

Anemia Hemolítica do Recém-Nascido: Dificuldade no Diagnóstico e Revisão de 3 Casos Clínicos

SUSANA A. PEREIRA *, LÍGIA L. OLIVEIRA *, FÁTIMA FONSECA **, RUI PINTO **

*Serviço de Pediatria
Serviço Neonatologia
C. H. V. N. de Gaia*

Resumo

Factores relacionados com a imaturidade fisiológica e o desenvolvimento, podem dificultar a abordagem clínica e laboratorial da anemia hemolítica no período neonatal. Neste contexto os autores apresentam uma discussão sobre o valor dos indicadores clássicos de hemólise, no recém-nascido, e propõe um plano geral de investigação etiológica.

Apresentam 3 casos de anemia hemolítica no recém-nascido com diagnósticos e prognósticos completamente distintos: um caso de Esferocitose Hereditária, outro de Sífilis Congénita e um terceiro de Anemia Hemolítica Idiopática com Corpos de Heinz. Discute-se o diagnóstico diferencial de cada um deles, a importância da determinação do mecanismo subjacente para a proposta do plano terapêutico e ainda as controvérsias sobre a terapêutica transfusional no recém-nascido.

Palavras-Chave: Anemia hemolítica; Recém-nascido.

Summary

Haemolytic Anemia of the Newborn: Difficulties in Diagnosis and Review of 3 Case Reports

Factors related to physiological immaturity and development may difficult the diagnosis of haemolytic anaemia of the newborn.

The authors present a discussion about the classical gaugers of haemolysis and propose a plan of etiological investigation.

They report three cases of haemolytic anaemia of the newborn with distinct diagnosis and prognosis-hereditary spherocytosis, syphilis and haemolytic anaemia with Heinz bodies and analyse the differential diagnosis of each one, as well as the importance of the determination of the subjacent mechanism to the proposal of the therapeutical plan and yet the controversy about transfusion therapy of the newborn.

Key-Words: Haemolytic anaemia, newborn.

Correspondência: Susana Aires Pereira
Serviço de Pediatria
Centro Hospitalar de V. N. de Gaia
Rua Conceição Fernandes
4430 Vila Nova de Gaia

Aceite para publicação em 14/02/2000.

Entregue para publicação em 15/12/99.

Introdução

A anemia hemolítica é geralmente definida por um processo que resulta numa redução da sobrevida normal do eritrócito (120 dias). Como a sobrevida do glóbulo rubro (GR) no recém-nascido (RN) de termo é fisiologicamente inferior (60-80 dias) e nos RN com 30-32 semanas de idade gestacional de 20-30 dias, o conceito de anemia hemolítica no período neonatal deve ser considerado no seu contexto apropriado ^(1, 2).

Em circunstâncias normais existe um equilíbrio entre o índice de produção de GR e o da sua destruição de modo a que a massa eritrocitária seja a suficiente para o aporte adequado de oxigénio. Como no RN a reserva medular para uma eritropoiese compensatória pode ser reduzida, quando existe um compromisso da sobrevivência eritrocitária a anemia pode ocorrer mais facilmente do que na criança mais velha ou no adulto ⁽¹⁾.

Nestes o diagnóstico da anemia hemolítica (AH), a partir de indicadores clínicos e laboratoriais, é habitualmente fácil e acessível: a reticulocitose associada a hiperbilirrubinemia indirecta, redução do valor da haptoglobina e elevação da LDH são os indicadores mais comuns. No RN múltiplos factores dificultam a abordagem clínica e laboratorial da hemólise. O sangue do RN possui características únicas, encontrando-se num processo dinâmico de transição entre as condições intra e extra uterinas. Essas mudanças ocorrem todos os dias e diferem em magnitude em relação com a idade gestacional. Adicionalmente há a considerar ainda interacções entre a circulação materna e fetal.

O valor normal da hemoglobina (Hgb) é variável no período neonatal, dependendo em grande medida da idade gestacional e idade pós natal. Considera-se anemia num RN de termo valor de Hgb inferior a 13,5 g/dl na 1.ª semana, 12,5 g/dl na 2.ª semana ou de 10 g/dl na 4.ª semana de vida ^(1, 2).

