$ (55% segmentados, 1% bastões, 40% linfócitos), plaquetas: $135 \times 10^9/L$, ureia: 44 mg/dl, creatinina: 0,8 mg/dl, LDH: 437 U/l; em desmame do corticoide, bom estado geral e assintomático.

Discussão

A primeira publicação referente ao *mycoplasma* ocorreu em 1898 durante investigação do agente causador da pleuropneumonia bovina, por Nocard e Roux.⁵ Já o *Mp* foi, pela primeira vez, isolado do escarro de um indivíduo com pneumonia atípica, por Eaton, em 1944.⁶

Além das manifestações respiratórias, presentes em metade dos infectados, o que torna o caso peculiar é a hemólise maciça associada a reação leucemoide, pouco descrita na literatura.^{4,7-11} A contagem de leucócitos é normal

em 75% a 90% dos casos¹² e leucocitose importante deve levantar a suspeita de infecção bacteriana de outra causa ou natureza neoplásica. No relato, a máxima leucometria foi de $56,1 \times 10^9/L$, entretanto, o número excessivo de eritroblastos no sangue periférico, ocasionado pela crise hemolítica, pode ter superestimado a contagem granulocítica.

A hemólise geralmente não é muito importante e ocorre quando há títulos de crioaglutininas muito elevados. Há relato de queda na concentração de hemoglobina superior a 2 g/dl em 12,8% dos casos,¹³ podendo estar presente elevação da contagem de reticulócitos em 64% das infecções.¹⁴ No caso, observou-se hemólise acentuada, sugerida pela elevação da bilirrubina indireta, LDH e coombs fortemente reativo, desencadeando anemia grave (Ht: 9%), o que contribuiu ainda mais para o agravamento do quadro.

Crioaglutininas são anticorpos IgM produzidos sete a dez dias após a infecção em cerca de 50% a 75% dos casos e podem persistir por dois a três meses. Essas imunoglobulinas oligoclonais são dirigidas contra o antígeno I, na superfície das hemácias, ligando-se a uma temperatura de 4°C.³ Uma teoria refere que a bactéria altera a estrutura deste polissacarídeo tornando-o antigênico, possivelmente por meio do peróxido de hidrogênio; outra afirma que o antígeno no estado de sialonato pode servir como receptor para o *mycoplasma* e os anticorpos se orientariam contra esse receptor modificado. Estudos indicam que as crioaglutininas são dirigidas contra estruturas bacterianas e podem ter reação cruzada com o antígeno.¹⁵ Por meio da ativação do complemento, as hemácias ligadas aos anticorpos são destruídas,¹⁶ sendo a hemólise maciça, como visto neste caso, um evento raro.³ Coombs direto é positivo em muitos indivíduos.¹⁵

Infecção por *Mp* não pode ser diagnosticada apenas por achados clínicos, especialmente quando há manifestações extrapulmonares.¹⁷ Além disso, achados laboratoriais são pouco sugestivos. Dessa forma, a pesquisa de crioaglutininas deve ser realizada diante da suspeita clínica. Uma forma simples de detecção foi realizada à beira do leito, utilizando-se do teste de aglutinação-dissociação. Griffin¹⁸ foi o pioneiro na técnica, a qual pode ser repetida várias vezes seguidas, apresentando o mesmo resultado, e sugere um título laboratorial de crioaglutininas superior a 1:64,¹⁹ lembrando que um quadro clínico sugestivo associado a uma titulação superior a 1:32 é altamente indicativo de infecção por *Mycoplasma*.¹⁵

Métodos sorológicos são os mais utilizados para o diagnóstico e incluem ELISA, fixação por complemento ou aglutinação passiva. Dentre esses, o primeiro é uma boa opção, pois é tão sensível quanto Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) e mais sensível que cultura para infecções agudas. PCR pode ser utilizado devido a sua alta sensibilidade, mas é incapaz de distinguir infecção de colonização. A cultura é o método padrão-ouro, mas, além de dispendiosa, requer muito tempo e é pouco disponível.^{3,17} A acurácia dos testes sorológicos é otimizada quando a soroconversão é verificada, sendo necessário quantificar anticorpos na fase aguda e de conva-

lescência da doença. A soroconversão é definida quando há quadruplicação dos títulos entre esses dois períodos ou um único título de fixação por complemento superior a 1:128.¹⁷

Para o caso analisado, a pesquisa de crioaglutininas à beira do leito foi reativa, a pesquisa quantitativa de crioaglutininas positiva 1:256 e o ELISA reativo para IgM 4.467 U/ml confirmando a infecção. Em locais de poucos recursos, o teste à beira do leito é uma opção na suspeita de infecção por *Mp*, pois é de fácil realização, baixo custo, direcionando o diagnóstico e terapêutica.

Formação de crioaglutininas também ocorre em outros contextos clínicos, que devem ser investigados no diagnóstico diferencial, incluindo afecções inflamatórias e hematológicas como LES, mieloma múltiplo, linfomas, LLC e infecções como EBV, CMV, HCV.^{3,7,15,17}

As manifestações extrapulmonares acometem 25% dos pacientes e 25% apresentam alterações cutâneas, seguido do acometimento músculo-esquelético (14%), cardíaco (8,5%), SNC (0,4%) e sanguíneo.⁴ Neste grupo já foram descritos CIVD, tromboembolismo, PTT e síndrome histiocítica hemofagocítica.^{3,4,15,17} Trombocitose pode ocorrer e está relacionada a resposta de fase aguda, sendo trombocitopenia incomum.¹²

A radiografia de tórax é variável e se manifesta principalmente como opacidades reticulares difusas de bronco-pneumonia em regiões peri-hilar ou em lobos inferiores, usualmente com distribuição unilateral e adenopatia hilar.^{3,15} Uma característica marcante desta infecção é a dissociação clínico-radiológica, pois, como no caso, pobreza de achados radiológicos podem ter repercussões clínicas importantes.

