

4 ANEMIAS HEMOLÍTICAS

Eduardo Hermann Batista

DOI: <http://dx.doi.org/10.18616/hema04>

INTRODUÇÃO

As anemias hemolíticas compreendem um grupo de doença em que a sobrevivência das hemácias em circulação está acentuadamente reduzida e a medula óssea não é capaz de compensação.

Essa destruição eritrocitária pode ocorrer de maneira intravascular (em que a hemoglobina é liberada no plasma) ou extravascular (em que há hemólise dentro do sistema reticuloendotelial, principalmente no baço).

A doença pode não ser observada até 30 dias do início do quadro, pois, até esse momento, a medula óssea consegue realizar uma autorreparação anatômica que, associada com a hiperplasia de eritrócitos e com o aumento na produção de precursores eritroides, fica apta a aumentar inúmeras vezes sua produção e assim mascarar a doença. Dessa forma, a anemia só ocorre quando essa hiperprodução medular não for capaz de balancear a destruição celular.

A membrana eritrocitária é composta por uma mistura de fosfolípidos e colesterol, que são arranjados em forma de camada dupla, além de canais proteicos transmembrana e receptores. Todos esses componentes são fundamentais para a manutenção da forma bicôncava da flexibilidade da hemácia e para a sua sobrevivência na circulação.

Quadro 1 – Principais achados laboratoriais nas anemias hemolíticas

| AUMENTO DA DESTRUIÇÃO DOS ERITRÓCITOS: | HIPERPLASIA DO SETOR ERITRÓCITO (COMPENSATÓRIA): |
|--|---|
| - Aumento de bilirrubina não conjugada (indireta) → icterícia e colelitíase | Expansão medular: alterações ósseas |
| Aumento do urobilinogênio unirário e fecal | Aumento da eritropoiese: inversão da relação mieloide/eritroide |
| Diminuição da haptoglobina sérica | Reticulocitose/policromasia |
| Alterações extravasculares → esplenomegalia e aumento dos estoques de ferro | Aumento da necessidade do folato → macrocitose |
| Alterações intravasculares → hemoglobinúria, hemoglobinemia, hemossiderinúria, diminuição de estoques de ferro | |

Fonte: Porto e Porto (2014, p. 1018).

ASPECTOS CLÍNICOS

Observar se há relação entre o surgimento da doença e o uso de medicações, dietas ou comorbidades associadas que possam causar anemia hemolítica. Avaliar o grau de palidez e de icterícia do paciente. Após, procurar exacerbações diversas, como esplenomegalia, adenomegalias, alterações cutâneas e ósseas (principalmente em crânio e face). De maneira geral, não costuma haver presença de bilirrubina na urina, mas essa pode se tornar escura por um aumento demasiado no urubilinogênio.

ANEMIAS HEMOLÍTICAS HEREDITÁRIAS

ESFEROCITOSE HEREDITÁRIA

DEFINIÇÃO

Anemia hemolítica mais comum, sendo uma doença familiar de característica dominante em que há um defeito genético na membrana (citoesqueleto) dos eritrócitos.

EPIDEMIOLOGIA

Doença hereditária mais comum no norte europeu, atingindo um caso para cada 2000-5000 habitantes, sendo muito subestimada pela quantidade de casos que não são diagnosticados (MOHANDAS; GALLAGHER, 2008; EBER; PEKRUN; NEUFELDT; SCHRÖTER, 1992). Gene autossômico dominante presente em 75% dos pacientes (MOHANDAS; GALLAGHER, 2008).

FISIOPATOLOGIA

Ocorrem, principalmente, alterações na força vertical, as quais tornaram as hemácias cada vez mais esféricas, ficando incapazes de se deformarem ao passarem pela circulação esplênica e pelos pequenos capilares, momentos em que essa deformação é extremamente necessária. De modo geral, esses esferócitos possuem em torno de 7-8 microns de tamanho. Porém os pequenos capilares possuem entre 2 e 3 microns, enquanto os sinusoides esplênicos em torno de 1-2 microns, mostrando, em números, a necessidade da ocorrência dessa deformação para que haja a passagem dessas células (WEED, 1970; CHIEN, 1987).

- Deficiência de anquirina e espectrina: principal causa de esferocitose. Anquirina é a maior pela mecânica entre a célula vermelha e o citoesqueleto. Espectrina é flexível e semelhante a uma haste que se liga à anquirina. Aqui ocorre que os pacientes podem ter uma mutação no gene ANK1, secundária a uma perda de espectrina que, conseqüentemente, levará também a uma deficiência de anquirina. Assim, temos o desenvolvimento da doença (PETERS; LUX, 1993).
- Deficiência isolada de espectrina: alteração entre as proporções alfa e beta espectrina, muitas vezes compensada e sem sintomas

(TSE; GALLAGHER; JENKINS *et al.*, 1997; WICHTERLE; HANSPAL; PALEK; JAROLIM, 1996).