A reticulocitose é um indicador de actividade regenerativa eritrocitária. Nos três primeiros dias de vida o número de reticulócitos e de células eritroides nucleadas está elevado reflectindo a eritropoiese fetal. Valores normais de reticulócitos no RN de termo encontram-se entre os 4,1 e 6,3% ⁽¹⁾ decrescendo para o valor normal do adulto no final da primeira semana. A persistência de uma contagem elevada de reticulócitos ou células eritroides nucleadas, na ausência de perdas hemorrágicas é, no RN, o parâmetro mais fiável de hemólise ⁽¹⁾. No entanto a reticulocitopenia não exclui esse diagnóstico pois é sabido que processos mediados por anticorpos ou agentes infecciosos víricos/bacterianos podem não só reduzir a sobrevida eritrocitária como suprimir a eritropoiese ⁽¹⁾.

A hiperbilirrubinemia indirecta é um achado frequente no RN por múltiplas causas. Ocorre em 25-50% dos RN de termo e 80% dos RN prematuros ⁽³⁾. A dificuldade concerne em distinguir entre a icterícia fisiológica e aquela que é manifestação de um processo patológico a investigar. Nos processos hemolíticos a icterícia surge mais precocemente, nas primeiras 36 horas de vida, e os níveis atingidos são mais elevados ^(1, 3).

A haptoglobina, proteína sérica que se liga à hemoglobina libertada no compartimento intravascular por lise dos glóbulos rubros (GR), e que se torna indeseável quando duplica o índice de destruição globular, é de pouca utilidade para o diagnóstico de hemólise no RN pois a sua produção é nula ou reduzida nos primeiros 3-4 meses de vida ⁽¹⁾.

Outros indicadores, como a LDH sérica, hemoglobi-núria ou hemossiderinúria, ainda não foram devidamente avaliados no período neonatal ⁽¹⁾.

A morfologia sanguínea do RN normal é difícil de valorizar tendo em conta a presença de grande número de GR dismórficos. Tal como outras características, essas alterações desaparecem pelos 3-4 meses aproximando-se da morfologia adulta, facilitando o reconhecimento de alterações consistentes com processos conhecidos. A observação sistemática do esfregaço de sangue periférico (ESP) do RN deve no entanto ser encorajada tendo em conta, apesar de tudo, algumas alterações orientam o diagnóstico.

O exame físico do RN, os seus antecedentes pessoais e familiares devem ser cuidadosamente avaliados (Quadro I). O estudo hematológico dos progenitores é também de extrema importância. Em patologias de hereditariedade recessiva, como é o caso dos défices enzimáticos da glicólise anaeróbica do eritrócito, é possível encontrar doseamentos enzimáticos nos pais compatíveis com heterozigotia mesmo quando a história clínica e o quadro hematológico são normais.

Pelo exposto se conclui que o diagnóstico de anemia hemolítica no período neonatal se reveste de particulares dificuldades.

QUADRO I

Aspectos fundamentais a ter em conta no exame físico e história clínica do RN com suspeita de anemia hemolítica ^(1, 3)

1. Antecedentes familiares:

- Pais: consanguinidade, anemia, icterícia, hx de transfusões, litíase biliar, colecistectomia, esplenectomia
- Mãe: infecções ou dc inexplicável durante a gravidez, serologia grupo STORCH, diabetes, ingestão de drogas / medicamentos
- Irmãos: hx de anemia, icterícia ou transfusões no período neonatal

2. Antecedentes pessoais:

- Parto instrumental (> incidência de cefalohematoma)
- Acidentes obstétricos (transfusão feto-materna; sensibilização isoimune)
- Asfixia neonatal
- Baixo peso para a idade gestacional
- Atraso na evacuação de mecónio / obstrução intestinal / jejum prolongado
- Aleitamento materno exclusivo

3. Exame físico:

- Icterícia, coloração das fezes
- Taquicardia, sopro sistólico, taquipneia, cansaço com a mamada (anemia aguda ou grave)
- Sinais clínicos de sépsis
- Sinais de infecção congénita: ACIU, microcefalia, hepatoesplenomegalia, petéquias
- Esplenomegalia isolada

Apresentam 3 casos clínicos de anemia hemolítica no período neonatal ocorridos no primeiro semestre de 1998 na UCIN do Serviço de Neonatologia do C. H. V. N. de Gaia. A seu propósito os autores propõem um plano de investigação etiológica (Quadro II).

