



ANEMIA HEMOLÍTICA IMUNOMEDIADA SEGUIDA POR CINOMOSE EM UM CÃO - RELATO DE CASO.

Stefânia Berna Accioly¹, Samara Pires Machado², Giovana de Quadros Cavalli Oliveira³, Giselle Lucena Rios⁴

¹ – Médica veterinária, Centro Universitário Ritter dos Reis, UniRitter.

² – Médica veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, UFRGS.

³ – Médica veterinária, Centro Universitário Ritter dos Reis, UniRitter.

⁴ – Médica veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, UFRGS.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A anemia hemolítica imunomediada (AHIM) caracteriza-se pela redução do número de eritrócitos circulantes por consequência da destruição induzida por imunoglobulinas ou por opsonização do sistema complemento. A infecção viral chamada de cinomose acomete cães e outros carnívoros e possui alta taxa de contágio. Cães jovens estão mais predispostos a adquirir a infecção devido ao término da imunidade passiva transmitida pela mãe e ausência ou falha vacinal. Os sinais clínicos variam de acordo com o poder de virulência da estirpe viral e podem afetar diversos sistemas como o respiratório, oftálmico, gastrointestinal, tegumentar e nervoso.

OBJETIVO: O objetivo deste relato é descrever o caso de um canino da raça Chihuahua que apresentou um quadro de AHIM agravado pela infecção de cinomose, abordando as principais alterações hematológicas presentes nas respectivas patologias.

RELATO DE CASO: Canino jovem com prostração, diarreia, vômito e anorexia foi diagnosticado com AHIM. O paciente foi internado para tratamento com glicocorticoide em dose imunossupressora, entretanto também foi diagnosticado com cinomose através da observação de corpúsculos de Lentz durante exame de sangue para controle da anemia realizado oito dias após o primeiro exame.

DISCUSSÃO: Foram observados fatores patognomônicos tanto de cinomose, com a presença de corpúsculos de Lentz observado durante a fase de viremia; quanto para a AHIM, com a presença de policromasia com aglutinação eritrocitária ou em salina e esferocitose em anemia de início agudo. Não foram localizados estudos que apresentassem correlação entre cinomose e AHIM, uma vez que o vírus da cinomose tem predileção por órgãos linfoides e a anemia causada é do tipo normocítica normocrômica, característica associada ao estresse desencadeado pela doença. Possivelmente, a imunossupressão realizada para o tratamento da AHIM do paciente associada a falha vacinal foi uma porta de entrada para o vírus infectar o paciente de maneira oportunista.

CONCLUSÃO: Apesar de não estar comprovado que a AHIM e a cinomose, neste caso, tiveram suas ocorrências relacionadas, é importante ressaltar a necessidade de manter a vacinação dos animais em dia. Animais imunocomprometidos são os mais suscetíveis a contrair doenças infecto-contagiosas.

Palavras-chave: Hemograma; aglutinação, corpúsculo de Lentz; imunossupressão.

1 INTRODUÇÃO

A anemia hemolítica imunomediada (AHIM) caracteriza-se pela redução do número de eritrócitos circulantes por consequência da destruição induzida por imunoglobulinas ou por opsonização do sistema complemento. Esta destruição pode ser por hemólise intravascular, ou ainda, pela remoção promovida pelo sistema monocítico fagocitário – hemólise extravascular. (MILLER, 2000). As anemias hemolíticas primárias são classificadas como idiopáticas e as secundárias têm como causa de base neoplasias, infecções, parasitas, drogas ou imunomediada (SILVA; PORTO; GERARDI, 2017; MACKIN, 2000). Tanto na AHIM primária quanto na secundária os sintomas são inespecíficos, podendo apresentar apatia, anorexia, vômito e diarreia (BALCH; MACKIN, 2007). O diagnóstico para anemia hemolítica imunomediada está na identificação de autoaglutinação e/ou esferócitos no esfregaço sanguíneo, associado a reticulocitose e parâmetros eritrocitários macrocíticos hipocrômicos a macrocíticos normocrômicos, podendo utilizar o Teste de Coombs ou teste de aglutinação em salina para confirmação do diagnóstico definitivo, entretanto estes não permitem diferenciar se a anemia hemolítica imunomediada é de origem primária ou secundária (HARVEY, 2012; JERICÓ, 2015). Para o controle da resposta imunomediada o tratamento é direcionado à supressão da resposta imune (SWANN et al., 2019).