- Deficiência da Banda 3: as duas principais funções dessa banda são promover a coesão entre o plasma da célula vermelha e o citoesqueleto para prevenir perdas e trocar íons para manter a água dentro da célula e prevenir contra a desidratação. Com a deficiência, perdem-se essas propriedades, facilitando a esferocitose (JAROLIM; MURRAY; RUBIN *et al.*, 1996).

- Deficiência da Banda 4.2: rara. Essa banda promove a ligação entre a Banda 3 e a anquirina, o que é essencial para a correta estrutura das células vermelhas. Os pacientes geralmente são descendentes de japoneses com transmissão familiar recessiva (YAWATA; YAWATA; KANZAKI *et al.*, 1996).

QUADRO CLÍNICO E DIAGNÓSTICO

- Esferocitose leve (20-30% dos casos): os pacientes não possuem anemia devido a um aumento na eritropoiese pela rápida destruição eritrocitária, havendo um incremento na produção de eritropoietina, mesmo sem haver hipóxia. Laboratorialmente, possuem uma hemoglobina entre 11-15 g/dL, reticulócitos 3-6% e bilirrubina >17-34 micromol/L. Além disso, há uma moderada reticulocitose, podendo haver, inclusive, esplenomegalia (BOLTON-MAGGS; LANGER; IOLASCON *et al.*, 2012).

- Esferocitose moderada (60-75% dos casos): os indivíduos são moderadamente anêmicos, com aumento no índice de reticulócitos e bilirrubina sérica. Laboratorialmente, possuem hemoglobina entre 8-12 g/dL, reticulócitos >6% e bilirrubina >34 micromol/L. Podem requerer algumas transfusões sanguíneas. Essa condição é geralmente

diagnosticada na infância. Apesar de eles também possuírem um aumento na eritropoietina, a resposta reticulocitária não é efetiva (BOLTON-MAGGS; LANGER; IOLASCON *et al.*, 2012).

- Esferocitose severa (5% dos casos): marcada por hemólise, anemia, hiperbilirrubinemia, esplenomegalia e necessidade de transfusões regulares. Laboratorialmente possuem uma hemoglobina 6-8 g/dL, reticulócitos >10% e bilirrubina >51 micromol/L. A maioria dos pacientes são recessivos e possuem, geralmente, os pais assintomáticos (BOLTON-MAGGS; LANGER; IOLASCON *et al.*, 2012).

Dentre os exames diagnósticos estão, principalmente, o hemograma com plaquetas, os testes para hemólise (dentre eles o LDH, Bilirrubina Indireta, Haptoglobina Reticulócitos) e o *Coombs* (que é negativo). Para a confirmação diagnóstica, utilizamos os testes específicos, principalmente os da fragilidade osmótica e os da Eosina-5-Maleimida com sensibilidade média de 93% e especificidade média de 95% (KAR; MISHRA; PATI, 2010).

Exames Laboratoriais:

- Presença abundante de esferócitos;
- Reticulócitos estão geralmente entre 5-20%;
- CHCM >35m/dl + RDW >14 (sensibilidade 63% e especificidade 100%);
- VCM normal ou extremamente baixo (BOLTON-MAGGS; LANGER; IOLASCON *et al.*, 2012; KING; GARÇON; HOYER *et al.*, 2015).

TRATAMENTO

O tratamento inicial é de suporte com reposição de ácido fólico, pela necessidade na hematopoiese, transfusões sanguíneas (principalmente no primeiro ano de vida) e transplante de células hematopoié-

ticas. Além disso, os pacientes necessitam de atenção especial quando estão acometidos por doenças infecciosas (BOLTON-MAGGS; LANGER; IOLASCON *et al.*, 2012; BOLTON-MAGGS; STEVENS; DODD *et al.*, 2004; CHRISTENSEN; YAISH; GALLAGHER, 2015). Entretanto, a principal forma de tratamento da doença é a esplenectomia total ou parcial.

DEFICIÊNCIA DE GLICOSE-6-FOSFATO-DESIDROGENASE (G6PD)

DEFINIÇÃO

Defeito genético que causa anemia hemolítica por diminuir a habilidade das hemácias de lidar com estresse oxidativo provocado pela deficiência de G6PD e, conseqüentemente, de NAPH.

