

Crise Aplásica como Forma de Apresentação de Anemia Hemolítica Hereditária

LICÍNIA LIMA¹, SARA GONÇALVES¹, ROSA BRANCA FERREIRA¹, ELÍSIO COSTA¹,

ERMELINDA SANTOS SILVA², ISABEL ARAÚJO³, JOSÉ BARBOT¹

¹Serviço de Hematologia do Hospital de Crianças Maria Pia, Porto

²Serviço de Pediatria do Hospital de Crianças Maria Pia, Porto

³Serviço de Pediatria do Hospital Santa Maria Maior, Barcelos

Resumo

Os autores descrevem dois casos clínicos de crise aplásica como forma de apresentação de anemia hemolítica hereditária. Um dos casos correspondia a uma esferocitose hereditária e o outro a um fenótipo híbrido entre esferocitose hereditária e eliptocitose hereditária denominado de eliptocitose hereditária esferocítica. Ambos se apresentaram com uma anemia grave, de carácter agudo, arregenerativa, na sequência de um episódio de infecção das vias aéreas superiores. Nos dois casos, foi confirmada serologicamente a infecção aguda por parvovírus B19.

Palavras-chave: Anemia hemolítica hereditária; esferocitose hereditária; eliptocitose hereditária esferocítica; crise aplásica; parvovírus B 19.

Summary

Aplastic Crisis as Presentation of Hereditary Hemolytic Anemia

The authors describe two clinical cases of aplastic crisis as presentation of hereditary hemolytic anemia. One of them was a case of hereditary spherocytosis and the other was a hybrid phenotype between hereditary spherocytosis and hereditary elliptocytosis known as spherocytic hereditary elliptocytosis. They presented with serious, acute and arregenerative anemia, after an episode of upper respiratory tract infection. Acute parvovirus B19 infection was confirmed by serologic tests in both cases.

Key-words: Hereditary hemolytic anemia; hereditary spherocytosis; spherocytic hereditary elliptocytosis; aplastic crisis; parvovirus B19.

Introdução

A quase totalidade dos processos hemolíticos de natureza hereditária está relacionada com patologia de algum dos três componentes do eritrócito que lhe são fundamentais a nível estrutural e fisiológico (membrana, molécula da hemoglobina e sistema enzimático) ^(1,2).

A patologia de membrana tem, neste contexto, uma predominância clara, podendo apresentar-se sob diferentes formas do ponto de vista da morfologia eritrocitária, do defeito molecular subjacente e do padrão de hereditariedade. Esferocitose, eliptocitose, piropoiquilocitose e estomatocitose hereditárias são as entidades mais frequentes, podendo verificar-se algum tipo de sobreposição entre si ^(1,2).

A esferocitose hereditária é uma causa comum de hemólise e anemia hemolítica, com uma prevalência aproximada de 1/5000 em indivíduos do Norte da Europa ^(1,2). É a perturbação congénita e familiar mais frequente da membrana eritrocitária ⁽¹⁾. Os estudos familiares indicam que cerca de 75% dos doentes apresentam um padrão de hereditariedade autossómica dominante ⁽³⁾. Foram identificadas quatro anomalias nas proteínas da membrana eritrocitária relacionadas com a esferocitose hereditária: défice de espectrina, anquirina; banda 3 e proteína 4.2 ^(3,4). Os achados laboratoriais mais importantes para o diagnóstico são a presença de esferócitos no esfregaço de sangue periférico (ESP) e um aumento da fragilidade osmótica dos eritrócitos ^(1,5).

A eliptocitose hereditária é uma doença pouco frequente nas populações ocidentais, ao contrário do que acontece nas regiões endémicas de malária, onde apresenta elevada incidência ^(1,3). O padrão de hereditariedade é autossómico dominante e têm sido descritos vários defeitos moleculares nomeadamente na espectrina, protei-

Correspondência: Dr. José Barbot
Serviço de Hematologia – Hospital Maria Pia
Rua da Boavista, 827
4050-111 Porto
email: hematologia@hmariapia.min-saude.pt

na 4.1 e glicoforina C ^(1,6). O diagnóstico faz-se pelos achados do ESP e padrão de transmissão, na ausência de outras causas de eliptocitose (défice de ferro, ácido fólico e vitamina B12).