A infecção viral pertencente à Família Paramyxoviridae, gênero Morbilivírus, chamada de cinomose, acomete cães e outros carnívoros, alta taxa de contágio e sinais multissistêmicos graves. Cães jovens, entre dois e seis meses de idade, estão mais predispostos a adquirir a infecção devido ao término da imunidade passiva transmitida pela mãe e ausência ou falha vacinal. Os sinais clínicos variam de acordo com o poder de virulência da estirpe viral e podem afetar diversos sistemas como o respiratório, oftálmico, gastrointestinal, tegumentar e nervoso (SONNE, *et al.*, 2019). Comumente a infecção ocorre por via aerógena, e o vírus inicia sua replicação nos tecidos linfoides do trato respiratório superior, podendo causar imunossupressão (SUMMERS & APPEL, 1994). Ocorre destruição das hemácias, por consequência da presença do vírus no eritrócito ou pela deposição de imunocomplexos na membrana eritrocitária, levando o paciente a uma anemia do tipo normocítica normocrômica (MENDONÇA, *et al.*, 2000). No esfregaço sanguíneo pode ser observada inclusões eosinofílicas em hemácias ou leucócitos, chamadas de corpúsculos de Lentz, (TORRES & RIBEIRO, 2012). A visualização se dá na fase de viremia, entretanto a não observação dessa estrutura não descarta a possibilidade da doença. (MONTEIRO et al., 2008).

O objetivo deste relato é descrever o caso de um canino da raça Chihuahua que apresentou um quadro de AHIM agravado pela infecção de cinomose, abordando as principais alterações hematológicas presentes nas respectivas patologias.

2 RELATO DE CASO

Foi atendido em caráter não emergencial em uma clínica veterinária na cidade de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, um canino da raça Chihuahua, macho, dois anos e quatro meses de idade, castrado, pesando 1,4kg. Na anamnese, a tutora relatou que o paciente estava prostrado, com diarreia a dois dias e episódios de vômito. O animal não estava querendo se alimentar, as vacinas estavam atrasadas, o vermífugo e o antiparasitário, em dia. A proprietária relatou que o animal não tinha outros animais contactantes, entretanto relatou trabalhar na recepção de uma clínica veterinária. No exame físico, o animal estava com mucosas hipocoradas e sub ictéricas,

temperatura retal 39,5°C, prostrado, pressão arterial sistólica 160mmHg, tempo de preenchimento de mucosa > 3 seg. e desidratado.

Seguida à avaliação inicial, foi solicitado exame de ultrassonografia, evidenciando presença de lama biliar e conteúdo de fezes amolecidas na porção final do colón. Foi solicitado hemograma (eritograma, leucograma e contagem de plaquetas) e bioquímicos (creatinina e alanina aminotransferase).

O animal foi internado e recebeu Ringer com Lactato na taxa de infusão 2,6ml/kg/h, Metronidazol (dose 20mg/kg BID por via oral), Maropitan (dose 1mg/kg SID por via subcutânea), Ondasentrona (dose 1ml/20kg SID por via subcutânea), foi estabelecida a continuidade do tratamento por 7 dias.

Tabela 1 – Resultado do hemograma realizado dia 06/03/21 no laboratório da clínica veterinária.

		Valores de referência	
Contagem de eritrócitos	3,11	5,5 – 8,5 ^B ml	
Hemoglobina	8	12- 18 g/dl	
Hematócrito	24	37-55%	
Plaquetas	370.000	200.000-500.000	
VCM	77	62-72 fl	
CHCM	29,6	30 – 38 g/dl	
-Presença de Anisocitose e Policromasia intensa. -Presença de esferócitos. -Teste de aglutinação em salina positivo.	Não foram observados hemoparasitas em capa leucocitária.		
Leucograma	Valores relativos	Valores absolutos	Valores de referência
Leucócitos totais		11500	8.000 – 17.000/ mm ³
Metarrubríctos	1%		0
Bastões	0		0 -300
Segmentados	89%	10235	3.000 – 11.500
Linfócitos	6%	690	1.000 – 4.8000
Eosinófilos	0%	0	150 – 1350
Monócitos	5%	575	100 – 1250
Bioquímicos			
Creatinina	0,53	0,5 A 1,5mg/dl	
ALT	107	0 – 102 U/L	
Plasma e Soro Ictéricos (++)			

Fonte: Arquivo pessoal, 2021.

De acordo com os resultados apresentados pelo hemograma e notas técnicas para visualização de esferócitos e teste de aglutinação em salina positivo foi instituído tratamento para Anemia Hemolítica imunomediada. Para pesquisa da causa de base foi realizado Snap teste 4Dx Test (Idexx®) e pesquisa de hemoparasitas em capa leucocitária, ambos com resultados negativos.