EPIDEMIOLOGIA

Estima-se que há hoje no mundo todo mais de 400 milhões de pessoas com a doença e sabe-se que há uma grande divisão em dois principais tipos de deficiência de G6PD, sendo o principal acometimento na região subtropical leste (África (A-), Europa e Ásia), com maior prevalência nos judeus curdos (60-70%) e, geralmente, com quadro clínico menos sintomático e mais leve que o dos orientais e mediterrâneos. Há também uma alta correlação com regiões endêmicas de malária, levando os portadores da deficiência de G6PD uma vantagem seletiva contra infecções pelo *Plasmodium falciparum*. Além disso, entende-se hoje que a doença é transmitida geneticamente, acometendo homens e sendo portada por mulheres. É a desordem enzimática mais comum das células vermelhas (GLADER, 2014; PAMBA; RICHARDSON; CARTER *et al.*, 2012).

CLASSIFICAÇÃO POR CLASSE

- Classe I: severa deficiência da enzima (<10% do normal) associada a uma anemia hemolítica crônica.
- Classe II: também há severa deficiência da enzima (< 10%), porém a hemólise é intermitente e ocorre após a exposição ao estresse oxidativo, tipicamente após o uso de drogas.
- Classe III: moderada deficiência da enzima (10-60% do normal) com hemólise intermitente que ocorre tipicamente quando exposta ao estresse oxidativo.
- Classe IV: sem deficiência ou hemólise. Sem significância clínica (BEUTLER, 1993; WHO WORKING GROUP, 1989).

CLASSIFICAÇÃO POR VARIANTES

- G6PD Mediterrânea: clássica em caucasianos da região do meio-leste, alocada na classe II.
- G6PD A-: clássica em pacientes com ancestrais africanos, alocada na classe III (BEUTLER, 1993; WHO WORKING GROUP, 1989).

QUADRO CLÍNICO E LABORATÓRIO

A clínica é diversa e geralmente assintomática, tendo a sintomatologia severa em neonatos e hemolíticos crônicos. A maioria dos indivíduos não tem anemia e não tem alteração na morfologia das células vermelhas, sendo eles diagnosticados por meio de modernas técnicas com isótopos. O único sintoma geralmente observado é a icterícia neonatal, e o único sinal é a observação de Corpúsculos de Heinz (Hb oxidada desnaturada) nos reticulócitos. Vale ressaltar que tanto o sinal quanto o sintoma não ocorrem em todos os casos (BREWER

et al., 1961; CORASH; SPIELBERG; BARTSOCAS *et al.*, 1980). Pode ser ocasionada por drogas (antimaláricas, rasburicase), produtos químicos em tatuagens, desodorantes (naftalina) e por comidas (feijão-fava/fava-avalinha) (RAUPP; HASSAN; VARUGHESE; KRISTIANSSON, 2001).

DIAGNÓSTICO

É preconizado que seja realizado pela medição enzimática. No Brasil, é feito de maneira preventiva pelo teste do pezinho amplo.

TRATAMENTO

Se houver um fator desencadeante, tratá-lo e/ou suspendê-lo sempre que possível. Transfusões sanguíneas geralmente são necessárias. Em neonatos com icterícia grave, pode ser necessária a exsanguineotransfusão e/ou fototerapia.

ANEMIAS HEMOLÍTICAS ADQUIRIDAS

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE (AHAI)

DEFINIÇÃO

Há uma produção de anticorpos contra os próprios eritrócitos (autoanticorpos), levando à hemólise que, quando demasiada, leva à anemia. Tem por base uma divisão em dois grandes grupos, AHAI de anticorpos quentes e AHAI de anticorpos frios. É uma doença incomum e acomete cerca de 1-3 pacientes a cada 100.000 habitantes por ano, com mortalidade de aproximadamente 11% (LECHNER; JÄGER, 2010; ZANELLA; BARCELLINI, 2014).

Quadro 2 – Classificação das anemias hemolíticas imunológicas

| AUTOIMUNE TIPO ANTICORPOS QUENTES | AUTOIMUNE TIPO ANTICORPOS FRIOS | ALOIMUNE |
|---|--|--|
| Idiopática | Idiopática | Induzida por antígenos eritrocíticos: reações hemolíticas transfusionais, doença hemolítica do recém-nascido após enxerto de células tronco. |
| Secundária: lúpus eritematoso sistêmico, leucemia linfocitária crônica, linfomas, fármacos (ex. Metildopa) ou outras doenças autoimunes | Secundária: infecções (<i>mycoplasma pneumoniae</i>), mononucleose, linfoma, hemoglobinúria paroxística ao frio) | Induzida por fármacos: complexo fármaco-membrana do eritrócito, complexos imunes |

Fonte: Hoffbrand (2013, p. 82).