Apesar da anemia grave, não foi indicada terapia transfusional devido ao risco de hemólise. O uso de esteroides não é geralmente indicado no tratamento da anemia hemolítica, apesar de ter mostrado benefício em alguns trabalhos.^{10,20} Antibioticoterapia é necessária e envolve agentes que atuam na síntese proteica, sendo os macrolídeos a primeira escolha.^{3,15,17}

Abstract

Massive hemolysis, a rare manifestation of Mycoplasma pneumoniae infection, is due to cold agglutinins (IgM antibodies) that appear seven to ten days after the infection in around 50% to 70% of cases. Hyperleukocytosis, suggestive of bacterial or neoplastic etiologies, is also an uncommon event. We report here on the case of a 67-year-old man with Mycoplasma pneumoniae pneumonia who presented with severe anemia and leukemoid reaction as diagnosed by the bedside cold agglutinin test and measurement of anti-mycoplasma antibodies. After beginning appropriate treatment, the anemia improved significantly and the leukocyte count reduced from 56100/mm³ to close to normal level.
Rev. Bras. Hematol. Hemoter.

Key words: *Mycoplasma pneumoniae; hemolytic anemia; leukocytosis.*

Referências Bibliográficas

- Costa MJM. Infecção por *Mycoplasma* e *Chlamydia*. In: Lopes, A.C. eds. Tratado de Clínica Médica, São Paulo: Roca, 2006.
- Wilson MH, Collier AM. Ultrastructural study of *Mycoplasma pneumoniae* in organ culture. *J Bacteriol.* 1976;125(1):332-9.
- Waites KB, Talkington DF. *Mycoplasma pneumoniae* and its role as a human pathogen. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17(4):697-728.
- Wilson ML, Menjivar E, Kalapatapu V, Hand AP, Garber J, Ruiz MA. *Mycoplasma pneumoniae* associated with hemolytic anemia, cold agglutinins, and recurrent arterial thrombosis. *South Med J.* 2007;100(2):215-8.
- Nocard E, Roux ER. Le microbe de la peripneumonie. *Ann Inst Pasteur.* 1898;12:240-262.
- Eaton MD, Meikejohn G, van Herick W. Studies on the etiology of primary atypical pneumonia: a filterable agent transmissible to cotton rats, hamsters, and chick embryos. *J Exp Med.* 1944;79(6):649-67.
- Daxböck F, Zedtwitz-Liebenstein K, Burgmann H, Graninger W. Severe hemolytic anemia and excessive leukocytosis masking mycoplasma pneumonia. *Ann Hematol.* 2001;80(3):180-2.
- Shulman ST, Bartlett J, Clyde WA, Ayoub EM. The unusual severity of mycoplasmal pneumonia in children with sickle-cell disease. *N Engl J Med.* 1972;287(4):164-7.
- Husain MH, Abdulrahman HI, Abdulqader B. *Mycoplasma pneumoniae* associated with severe autoimmune hemolytic anemia. *Kuw Med J.* 2004;36 (2):131-3.
- Chu CS, Braun SR, Yarbrow JW, Hayden MR. Corticosteroid treatment of hemolytic anemia associated with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *South Med J.* 1990;83(9):1106-8.
- Kottayam R, Rozenberg G, Cohn RJ. Unusual haematologic manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *J Paediatr Child Health.* 2007;43(1-2):80-2.
- Marrie TJ. *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia requiring hospitalization, with emphasis on infection in the elderly. *Arch Intern Med.* 1993;153(4):488-94.
- Ali NJ, Sillis M, Andrews BE, Jenkins PE, Harrison BD. The clinical spectrum and diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Q J Med.* 1986;58(227):241-51.
- Feizi T. Cold agglutinins, the direct coombs' test and serum immunoglobulins in *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Ann N Y Acad Sci.* 1967;143(1):801-12.
- Baum SG. *Mycoplasma pneumoniae* and atypical pneumonia. In: Mandell, Douglas and Bennetts. Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th Ed, Vol 2, Philadelphia, Pa: Elsevier Churchill Livingstone, 2005:2271-80.
- Kirschfink M, Knoblauch K, Roelcke D. Activation of complement by cold agglutinins. *Infusionsther Transfusionsmed* 1994;21(6):405.
- Sánchez-Vargas FM, Gómez-Duarte OG. *Mycoplasma pneumoniae* - an emerging extra-pulmonary pathogen. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14(20):105-15.
- Griffin JP. Rapid screening for cold agglutinins in pneumonia. *Ann Intern Med.* 1969;70(4):701.
- Cunha BA. The clinical diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae*: the diagnostic importance of highly elevated serum cold agglutinins. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008;27(10):1017-19.
- Tsuruta R, Kawamura Y, Inoue T, et al. Corticosteroid therapy for hemolytic anemia and respiratory failure due to *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *Intern Med.* 2002;41(3):229-32.

Avaliação: Editor e dois revisores externos

Conflito de interesse: sem conflito de interesse

Recebido: 24/03/2009

Aceito após modificações: 04/06/2009