QUADRO II

Abordagem laboratorial para o diagnóstico diferencial da Anemia hemolítica do RN

1. No RN:

- a) Estabelecimento do diagnóstico de AH:
 - Hemograma, Reticulócitos, Bilirrubina total e directa, LDH
- b) Diagnóstico diferencial:
 - AH por factores plasmáticos**
 - Hemólise isoimune: Grupo sanguíneo (ABO, Rh, grupos minor) Coombs Directo, eluição ESP
 - Défice de Vit. E: Doseamento Vit. E (RNPT), ESP
 - Infecções congénitas: PCR, hemocultura, STORCH ESP (esquizócitos, células fragmentadas, se alterações microangiopáticas)
 - AH secundária a patologia do GR**
 - Defeitos de membrana: ESP
 - Fragilidade osmótica, auto-hemólise
 - Electroforese das proteínas da membrana do GR
 - Hemoglobinopatias: electroforese Hgb, pesquisa Hgb's instáveis
 - Défices enzimáticos: Doseamento actividade G-6PD, PK, enz. do ciclo da Glutaciona, outras

2. Nos progenitores

- Hemograma, reticulócitos, BT e BD, LDH, Haptoglobinas
- Tipagem de grupo e coombs indirecto (na mãe)
- ESP
- Fragilidade osmótica, auto-hemólise
- Electroforese Hgs
- Doseamento actividade G-6PD, PK, outras

CASO 1

RN sexo feminino transferido ao 6.º dia de vida para a UCIN do C. H. V. N. de Gaia com o diagnóstico de «Anemia, Incompatibilidade ABO».

Mãe ORh+, IG IP; gestação de termo, vigiada, sem intercorrências e serologias de rotina normais. Parto eutócico com APGAR 9/10 ao 1.º e 5.º minutos. Somatometria adequada ao sexo e à idade gestacional. RN BRh+ com Coombs directa negativa.

Iniciou icterícia com hiperbilirrubinemia indirecta, nas primeiras horas de vida (D1: BT-9,1 mg/dl, D3: BT-26,9 mg/dl, D6: BT-11,8 mg/dl, sob fototerapia contínua) e anemia com valores decrescentes de Htc (D1: Htc-37%, D6: Htc-25%).

Na admissão apresentava-se pálida, icterica, hemodinamicamente estável, sem hepatoesplenomegalia. Foram colocadas como hipóteses de diagnóstico: anemia hemolítica por incompatibilidade ABO ou patologia intrínseca do glóbulo rubro.

O estudo analítico revelou: Hgb-8,8g/dl, reticulócitos -5%, ESP com numerosos esferócitos, histograma da CHGM com desvio para a direita, hiperbilirrubinemia indirecta (BT-11,3 mg/dl; BD-0,49 mg/dl).

Em face destes resultados apontando para a presença de anemia hemolítica prosseguiu estudo para esclarecimento etiológico: electroforese da Hgb e estudo da actividade enzimática da Glicose – 6 fosfato Desidrogenase (G-6PD) e Piruvato Quinase (PK) normais; prova de fragilidade osmótica com evidência de uma população eritrocitária com menor resistência globular após incubação. O estudo hematológico dos pais (Hemograma, reticulócitos, histograma da CHGM, DHL, Bilirrubina total e directa e prova de fragilidade osmótica) foi normal.

Face à estabilidade clínica e recuperação espontânea do valor do Htc, após um mínimo de 20% no D10 e com evidência de resposta reticulocitária optou-se por não transfundir o RN.

Teve alta ao 34.º dia de vida com Htc de 25% e reticulócitos de 10%. Manteve vigilância clínica e analítica (Htc capilar duas vezes por semana, no 2.º mês) a nível da consulta externa.

Aos 4 meses de idade, face à persistência de esferócitos no ESP e à positividade da prova de fragilidade osmótica foi estabelecido o diagnóstico de Esferocitose Hereditária (EH) – forma autossómica recessiva.

Actualmente, com 18 meses de idade, apresenta um valor de Hgb no P25 para a idade, reticulocitose -12% e normal desenvolvimento estatura-ponderal e psico-motor.

CASO 2

RN do sexo masculino, II gestação vigiada com serologias maternas do 1.º trimestre normais, tendo sido complicada por hidrâmnios e parto prematuro às 33 semanas. Parto eutócico, APGAR 6/8/8 (1.º, 5.º e 10.º min), sem necessidade de reanimação profunda. Internamento na UCIN por prematuridade, com instituição de medidas de suporte. Antecedentes familiares irrelevantes e mãe A Rh negativa.

Apresentava-se pálido, com edemas dos membros inferiores, hepato e esplenomegalia. Iniciou pelas 4 horas de vida quadro de dificuldade respiratória com necessidade de O2 suplementar na incubadora. Foram colocadas como hipóteses de diagnóstico: Infecção Congénita / Incompatibilidade Rh.