Foi iniciada a terapia imunossupressora com Dexametasona intravenosa (dose 0,3mg/kg SID) e nos dias seguintes substituído por prednisolona (dose 2mg/kg BID). Após oito dias de tratamento o paciente teve piora do quadro, apresentando febre 39,6°C, apatia, mucosas e diarreia, sendo realizado outro hemograma. De acordo com o resultado apresentado pelo hemograma foi evidenciado que o animal havia estabilizado o quadro de AHIM, entretanto a visualização de corpúsculos de Lentz mostrou que o paciente havia contraído a infecção pelo vírus da cinomose e estava em fase de viremia.

Tabela 2 - Resultado do hemograma realizado dia 14/03/2021 no laboratório da clínica veterinária.

		Valores de referência
Contagem de Eritrócitos	5,09	5,5 – 8,5 ⁶
Hemoglobina	10,1	12 a 18 g/dl
Hematócrito	35	37 – 55%
VGM	68,8	60 – 72 fl
CHCM	28,9	31 a 37 g/dl

	Valor Relativo	Valor Absoluto	Valores de referência
Leucócitos totais		5.000	5.000 - 17.000/ mm ³
Metarrúbricitos	0%	0	0
Bastões	0%	0-300	0-300
Segmentados	82%	4.100	3.000- 12.000
Linfócitos	12%	600	1.000 – 4.900
Eosinófilos	0%	0	100 – 1.490
Monócitos	6%	300	100 – 1.400

Nota – Presença de corpúsculos de Lentz.

Fonte: Arquivo Pessoal 2021.

O caso relatado seguiu os preceitos de ética e sua publicação foi autorizada pelo tutor, através de termo de consentimento livre e esclarecido, que permite o uso da imagem e coleta de dados referente ao paciente para posteriores discussões em encontros científicos e educacionais ou para publicações em revistas de cunho científico.

3 DISCUSSÃO

A AHIM é uma enfermidade de apresentação comum na clínica de cães caracterizada por uma anemia moderada a severa, entretanto não está totalmente elucidado os fatores predisponentes para ocorrência deste tipo de anemia. O diagnóstico precoce e o tratamento adequado são fatores fundamentais para o controle na destruição dos glóbulos vermelhos (ANDRADE et al., 2021).

Jericó et al., (2015) relatam que eritrócitos lisados na circulação caracterizam-se por uma hemólise intravascular, mediada por anticorpos do tipo IgM ou de ocorrência mais frequente, por hemólise extravascular através das células do sistema fagocítico mononuclear, esta por sua vez resulta na eritrofagocitose mediada por IgG, principalmente no fígado e baço com formação de esferócitos e no acréscimo da fragilidade osmótica dos eritrócitos.

Em relação ao perfil hematológico do paciente e conforme Harvey (2012) e Jericó (2015) descreveram, a diminuição do hematócrito e a bilirrubinemia aparente pela presença de

icterícia no plasma é sugestivo do aumento da fagocitose de eritrócitos por via extravascular pelo sistema fagocitário mononuclear.

Para Harvey (2012), a anemia é classificada de acordo com seus índices eritrocitários dos valores de VCM e CHCM, estes valores também devem ser utilizados para ajudar a determinar a causa e/ou grau de regeneração medular. De acordo com os valores da tabela 1, o paciente apresentava uma anemia macrocítica e hipocrômica, associada a presença de metarrubríctos, anisocitose e policromasia intensas, característica que sugerem um grau de regeneração medular segundo Harvey (2012).

No hemograma do paciente foi relatado a presença de esferócitos, aglutinação em salina positivo e anemia macrocítica hipocrômica, a união dessas informações levaram ao diagnóstico da AHIM (MORLEY et al., 2008). A presença de policromasia com aglutinação eritrocitária ou em salina e esferocitose em um animal com anemia de início agudo é patognomônico de AHIM (COUTO, 2014).

Outro marcador importante descrito no hemograma do paciente está no teste de aglutinação em salina, que de acordo com Couto (2014), deve ser realizado apenas quando há a presença de esferócitos ou células fantasmas. O teste de aglutinação é usado para detectar a presença de aglutinação espontânea dos eritrócitos (COUTO, 2014). A aglutinação espontânea ou auto-aglutinação acontece a partir de ligações cruzadas de anticorpos associados à superfície eritrocitária, como um resultado da presença de um título elevado de IgG ou IgM na membrana dos eritrócitos. É realizado através de uma amostra do sangue misturada a mesma quantidade de soro fisiológico. A avaliação se dá macroscopicamente e microscopicamente, apresentando aglutinação das hemácias. O teste de Coombs se torna desnecessário em cães com auto-aglutinação persistente observada após lavagem. (FARATE, 2014).