AHAI POR ANTICORPOS QUENTES

DEFINIÇÃO

É a AHAI mais comum, acometendo aproximadamente 75% dos pacientes de todas as anemias hemolíticas (BASS; TUSCANO; TUSCANO, 2014). Na maioria dos casos, a fonte é de origem idiopática. Entretanto, em outros é possível encontrar ou aproximar-se de sua origem. Dentre eles, destacam-se a associação com imunodeficiência, lúpus, leucemia linfocítica crônica, drogas como Penicilina e Metildopa e após episódio de infecção viral, principalmente em crianças (BARCELLINI, 2015). São revestidos por IgG, que reagem na membrana a 37° C (por isso anticorpos quentes). Geralmente, a hemólise é extravascular e sem complemento, porém, quando há ação do complemento C3d, pode ocorrer hemólise intra-

vascular (CHAPLIN JUNIOR, 1973; WHEELER; CALHOUN; BLACKALL, 2004; SACHS; RÖDER; SANTOSO; BEIN, 2006). A parte revestida pelos anticorpos (IgG com ou sem complemento) é fagocitada, dando aspecto elíptico para a hemoglobina que, posteriormente, será destruída no sistema reticuloendotelial. Há, como resultado, anemia, icterícia e, ocasionalmente, esplenomegalia.

QUADRO CLÍNICO E DIAGNÓSTICO

Anemia geralmente entre 7-10 g/dL. Em uma série de 109 pacientes, 30% obteve valores abaixo desses níveis (LIESVELD; ROWE; LICHTMAN, 1987). LDH está elevado em 93% dos pacientes, com uma média de 511 unidades/L (ROUMIER; LOUSTAU; GUILLAUD *et al.*, 2014; BIRGENS; FREDERIKSEN; HASSELBALCH *et al.*, 2013). Níveis de haptoglobina estão reduzidos em 93% dos pacientes e, frequentemente, em níveis não mensuráveis (ROUMIER; LOUSTAU; GUILLAUD *et al.*, 2014). Combinados o aumento do LDH e a diminuição da haptoglobina resultam em uma especificidade de 90% no diagnóstico de hemólise (MARCHAND; GALEN; VAN LENTE, 1980; GALEN, 1982). A bilirrubina indireta está elevada em 87% dos pacientes com níveis médios entre 1-3mg/dL (ROUMIER; LOUSTAU; GUILLAUD *et al.*, 2014). Anti-IgG com ou sem Anti-C3 está presente entre 97-99% dos casos (CHAPLIN JUNIOR, 1973; WHEELER; CALHOUN; BLACKALL, 2004; SACHS; RÖDER; SANTOSO; BEIN, 2006). O complemento pode ou não estar presente. No sangue periférico, temos esferocitose e policromatocitose.

TRATAMENTO

Se houver um fator desencadeante, tratá-lo ou suspendê-lo sempre que possível. Iniciar com corticoide, sendo que a dose deve ser diminuída gradativamente (LECHNER; JÄGER, 2010). Caso não haja resposta, a orientação é a esplenectomia. Se mesmo assim não houver resposta, pode ser tentada a imunossupressão farmacológica ou com anticorpos monoclonais (LECHNER; JÄGER, 2010). Sempre adicionar ácido fólico em hemólise severa e avaliar a necessidade de transfusões.

AHAI POR ANTICORPOS FRIOS

DEFINIÇÃO

AHAI incomum, com 25% de acometimento (BASS; TUSCANO; TUSCANO, 2014). Geralmente os anticorpos IgM (aglutininas frias) se ligam na superfície dos eritrócitos e reagem com polissacarídeos da superfície, principalmente o I (mais comum, presente em 99% da população) e o i (JENKINS; MARSH; NOADES *et al.*, 1960; MARSH, 1961; FEIZI, 1981). A maioria dos casos está associada a infecções, principalmente por anti-I (*M. pneumoniae*) e anti-i (mononucleose/EBV) (FEIZI, 1967; NIXON; SWEENEY, 2017; STEIN; DECREDICO; HILLMAN, 2018; HORWITZ; MOULDS; HENLE *et al.*, 1977). O paciente desenvolve a anemia devido à hemólise intravascular (por complemento) ou extravascular (imunomediada).