Dos exames complementares realizados salienta-se: grupo A Rh negativo, Coombs directa negativa; hemograma: Hgb-10,7g/dl, Leucócitos-31300/ml, Neutrófilos -70%, Plaquetas-107.000/ml; PCR-7,5 mg/dl, BT-3,9 mg/dl, fita teste urinário: densidade 1015, pH6, «hematúria»++; Radiografia torácica com infiltrado pulmonar reticular bilateral. Exame citoquímico do líquido cefalo-raquidiano (LCR) – pleocitose com predomínio de linfócitos, Glicose 30 mg/dl e proteínas 3 g/dl. Em curso: serologias para grupo STORCH na mãe, hemocultura e serologias para a sífilis no plasma e LCR do RN.

Inicia fototerapia contínua e AB (Penicilina G + Amicacina) de acordo com o protocolo do serviço.

No 2.º dia de vida são conhecidos os resultados da serologia para a sífilis: mãe com VDRL de 1/64, RN: VDRL de 1/1024 no plasma e 1/8 no LCR e TPHA, FTA Abs IgM positivo. A radiografia dos ossos longos evidencia lesões de osteocondrite e periostite. Ecografia transfontanelar normal.

Face ao diagnóstico de sífilis congénita com neuro-sífilis manteve terapêutica com Penicilina G e suspendeu a Amicacina. Nos dias seguintes observou-se:

- acentuação da anemia (Hgb mínima de 9,8g/dl), reticulocitose de 8%; Hiperbilirrubinemia inicialmente indirecta (BT máxima de 17 mg/dl) mas com aumento posterior da BD a partir do D6 tendo suspenso fototerapia; LDH-2039 UI/l, TGO-110 UI/l; persistência da hepatoesplenomegalia e edemas generalizados;

- agravamento da dificuldade respiratória, com acidose respiratória, desenvolvimento de atelectasia paratraqueal à direita e necessidade de suporte ventilatório em IPPV até ao D6.

Com as medidas terapêuticas instituídas observou-se uma melhoria clínica e analítica progressiva a partir do D9, cumprindo 14 dias de terapêutica com Penicilina. O diagnóstico final foi de Sífilis congénita com neuro-sífilis.

CASO 3

RN do sexo feminino, I gestação vigiada, de termo, sem complicações. Parto por cesariana electiva na Maternidade Júlio Dinis por circular do cordão diagnosticada ecograficamente. APGAR 9/10 (1.º e 5.º min.), somatometria ao nascimento adequada ao sexo e idade gestacional e período neonatal precoce sem intercorrências. Antecedentes familiares irrelevantes sendo desconhecida patologia familiar do foro hematológico. Mãe A Rh+.

Foi referenciada, pelo médico assistente, ao S.U. do C. H. V. N. de Gaia no 13.º dia de vida por icterícia com 3-4 dias de evolução. As fezes eram de coloração normal e não tinha outra sintomatologia.

Fazia aleitamento materno exclusivo desde o nascimento, não tinha iniciado suplementos vitamínicos e tinha feito o rastreio precoce de doenças metabólicas ao 6.º dia.

Na admissão apresentava um bom estado geral e nutricional, estabilidade hemodinâmica, tonalidade pálida e icterícia da pele e mucosas, sem hepatoesplenomegalia. As hipóteses de diagnóstico colocadas foram: Icterícia do aleitamento materno / anemia hemolítica / icterícia colestática.

As análises realizadas revelaram: BT-23 mg/dl, BD-0,62 mg/dl; hemograma: Hgb-8,1 g/dl, VGM-104,6 fl, Leucócitos-16 750, N-35,5%, Plaquetas - 622 000; Grupo sanguíneo A Rh+, Coombs directa negativa; PCR-negativa.

Iniciou fototerapia contínua. No 2.º dia de internamento apresenta um valor de Hgb de 6,5 g/dl, reticulócitos - 11% e o ESP mostrou a presença de células pinçadas e fragmentadas. A coloração com corante supravital demonstrou 30% de corpos de Heinz. A BT era mais baixa (16 mg/dl) mas apresentava valores de LDH e TGO respectivamente de 1151 U/l e 2533 U/l. A hemocultura e urocultura revelaram-se estéreis. Face à evidência de um quadro de anemia hemolítica com corpos de Heinz suspendeu amamentação e prosseguiu-se o estudo hematológico que revelou:

- Doseamento da actividade enzimática das enzimas G 6PD, 6 fosfogluconato desidrogenase, glutatona redutase - normal;

- Electroforese de Hemoglobina AF - normal;
- Pesquisa de Hemoglobinas instáveis - negativa.