A expressão clínica destas doenças apresenta um elevado grau de variabilidade, podendo ir da dependência transfusional até aos processos hemolíticos bem compensados e assintomáticos ^(1,2). Nas formas assintomáticas, a apresentação da doença pode ocorrer apenas em situações de agudização, decorrentes de um agravamento da hemólise ou de uma supressão da eritropoiese medular ^(2,7). Esta última situação, denominada de crise aplásica, pode ser particularmente grave, na medida em que a semi-vida diminuída dos eritrócitos deixa subitamente de ser compensada pela reticulocitose previamente instalada ^(1,2,7). A sua etiologia infecciosa é da há muito conhecida, tendo-se tornado evidente, nos últimos anos, a implicação do parvovírus B19 na quase totalidade das crises aplásicas no contexto de doença hemolítica crónica ^(1,2,7,8).

Os autores apresentam dois casos clínicos, referentes a duas crianças, em que uma crise aplásica grave revelou a presença de um processo hemolítico crónico, previamente oculto.

Caso 1

Criança com 26 meses de idade, sexo masculino, raça caucasiana, natural e residente em Barcelos, internada em Maio de 2000 por anemia.

Tratava-se de um segundo filho de pais jovens, não consanguíneos. O parto foi por cesariana, de termo e a somatometria ao nascimento era adequada à idade gestacional. Havia história de icterícia neonatal, com necessidade de fototerapia durante 3 dias. O crescimento estatural e o desenvolvimento psicomotor eram adequados e os antecedentes patológicos irrelevantes.

Nos antecedentes familiares não havia referência a anemia ou litíase biliar.

Cerca de 6 dias antes do internamento iniciou febre, tendo-lhe sido diagnosticada uma amigdalite pultácea para a qual iniciou tratamento com cefprozil. Dois dias depois, apesar de apirético, iniciou palidez e astenia progressivas, pelo que recorreu ao Serviço de Urgência. Do exame objectivo na admissão, de realçar palidez acentuada da pele e mucosas, astenia, taquicardia, tensão arterial normal para o sexo e idade, sopro sistólico grau II/VI, sem evidência de hepatoesplenomegalia. O estudo analítico efectuado, mostrou uma anemia grave (Hb 4.6 g/dl), normocítica, com contagem normal de leucócitos e plaquetas. Apresentava ainda uma concentração da Hb corpuscular média (MCHC) aumentada (37.4 mg/dl) e abundantes esferócitos no ESP. A percentagem de reticulócitos, apesar de aumentada, era inapropriada para a gravidade da

anemia (3.5%). De salientar também uma desidrogenase láctica (LDH) aumentada (633 UI/L). Não apresentava hiperbilirrubinemia e a prova de Coombs directa era negativa.

A criança foi transferida para o Serviço de Hematologia do nosso Hospital onde se confirmaram os estudos anteriores. O elevado número de esferócitos no ESP (Fig. 1), assim como a MCHC elevada, conduziram à realização da prova de fragilidade osmótica dos eritrócitos que confirmou a hipótese de diagnóstico de esferocitose hereditária. Foi efectuado mielograma que mostrou uma série rubra hipertrofiada, facto interpretado como início de resposta medular à anemia, com tradução periférica ainda incipiente. Mesmo assim, foi efectuada transfusão de concentrado eritrocitário, uma vez que se tratava de uma anemia grave com repercussão clínica.

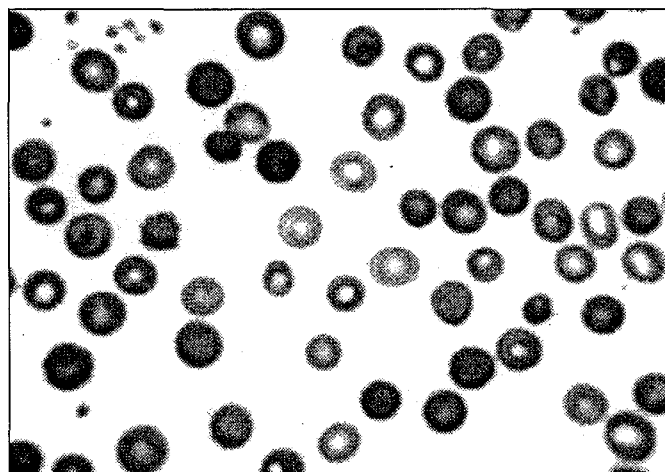


Fig. 1 - ESP do caso 1, com presença de numerosos esferócitos.