QUADRO CLÍNICO E DIAGNÓSTICO

A média da idade varia entre adultos e idosos e tem uma apresentação, geralmente, assintomática, principalmente quando não encontradas doenças associadas, demonstrando, inclusive, uma expectativa de vida semelhante a >10 anos ou à populacional (SWIECICKI; HEGEROVA; GERTZ, 2013). As doenças crônicas quase sempre se associam à hemólise intravascular, sendo que muitas apresentam, concomitantemente, LLC, Linfoma de células B e Macroglobulinemia de Waldenström, em paciente com laboratório de anemia hemolítica (anemia, aumento de bilirrubina indireta, aumento de LDH, baixa haptoglobina), podendo desenvolver acrocianose, icterícia e esplenomegalia (BERENTSEN, 2018; HILL; STAMPS; MASSEY *et al.*, 2017a, 2017b). Além disso, apresentam soro com altos títulos de criaglutininas, *Coombs* + para o componente C3d e geralmente negativo para imunoglobulina, além de distensão sanguínea com rude criaglutinação (≥ 64 a 4°C) (BERENTSEN, 2018; HILL; STAMPS; MASSEY *et al.*, 2017a, 2017b). Porém, se o paciente tiver somente o *Coombs* + sem demais componentes, demonstrando hemólise, não é suficiente para fechar o diagnóstico (BERENTSEN, 2018). Em raros casos, há demonstração de *Coombs* positivo para IgG (SWIECICKI; HEGEROVA; GERTZ, 2013).

TRATAMENTO

Se houver um fator desencadeante, tratá-lo ou suspendê-lo sempre que possível. Alguns agentes alquilantes e anticorpos monoclonais podem ser utilizados

(BARCELLINI; ZAJA; ZANINONI *et al.*, 2013). A esplenectomia não é utilizada, e corticoides têm poucos benefícios comprovados. Sempre adicionar ácido fólico em hemólise severa e avaliar possíveis transfusões.

HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA (HPN)

DEFINIÇÃO

É uma doença rara. Resulta em uma mutação do cromossomo X, que codifica a proteína A, essencial para a formação da glicosil-fosfatidil-inositol (GPI), que conecta proteínas na superfície celular, tornando os eritrócitos propensos à lise celular pelo complemento e, conseqüentemente, hemólise intravascular de forma crônica (TAKEDA; MIYATA; KAWAGOE *et al.*, 1993).

EPIDEMIOLOGIA

Mais comum em pacientes entre os 10-50 anos de idade, com média diagnóstica aos 30 anos (WARE; HALL; ROSSE, 1991; SCHREZENMEIER; MUUS; SOCIÉ *et al.*, 2014). Estimativa populacional de um para cada 100.000 a 1.000.000 habitantes (GULBIS; ELEFThERIOU; ANGASTINIOTIS *et al.*, 2010; BOROWITZ; CRAIG; DIGIUSEPPE *et al.*, 2010).

QUADRO CLÍNICO E DIAGNÓSTICO

Varia conforme o tamanho do clone mutante, podendo ser sintomática e assintomática (MOYO; MUKHINA; GARRETT; BRODSKY, 2004). A suspeita diagnóstica é feita quando o paciente inicia com colúria matinal (urina vermelha/rosa), que retorna ao habitual no decorrer do dia (devido à hemossiderinúria constante pela hemólise), fa-

diga e icterícia (MOYO; MUKHINA; GARRETT; BRODSKY, 2004). Dentre os principais sintomas associados, temos (SCHREZENMEIER; MUUS; SOCIÉ *et al.*, 2014):

- Fadiga – 80%;
- Dispneia – 64%;
- Hemoglobinúria – 62%;
- Dor abdominal – 44%;
- Supressão medular (pancitopenia, geralmente) – 44%;
- Disfunção erétil – 38%;
- Dor no peito – 33%;
- Trombose de veias cerebrais e abdominais – 16%;
- Insuficiência Renal – 14%.

O laboratorial clássico tem aumento dos reticulócitos, LDH e bilirrubina, diminuição da haptoglobina, *Coombs* negativo, deficiência de GPI e hemoglobinúria com urina vermelha/rosa, que é positivo para o grupo heme e negativo para o sedimento (BRODSKY, 2014; PU; BRODSKY, 2011). A deficiência de ferro também pode ser vista em alguns pacientes. A HPN tem diagnóstico definitivo por citometria de fluxo, que demonstra perda na expressão de proteínas ligadas ao CD55 e ao CD59, presentes em leucócitos e plaquetas (SUGIMORI; CHUHJO; FENG *et al.*, 2006).