O estudo hematológico dos pais foi normal. A mãe foi ainda inquirida sobre ingestão medicamentosa com possível acção oxidativa sobre o GR e transferível pelo leite materno não se tendo detectado qualquer situação de risco. Assim, o diagnóstico definitivo foi de anemia hemolítica idiopática com corpos de Heinz.

Durante o internamento, houve agravamento da anemia com um valor mínimo de Hgb de 5,2 g/dl ao 4.º dia tendo feito transfusão sanguínea.

Teve alta no 28.º dia de vida, clinicamente bem, tendo passado a ser observada a nível da consulta externa com a indicação de manter LA, iniciar suplementos de ácido fólico e de vitamina D fazendo, no entanto, evicção de vitamina C.

Aos 3 meses de vida manteve boa evolução estaturponderal e normal desenvolvimento psicomotor, com valores de Hemoglobina no P5 para a idade, sem reticulocitose. Foi também repetido o doseamento da G-6PD, e enzimas que intervêm no ciclo da Glutathiona, mantendo-se normal, assim como a pesquisa de Hgb instáveis que continuou negativa.

Discussão

Os três casos descritos são exemplos paradigmáticos de Anemia Hemolítica no RN, com etiologias e prognósticos completamente distintos. O primeiro é um caso de anemia hemolítica congénita de transmissão hereditária, que evolui necessariamente para uma situação de doença crónica com expressão variável. Os outros dois são formas de anemia hemolítica adquirida, um por um agente infeccioso, o outro por um agente provavelmente químico, não identificado, cuja evolução está directamente dependente da remoção da acção lesiva desses agentes.

No primeiro caso, uma das principais discussões levantadas foi o diagnóstico diferencial entre EH e doença hemolítica por incompatibilidade ABO.

Esta última ocorre em cerca de 3% das gravidezes, é limitada às mães do grupo O com filhos do grupo A ou B e resulta da transferência passiva através da placenta de anticorpos naturais maternos (tipo IgG) anti-A ou anti-B para a circulação fetal⁽⁴⁾. Manifesta-se habitualmente por hiperbilirrubinemia nas primeiras 24h de vida sendo, no entanto, rara a anemia grave^(4,5). Havendo incompatibilidade de grupo, é bem conhecido que uma prova de Coombs directa negativa não exclui o diagnós-

tico ^(4, 5). Isto pode ocorrer pelo facto dos eritrócitos do RN possuírem poucos receptores de membrana para os anticorpos anti-A e anti-B. No entanto os anticorpos eluidos destes eritrócitos reagem fortemente com eritrócitos de adulto do grupo A ou do grupo B ⁽⁴⁾. Chama-se a esta técnica «técnica de eluição» e é de extrema utilidade para a confirmação do diagnóstico de incompatibilidade ABO quando a prova de Coombs é negativa. Infelizmente no nosso caso o RN foi transferido para a nossa unidade já no 6.º dia de vida e não foi possível realizar esta técnica.

Comparativamente, a EH tem uma incidência cerca de 40 a 50 vezes inferior (1:5000). Cerca de 75% são formas de transmissão autossómica dominante ^(6, 7). Vinte por cento manifestam-se por hiperbilirrubinemia nas primeiras 48 h de vida mas a apresentação neonatal com anemia grave é também uma situação rara (<5%) ^(6, 7). A presença de esferócitos no ESP e a demonstração de fragilidade osmótica aumentada sendo características da EH podem estar também presentes noutras situações que cursam com esferócitos no sangue periférico, nomeadamente a incompatibilidade ABO ^(6, 7). Uma CHGM > 35 g/dl ou o desvio do histograma da CHGM para a direita apenas revela uma população de eritrócitos com uma CHGM superior, o que é típico do esferócito ⁽⁷⁾, mas não permite o diagnóstico diferencial entre estas duas condições.