A primeira manifestação periférica de recuperação ocorreu dois dias depois, através de uma eritroblastose exuberante. Ao quarto dia de internamento iniciou exantema maculo-papular no tronco e eritema facial, compatíveis com eritema infeccioso. Ao quinto dia de internamento, a percentagem de reticulócitos era já de 21% com o valor da Hb a recuperar espontaneamente.

Serologicamente demonstrou-se uma infecção aguda por parvovírus B19.

A ecografia abdominal revelou apenas um baço discretamente aumentado.

O quadro hematológico veio a estabilizar com valores de Hb normais, ou no limite inferior da normalidade (10.5-12 g/dl), mas sempre à custa de uma reticulocitose marcada (15.6-21%). Os valores de bilirrubina total, normais na apresentação, vieram a atingir valores entre 2.5 e 6.2 mg/dl.

A electroforese das proteínas de membrana demonstrou um défice primário em banda 3, acompanhado de um défice secundário em proteína 4.2, confirmando-se, a nível

bioquímico, o diagnóstico de esferocitose hereditária.

O estudo hematológico efectuado aos pais não mostrou alterações.

Caso 2

Criança com 31 meses de idade, sexo feminino, raça caucasiana, natural e residente no Porto, internada em Janeiro de 2002 por anemia.

Tratava-se de uma segunda filha de pais jovens, não consanguíneos. O parto foi eutócico, de termo e a somatometria ao nascimento era adequada à idade gestacional. Havia história de icterícia neonatal, sem necessidade de fototerapia. O crescimento estatura-ponderal e o desenvolvimento psicomotor eram adequados.

Os antecedentes familiares eram irrelevantes, nomeadamente a história de anemia ou litíase biliar.

Quanto aos antecedentes pessoais, de referir que a mãe sempre a considerou pálida, tendo efectuado vários tratamentos com ferro oral mas sem haver registo de hemogramas prévios.

Cerca de 5 dias antes do internamento iniciou febre e palidez cutânea, interpretadas no contexto de amigdalite, para o qual efectuou tratamento com amoxicilina e ácido clavulânico. Por agravamento da palidez e instalação de astenia recorreu ao Serviço de Urgência onde se observou palidez extrema da pele e mucosas, prostração acentuada, hipoxia (SpO_2 de 80% sem O_2 suplementar) e taquicardia. A tensão arterial era normal para o sexo e idade e apresentava um sopro sistólico grau II/VI. Sem hepatoesplenomegalia.

O estudo analítico efectuado revelou uma anemia de gravidade extrema (Hb 2.3 g/dl), microcítica (MCV 68.7 fL), ligeiramente hipocrómica (MCH 23.2 pg) com MCHC dentro dos limites da normalidade (34.7 mg/dl). A contagem de leucócitos e plaquetas era normal. De referir também uma bilirrubina total aumentada (2.4 mg/dl), sem aumento da bilirrubina directa, assim como doseamento baixo de haptoglobinas. O doseamento sérico de LDH estava dentro dos limites da normalidade (435 UI/L) e a prova de Coombs directa era negativa. Não foi efectuado ESP nem contagem de reticulócitos, na admissão.

Devido à gravidade da anemia, com sintomatologia importante, foi necessário efectuar suporte transfusional de urgência. A hipótese de diagnóstico de uma crise aplásica foi colocada logo no primeiro dia de internamento, pelo que foi efectuada serologia para o parvovírus B19 que se revelou positiva.

A evolução clínica e analítica foi favorável tendo sido dada alta hospitalar ao quarto dia de internamento.

O ESP (Fig. 2), efectuado já em fase de estabilidade hematológica, revelou a presença de numerosos eliptócitos e de alguns esferócitos, sugestivo de patologia da mem-

brana eritrocitária. A fragilidade osmótica dos eritrócitos revelou-se aumentada.