Diante dos achados relatados o animal foi tratado para anemia hemolítica imunomediada. A segunda etapa do diagnóstico visa encontrar a causa base para esta AHIM e classificar quanto a sua origem sendo primária ou secundária por algum agente agressor. Harvey (2012) listou como fator desencadeantes possíveis infecções de protozoários e riquetziás como *Ehrlichia* spp., *Babesia* spp., *Anaplasma* spp., bactérias como *Leptospira* ou *Clostridium* spp. ou ainda induzidas por drogas como Cefalosporinas, *Sulfametoxazol* e Levimasol. Segundo a tutora o animal não realizou o uso de nenhum medicamento prévio à internação e fazia o uso de coleira antiparasitária dentro da validade. Mesmo assim foi realizado o teste 4dx (Idexx^R) para descartar a presença de *Erlíquiose*, *Lyme*, *Anaplasma* sp. e *Dirofilária*, está última que pode causar anemia hemolítica microangiopática por alteração vascular turbulenta. (HARVEY, 2012). O resultado do teste foi negativo. Demais testes como PCR, não foram realizados por restrição de orçamento da tutora. Levando em consideração o teste rápido negativo e que o cão não estava apresentando trombocitopenia e um leucograma com desvio, se instituiu a classificação como uma AHIM de origem primária. Os resultados dos bioquímicos tiveram alterações discretas na ALT, podendo ser decorrente da hipóxia hepática ou necrose de hepatócitos que a AHIM acarreta (HARVEY, 2012; JERICÓ, 2015).

A imunossupressão do paciente com o uso de glicocorticoides como tratamento de primeira linha na AHIM, ocorre devido à sua rápida ação podendo ser utilizado na via endovenosa, oferece baixo risco de toxicidade imediata e baixo custo. (SWANN et al., 2019). Foi utilizado protocolo de tratamento conforme descrito por JERICÓ (2015), utilizando dose imunossupressora na dose 0,3mg/kg, esta imunossupressão promove a diminuição da destruição de glóbulos vermelhos por meio da inibição da fagocitose e decréscimo na produção de imunoglobulinas contra os próprios eritrócitos (SWANN; SKELLY, 2013).

O acompanhamento de resposta hematológica do paciente foi realizado oito dias após o primeiro hemograma e evidenciou a piora clínica do paciente conforme ilustrado na tabela 2. Pelos valores encontrados o paciente apresentava aumento dos valores totais de hematócrito, hemoglobina e hemácias, não sendo mais relatada a presença de esferócitos. Os resultados

encontrados revelaram uma melhora no perfil eritrocitário do paciente que segundo Miller (2000), traduz o sucesso da terapia uma vez que os indicadores sugerem a resolução de hemólise e aumento do hematócrito, resolução da auto-aglutinação e/ou de esferocitose.

Entretanto o leucograma apresentou valores de leucócitos totais limítrofes ao mínimo para espécie e uma linfopenia, além da nota para a presença de corpúsculos de Lentz, fator patognomônico para fase de viremia da cinomose. (TORRES; RIBEIRO, 2012). A linfopenia encontrada pode ser explicada pela infecção do vírus que tem tropismo por linfócitos, porém não é um achado particular da doença. Esta linfopenia é atribuída à destruição dos linfócitos T e B e necrose dos tecidos linfóides causada pelo vírus. (APPEL; SUMMERS, 1995). Os corpúsculos de Lentz são sobras de proteínas não utilizadas durante a replicação que se depositam como corpúsculo de inclusão. Estas inclusões caracterizam-se como corpúsculos redondos ou ovalados, com coloração eosinofílica podendo ser encontradas no citoplasma de linfócitos e monócitos, eosinofílico a basofílico. (SILVA et al., 2005). A fase de viremia da cinomose com a possível visualização dos corpúsculos de Lentz ocorre 24 e 48 horas após infecção, entretanto o cão pode permanecer até seis semanas em viremia. (SUMMERS; APPEL, 1994). Pela visualização dos corpúsculos de Lentz pode-se afirmar que o paciente adquiriu a infecção durante a internação em ambiente hospitalar.