TRATAMENTO

Além do tratamento direcionado aos sintomas e às suas consequências, usam-se anticorpos monoclonais e transplante halogênico de medula óssea, sendo este último o único tratamento que pode ser curativo (BRODSKY, 2014).

REFERÊNCIAS

- ANDOLFO, I.; RUSSO, R.; GAMBALE, A.; IOLASCON, A. New insights on hereditary erythrocyte membrane defects. **Haematologica**, v. 101, p. 1284, 2016.
- BARCELLINI, W. New Insights in the Pathogenesis of Autoimmune Hemolytic Anemia. **Transfus. Med. Hemother**, v. 42, p. 287-293, 2015.
- BARCELLINI, W.; ZAJA, F.; ZANINONI, A. *et al.* Sustained response to low-dose rituximab in idiopathic autoimmune hemolytic anemia. **Eur. J. Hematol.**, v. 91, p. 546, 2013.
- BASS, G. F.; TUSCANO, E. T.; TUSCANO, J. M. Diagnosis and classification of autoimmune hemolytic anemia. **Autoimmun Rev.**, v. 13, p. 560-564, 2014.
- BERENTSEN, S. How I manage patients with cold agglutinin disease. **Br. J. Hematol.**, v. 181, p. 320, 2018.
- BEUTLER, E. G6PD deficiency. **Blood**, v. 84, p. 3613, 1994.
- BEUTLER, E. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. **N. Engl. J. Med.**, v. 324, p. 169, 1991.
- BEUTLER, E. The molecular biology of enzymes of erythrocyte metabolism. *In*: STAMATOYANNOPOULOS, G.; NIENHUS, A. W.; MAJERUS, P. W. *et al.* (Eds). **The Molecular Basis of Blood Disease**. Philadelphia: WB Saunders, 1993.
- BIRGENS, H.; FREDERIKSEN, H.; HASSELBALCH, H. C. *et al.* A phase III randomized trial comparing glucocorticoid monotherapy versus glucocorticoid and rituximab in patients with autoimmune haemolytic anaemia. **Br. J. Hematol.**, v. 163, p. 393, 2013.
- BOLTON-MAGGS, P. H.; LANGER, J. C.; IOLASCON, A. *et al.* Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis--2011 update. **Br. J. Hematol.**, v. 156, p. 37, 2012.

BOLTON-MAGGS, P. H.; STEVENS, R. F.; DODD, N. J. *et al.* Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis. **Br. J. Hematol.**, v. 126, p. 455, 2004.

BOROWITZ, M. J.; CRAIG, F. E.; DIGIUSEPPE, J. A. *et al.* Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry. **Cytometry B. Clin. Cytom.**, v. 78, p. 211, 2010.

BREWER, G. J. *et al.* The hemolytic effect of primaquine. XII. Shortened erythrocyte life span in primaquine-sensitive male negroes in the absence of drug administration. **J. Lab. Clin. Med.**, v. 58, p. 217, 1961.

BRODSKY, R. A. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. **Blood**, v. 124, p. 2804, 2014.

CAPPELLINI, M. D.; FIORELLI, G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. **Lancet**, v. 371, p. 64, 2008.

CHAPLIN JUNIOR, H. Clinical usefulness of specific antiglobulin reagents in autoimmune hemolytic anemias. **Prog. Hematol.**, v. 8, p. 25, 1973.

CHIEN, S. Red cell deformability and its relevance to blood flow. **Annu. Rev. Physiol.**, v. 49, p. 177, 1987.

CHRISTENSEN, R. D.; YAISH, H. M.; GALLAGHER, P. G. A pediatrician's practical guide to diagnosing and treating hereditary spherocytosis in neonates. **Pediatrics**, v. 135, p. 1107, 2015.

CORASH, L.; SPIELBERG, S.; BARTSOCAS, C. *et al.* Reduced chronic hemolysis during high-dose vitamin e administration in Mediterranean-type glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. **N. Engl. J. Med.**, v. 303, p. 416, 1980.

EBER, S. W.; PEKRUN, A.; NEUFELDT, A.; SCHRÖTER, W. Prevalence of increased osmotic fragility of erythrocytes in German blood donors:

screening using a modified glycerol lysis test. **Ann. Hematol.**, v. 64, p. 88, 1992.

FEIZI, T. Monotypic cold agglutinins in infection by mycoplasma pneumoniae. **Nature**, v. 215, p. 540, 1967.

FEIZI, T. The blood group Ii system: a carbohydrate antigen system defined by naturally monoclonal or oligoclonal autoantibodies of man. **Immunol. Commun.**, v. 10, p. 127, 1981.