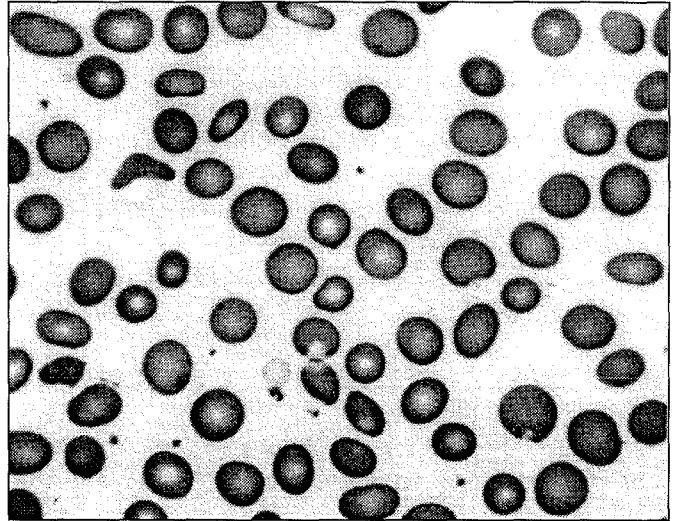


Fig. 2 - ESP do caso 2 com presença de esferócitos e eliptócitos.

A evolução do quadro hematológico desta criança caracterizou-se por uma instabilidade acentuada, o que dificultou a sua caracterização. Episódios recorrentes de crises hemolíticas em contexto infeccioso têm ocorrido, assistindo-se a quedas dos valores da Hb e aumento das dimensões do baço, sempre na presença de reticulocitose significativa. O valor máximo de Hb encontrado, fora dos episódios de hemólise, foi de 10.6 g/dl com 15% de reticulócitos.

A electroforese das proteínas de membrana eritrocitária mostrou um défice primário de espectrina acompanhado por um défice secundário de proteína 4.1, compatível com o diagnóstico clínico e morfológico de eliptocitose hereditária esferocítica.

O estudo familiar efectuado aos pais não mostrou alterações.

Discussão

A presença de uma anemia arregenerativa grave, em contexto de doença hemolítica crónica, corresponde a uma situação que, por paradoxal, pode não ser ponderada na altura da crise. Este paradoxo pode ainda ser acentuado face a uma redução transitória dos indicadores de destruição eritrocitária, nomeadamente do doseamento sérico de bilirrubina, como se verificou no Caso 1. Tal facto deve-se a uma diminuição brusca da massa eritrocitária susceptível à hemólise. A apresentação clínica tem, no entanto, particularidades que podem conduzir à suspeita do diagnóstico. Efectivamente, e ao contrário do que acontece na eritroblastopenia transitória da criança, a semi-vida encurtada da população eritrocitária circulante condiciona um quadro de anemia grave, de instalação rápida, em que o tempo decor-

rido não é suficiente para desencadear os mecanismos de adaptação.

Nos casos descritos, os doentes apresentaram-se com um quadro de anemia grave com evidente repercussão clínica, na ausência de hemorragia. Em ambos, o facto do processo hemolítico prévio não ser ainda conhecido, assim como da história familiar ser negativa, dificultou o estabelecimento inicial de uma relação etiológica. No entanto, alguns elementos clínico-laboratoriais já eram indicativos dessa relação. A história de icterícia neonatal era comum aos dois casos. Para além disso, no caso 1, o valor elevado e o histograma da MCHC (Fig. 3), assim como a presença de numerosos esferócitos no ESP eram dados fortemente indicativos de esferocitose hereditária. Tal evidência não existia no caso 2, uma vez que a maior complexidade, do ponto de vista morfológico, da patologia de membrana subjacente originava um histograma da MCHC (Fig. 3) não característico de esferocitose hereditária. Neste caso, a transfusão de sangue adquiriu um carácter de emergência, o que atrasou a documentação do processo hemolítico prévio. De referir que, apesar disso, a hipótese de diagnóstico de crise aplásica foi considerada face à gravidade e ao carácter agudo da anemia, o que conduziu à investigação da serologia para o parvovírus B19, no próprio dia do internamento.

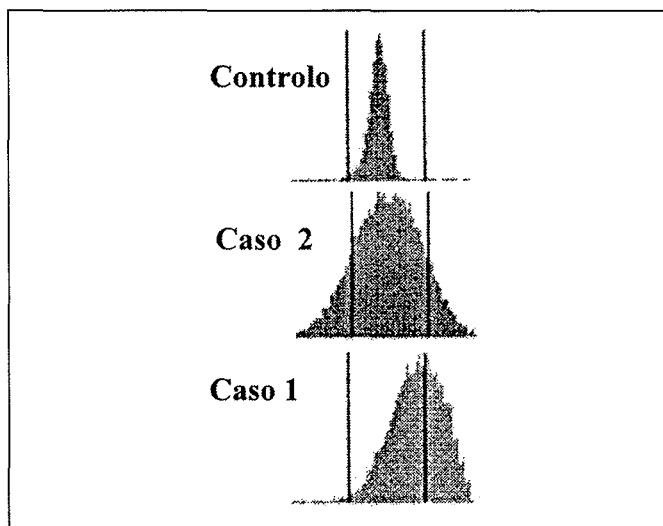


Fig. 3 - Histograma de concentração da Hb corpuscular média.