Foi discutido entre a equipe médica sobre a infecção da cinomose ter sido o fator desencadeante da AHIM, porém não foram localizados estudos que apresentassem tal correlação, uma vez que o vírus da cinomose tem predileção por órgãos linfóides e a anemia causada é do tipo normocítica normocrômica, característica associada ao estresse desencadeado pela doença, que leva a uma falência medular. (SILVA et al., 2005; NELSON; COUTO, 2006). Por se tratar de uma doença transmitida através de gotículas e aerossóis contaminados, bem como contato com materiais biológicos e fômites contendo secreções respiratórias, conjuntivais, de urina e fezes, oriundos de contactantes contaminados havendo uma incidência maior em locais de fluxo intenso de cães. Devido à grande circulação de médicos veterinários no centro de internação e circulação de animais sem histórico prévio, assim como as visitas diárias da tutora que conforme a própria trabalhava na recepção de uma clínica veterinária, o animal provavelmente teve a contaminação viral em algum destes fômites.

Possivelmente, a imunossupressão realizada para o tratamento da AHIM do paciente associada a falha vacinal foi uma porta de entrada para o vírus infectar o paciente de maneira oportunista.

4 CONCLUSÃO

Apesar de não estar comprovado que a AHIM e a cinomose, neste caso, tiveram suas ocorrências relacionadas, é importante ressaltar a necessidade de manter a vacinação dos animais em dia, visto que a clínica veterinária é um ambiente onde doenças facilmente transmissíveis, como parvovirose e cinomose, podem estar presentes e animais imunocomprometidos são os mais suscetíveis de contraí-las.

REFERÊNCIAS

BALCH, A.; MACKIN, A. Canine immune-mediated hemolytic anemia: pathophysiology, clinical signs, and diagnosis. **The Compendium on continuing Education for the Practicing Veterinarian**, v. 29. n. 4, p. 217-225, 2007.

HARVEY, J. W. **Veterinary Hematology: a diagnostic guide and color atlas**. Elsevier, p. 59- 70, 99- 102, 2012.

JERICÓ, M. M.; KOGIKA, M. M.; NETO, J. P. A, MENDES P. P. **Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos**. 2 Vol. Rio de Janeiro: ROCA, p. 5498 – 5522, 2015.

MENDONÇA, R. B.; PAGANI, F. F.; MOREIRA DE SOUZA, A. Respostas hematológicas em cães naturalmente infectados pelo vírus da cinomose: estudo retrospectivo de casos. **Revista Brasileira de Ciências Veterinárias**, v. 7, p.114-116. 2000.

MILLER, E. CVT up date: diagnosis and treatment of immune-mediated hemolytic anemia. In: BONAGURA, J.D. **Kirk's current veterinary therapy XIII – Small animal practice**. Filadelfia: Saunders, 2000. p.427-434.

NELSON, R.; COUTO, G. **Medicina interna de pequenos animais**. 3.ed. São Paulo. Elsevier editora Ltda. p. 1235-1237, 2006.

SÁ, F. F. **Anemia Hemolítica Imunomediada Canina (Abordagem Terapêutica)**. 2014. Tese de Mestrado. Curso de Medicina Veterinária da Escola Universitária Vasco da Gama, Coimbra, Portugal, 2014.

SILVA, T. J; PORTO, B. S. C; GERARDI, B. Principais Causas de Anemia Hemolítica nos Animais Domésticos. **Revista Científica de Medicina Veterinária**. n. 28, p.353-364. 2017.

SUMMERS, B.A.; APPEL, M.J. Aspects of canine distemper virus and measles virus encephalomyelitis. **Neuropathology and Applied Neurobiology**. v.20, p.525-534, 1994.

SONNE, L; OLIVEIRA. E. C; PESCADOR. C. A; SANTOS. A. S; PAVARINI S. P; CARISSIMI, A. S; DRIEMEIER, D. Achados patológicos e imunohistoquímicos em cães infectados naturalmente pelo vírus da cinomose canina. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. p.143-149. 2009.

SWANN, J. W.; SKELLY, B. J. Systematic review of evidence relating to the treatment of immune-mediated hemolytic anemia in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 27, p. 1-9, 2013.

TIZARD, I. **Imunologia veterinária**. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. Cap. 27. p. 297-307

TORRES, B, B, J; RIBEIRO, V, M. Cinomose nervosa canina: patogenia, diagnóstico, tratamento e prevenção. **Revista de Cães e Gatos**, v. 1, n. 161, p. 1-6, 2012.