GALEN, R. S. Application of the predictive value model in the analysis of test effectiveness. **Clin. Lab. Med.**, v. 2, p. 685, 1982.

GLADER, B. Hereditary hemolytic anemias due to red blood cell enzyme disorders. *In*: GREER, J. P. *et al.* **Wintrobe's Clinical Hematology**. 13th edition. Philadelphia, Pennsylvania: Lippincott Williams & Wilkins, 2014, p. 728.

GULBIS, B.; ELEFThERIOU, A.; ANGASTINIOTIS, M. *et al.* Epidemiology of rare anaemias in Europe. **Adv. Exp. Med. Biol.**, v. 686, p. 375, 2010.

HILL, A. V.; ALLSOPP, C. E.; KWIATKOWSKI, D. *et al.* Common west African HLA antigens are associated with protection from severe malaria. **Nature**, v. 352, p. 595, 1991.

HILL, Q. A.; STAMPS, R.; MASSEY, E. *et al.* Guidelines on the management of drug-induced immune and secondary autoimmune, haemolytic anaemia. **Br. J. Hematol.**, v. 177, p. 208, 2017a.

HILL, Q. A.; STAMPS, R.; MASSEY, E. *et al.* The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia. **Br. J. Hematol.**, v. 176, p. 395, 2017b.

HOFFBRAND, A. V. **Fundamentos em hematologia**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

HORWITZ, C. A.; MOULDS, J.; HENLE, W. *et al.* Cold agglutinins in infectious mononucleosis and heterophil-antibody-negative mononucleosis-like syndromes. **Blood**, v. 50, p. 195, 1977.

JAROLIM, P.; MURRAY, J. L.; RUBIN, H. L. *et al.* Characterization of 13 novel band 3 gene defects in hereditary spherocytosis with band 3 deficiency. **Blood**, v. 88, p. 4366, 1996.

JENKINS, W. J.; MARSH, W. L.; NOADES, J. *et al.* The I antigen and antibody. **Vox Sang.**, v. 5, p. 97, 1960.

KAR, R.; MISHRA, P.; PATI, H. P. Evaluation of eosin-5-maleimide flow cytometric test in diagnosis of hereditary spherocytosis. **Int. J. Lab. Hematol.**, v. 32, p. 8, 2010.

KING, M.J.; GARÇON, L.; HOYER, J. D. *et al.* ICSH guidelines for the laboratory diagnosis of nonimmune hereditary red cell membrane disorders. **Int. J. Lab. Hematol.**, v. 37, p. 304, 2015.

LECHNER, K.; JÄGER, U. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. **Blood**, v. 116, p. 1831-1838, 2010.

LIESVELD, J. L.; ROWE, J. M.; LICHTMAN, M. A. Variability of the erythropoietic response in autoimmune hemolytic anemia: analysis of 109 cases. **Blood**, v. 69, p. 820, 1987.

MARCHAND, A.; GALEN, R. S.; VAN LENTE, F. The predictive value of serum haptoglobin in hemolytic disease. **JAMA**, v. 243, p. 1909, 1980.

MARSH, W. L. Anti-i: a cold antibody defining the Ii relationship in human red cells. **Br. J. Hematol.**, v. 7, p. 200, 1961.

MASON, P. J.; BAUTISTA, J. M.; GILSANZ, F. G6PD deficiency: the genotype-phenotype association. **Blood Rev.**, v. 21, p. 267, 2007.

MOHANDAS, N.; GALLAGHER, P. G. Red cell membrane: past, present and future. **Blood**, v. 112, p. 3939, 2008.

MOHANDAS, N.; PHILLIPS, W. M.; BESSIS, M. Red blood cell deformability and hemolytic anemias. **Semin. Hematol.**, v. 16, p. 95, 1979.

MOYO, V. M.; MUKHINA, G. L.; GARRETT, E. S.; BRODSKY, R. A. Natural history of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria using modern diagnostic assays. **Br. J. Hematol.**, v. 126, p. 133, 2004.

NIXON, C. P.; SWEENEY, J. D. Facilitation of the clinical diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* by the blood bank. **Transfusion**, v. 57, p. 2564, 2017.

NKHOMA, E. T.; POOLE, C.; VANNAPPAGARI, V. *et al.* The global prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a systematic review and meta-analysis. **Blood Cells. Mol. Dis.**, v. 42, p. 267, 2009.

OPPENHEIM, A.; JURY, C. L.; RUND, D. *et al.* G6PD Mediterranean accounts for the high prevalence of G6PD deficiency in Kurdish Jews. **Hum. Genet.**, v. 91, p. 293, 1993.