Os dois casos apresentados levantam a questão de qual a prioridade de exames complementares a efectuar perante a suspeita de crise aplásica, no contexto de patologia hemolítica crónica. No caso 1 foi efectuado aspirado de medula óssea, na perspectiva de documentar a hipoplasia eritróide, assim como a morfologia característica dos eritroblastos infectados pelo parvovírus B19 (proeritroblastos gigantes vacuolizados). O exame acabou por não ser elucidativo na medida em que, paradoxalmente, foi

encontrada uma hiperplasia eritróide, normoblástica. Este facto deveu-se a outro factor que a literatura refere como podendo introduzir confusão no diagnóstico. De facto, quando a criança recorreu ao Serviço de Urgência, já se havia iniciado o processo de recuperação medular. No caso 2, uma vez suscitado o diagnóstico de crise aplásica, foi dada prioridade à investigação da serologia do parvovírus B19, em prejuízo do mielograma. Esta opção mais conservadora, poderá ser defendida como de primeira escolha, sempre que o resultado seja garantido em tempo útil. Efectivamente, uma serologia positiva corrobora fortemente o diagnóstico.

A infecção pelo parvovírus B19 é muito frequente entre a população geral, detectando-se anticorpos em mais de 90% da população adulta e em cerca de 50% das crianças até aos 15 anos. É geralmente assintomática mas, nos portadores de anemias hemolíticas congénitas, pode causar uma crise aplásica pura da série vermelha⁽⁹⁾. Este fenómeno deve-se ao tropismo selectivo do vírus para as células precursoras eritróides que, nestes doentes, estão hipertrofiadas, o que os torna particularmente sensíveis à infecção e ao contágio de terceiros⁽⁸⁾. A maioria destes doentes necessita de transfusões de concentrado eritrocitário e internamento hospitalar, em regime de isolamento, até estabilização do quadro hematológico, devendo ser evitado qualquer contacto com mulheres grávidas, pelo risco elevado de transmissão vertical⁽¹⁰⁾.

A publicação destes casos tem como finalidade recordar e alertar para a possibilidade de se estar perante uma crise aplásica associada a infecção por parvovírus B19, no contexto de uma doença hemolítica hereditária ainda não diagnosticada, quando na presença de uma anemia arregenerativa grave e aguda.

Bibliografia

1. Hemolytic anemias. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 16th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000: 1472-93.
2. Gallagher PG, Lux SE. Disorders of the erythrocyte membrane. In: Nathan and Oski, eds. Haematology of Infancy and Childhood. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2003: 560-684.
3. Red cell membrane abnormalities. In: Lilleyman J, Hann I, Blanchette V, eds. Pediatric Hematology. 2nd ed. London: Churchill Livingstone, 1999: 257-83.
4. Gonzalez G, Eichner ER. Spherocytosis, hereditary. <http://www.emedicine.com>. April, 2002
5. Hereditary spherocytosis. <http://www.mc.vanderbilt.edu>. 1998, Vanderbilt University Medical Center.
6. Meck M, Sills R. Hereditary elliptocytosis and related disorders. <http://www.emedicine.com>. October, 2002
7. Acute acquired red cell aplasia. In: Lilleyman J, Hann I, Blanchette V, eds. Pediatric Hematology. 2nd ed. London: Churchill Livingstone, 1999: 71-72.
8. Silva A, Marques L, Coelho E, Ramos A, Senra V, Costa E, Barbot J. Crise aplásica familiar em esferocitose hereditária. *Arquivos de Medicina*. 1998; 12(6): 350-352.

9. Lemes A, Iglesia S, Santana C, Santana A, Molero T. Esferocitosis hereditaria, aplasia medular e infección por parvovirus B19. *Hematologica (ed. esp.)*. 2000; 85(2): 292-4.
10. Koch WC. Parvovirus B19. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 16th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000: 964-6.