PAMBA, A.; RICHARDSON, N. D.; CARTER, N. *et al.* Clinical spectrum and severity of hemolytic anemia in glucose 6-phosphate dehydrogenase-deficient children receiving dapsone. **Blood**, v. 120, p. 4123, 2012.

PERROTTA, S.; GALLAGHER, P. G.; MOHANDAS, N. Hereditary spherocytosis. **Lancet**, v. 372, p. 1411, 2008.

PETERS, L. L.; LUX, S. E. Ankyrins: structure and function in normal cells and hereditary spherocytes. **Semin. Hematol.**, v. 30, p. 85, 1993.

PORTO, C. C.; PORTO, A. L. **Semiologia médica**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

PU, J. J.; BRODSKY, R. A. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from bench to bedside. **Clin. Transl. Sci.**, v. 4, p. 219, 2011.

RAUPP, P.; HASSAN, J. A.; VARUGHESE, M.; KRISTIANSOON, B. Henna causes life threatening haemolysis in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. **Arch. Dis. Child.**, v. 85, p. 411, 2001.

ROUMIER, M.; LOUSTAU, V.; GUILLAUD, C. *et al.* Characteristics and outcome of warm autoimmune hemolytic anemia in adults: New insights based on a single-center experience with 60 patients. **Am. J. Hematol.**, v. 89, p. E150, 2014.

SACHS, U. J.; RÖDER, L.; SANTOSO, S.; BEIN, G. Does a negative direct antiglobulin test exclude warm autoimmune haemolytic anaemia? A prospective study of 504 cases. **Br. J. Hematol.**, v. 132, p. 655, 2006.

SCHREZENMEIER, H.; MUUS, P.; SOCIÉ, G. *et al.* Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. **Haematologica**, v. 99, p. 922, 2014.

STEIN, B.; DECREDICO, N.; HILLMAN, L. Evaluation of the Direct Antiglobulin Test (DAT) in the Setting of Mycoplasma pneumoniae Infection. **JAMA**, v. 319, p. 1377, 2018.

SUGIMORI, C.; CHUHJO, T.; FENG, X. *et al.* Minor population of CD55-CD59- blood cells predicts response to immunosuppressive therapy and prognosis in patients with aplastic anemia. **Blood**, v. 107, p. 1308, 2006.

SWIECICKI, P. L.; HEGEROVA, L. T.; GERTZ, M. A. Cold agglutinin disease. **Blood**, v. 122, p. 1114, 2013.

TAKEDA, J.; MIYATA, T.; KAWAGOE, K. *et al.* Deficiency of the GPI anchor caused by a somatic mutation of the PIG-A gene in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. **Cell**, v. 73, p. 703, 1993.

TSE, W. T.; GALLAGHER, P. G.; JENKINS, P. B. *et al.* Amino-acid substitution in alpha-spectrin commonly coinherited with nondominant hereditary spherocytosis. **Am. J. Hematol.**, v. 54, p. 233, 1997.

WARE, R. E.; HALL, S. E.; ROSSE, W. F. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with onset in childhood and adolescence. **N. Engl. J. Med.**, v. 325, p. 991, 1991.

WEED, R. I. The importance of erythrocyte deformability. **Am. J. Med.**, v. 49, p. 147, 1970.

WEISS, L.; TAVASSOLI, M. Anatomical hazards to the passage of erythrocytes through the spleen. **Semin. Hematol.**, v. 7, p. 372, 1970.

WHEELER, C. A.; CALHOUN, L.; BLACKALL, D. P. Warm reactive autoantibodies: clinical and serologic correlations. **Am. J. Clin. Pathol.**, v. 122, p. 680, 2004.

WHO WORKING GROUP. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. **Bull World Health Organ.**, v. 67, n. 6, p. 601-611, 1989.

WICHTERLE, H.; HANSPAL, M.; PALEK, J.; JAROLIM, P. Combination of two mutant alpha spectrin alleles underlies a severe spherocytic hemolytic anemia. **J. Clin. Invest.**, v. 98, p. 2300, 1996.

YAWATA, Y.; YAWATA, A.; KANZAKI, A. *et al.* Electron microscopic evidence of impaired intramembrane particles and instability of the cytoskeletal network in band 4.2 deficiency in human red cells. **Cell. Motil. Cytoskeleton**, v. 33, p. 95, 1996.

ZANELLA, A.; BARCELLINI, W. Treatment of autoimmune hemolytic anemias. **Haematologica**, v. 99, p. 1547-1554, 2014.