A prova que o poderia estabelecer seria a da auto-hemólise: na EH há correcção pela adição de glicose o que já não sucede na incompatibilidade ABO ^(6, 7). No entanto esta prova exige um volume significativo de sangue para a sua realização pelo que se optou por a não efectuar, no nosso caso. Assim, o diagnóstico final de EH só foi possível estabelecer mais tarde – aos 4 meses de vida – quando a persistência de esferócitos no ESP e uma prova de fragilidade osmótica aumentada já não poderiam ser justificados num contexto de doença hemolítica por incompatibilidade ABO. A inexistência de história familiar de EH foi de início um argumento contra o diagnóstico embora a transmissão autossómica recessiva ocorra em 25% dos casos ^(6, 7).

Outra dificuldade, relativamente a este primeiro caso, foi a decisão de não transfundir o RN. Na literatura tem sido difícil encontrar consensos sobre critérios de transfusão no RN. A tendência actual tem sido a de conjugar os valores de Htc com o índice de resposta reticulocitária e existência de sintomatologia associada como a necessidade de O2 suplementar ou ventilação assistida ⁽⁸⁾ (Quadro III). Assim, dado que o nosso RN apresentou boa evolução ponderal e não necessitou de O2 suplementar,

apesar de ter atingido um Htc de 20%, como a resposta reticulocitária era francamente favorável optamos por não o transfundir. A boa evolução posterior veio reforçar a nossa decisão evitando-se assim as complicações inerentes a todo o processo transfusional.

QUADRO III

Indicações para a transfusão de CGR no período neonatal ⁽⁸⁾

RECOMENDAÇÕES (Classificadas de A a E)

1. Htc ≤ 20% se assintomático mas com reticulócitos < 2% – **B**
2. Htc ≤ 30%
 - a) Se O2 suplementar < 35% – **B**
 - b) Se CPAP ou ventilação mecânica < 6 cm de H₂O – **B**
 - c) Se apneia ou bradicardia significativa (>9 episódios em 12h ou 2 episódios em 24h necessitando de ventilação com máscara apesar de metilxantinas em curso – **B/C**
 - d) Se FC >180 bat./min ou FR > 80 c/min durante 24h – **B/C**
3. Htc ≤ 35%
 - a) Se O2 suplementar por campânula > 35% – **B**
 - b) Se entubado com CPAP ou ventilação mecânica com MAP > ou = 6-8 cm de H₂O – **B**
4. Htc ≤ 30%
 - a) Se ganho ponderal < 10 kg/dia com um aporte > ou = a 100 Kcal/d – **C**
 - b) Se cirurgia reprogramada – **C**
5. Para substituir sangue retirado para análises laboratoriais – **E**
6. Para tratar um hematócrito baixo – **E**

CLASSIFICAÇÃO DAS RECOMENDAÇÕES quanto à força da evidência que a suporta

- A** – Procedimento recomendado com base em sólida evidência
B – Recomendação suportada em argumentos de força moderada
C – Inexistência de argumentos positivos ou negativos que permitam classificar o procedimento
D – Procedimento desaconselhado com base em argumentos de força moderada
E – Procedimento desaconselhado com base em argumentos sólidos

A particularidade do segundo caso descrito foi o facto de se tratar de uma infecção congénita que, apesar de ter uma terapêutica eficaz, ainda constitui actualmente, em Portugal, uma das causas de morte fetal e neonatal ⁽⁹⁾.

O VDRL materno do primeiro trimestre da gravidez tinha sido negativo. No entanto não exclui infecção materna se muito recente ⁽⁹⁾. A interrupção prematura da gravidez impediu a vigilância serológica normal de modo que na altura do parto era desconhecida a infecção da mãe.

O quadro foi de atingimento multissistémico grave, enquadrando-se a anemia hemolítica no conjunto das manifestações. A hemólise provocada pela sífilis está relacionada com a produção de anticorpos do tipo IgG com especificidade para o antigénio P do eritrócito. Fixa complemento e causa hemólise intravascular. É usualmente moderada mas ocasionalmente severa resolvendo com o tratamento da infecção ⁽²⁾.

A infecção materna foi provavelmente adquirida no segundo trimestre da gestação, reunindo assim os maiores factores de risco fetal.

A etiologia infecciosa dos processos hemolíticos neonatais deve ser sempre investigada. A sífilis, a rubéola e a toxoplasmose são infecções que podem originar hemólise ⁽¹⁰⁾. A lesão hepatocelular com hiperbilirrubinemia conjugada pode estar presente ⁽¹⁰⁾, facto que também se observou no caso descrito.

Face ao tratamento específico com Penicilina G, evoluiu de forma favorável. A criança é seguida na consulta externa e não apresenta, até à data, qualquer sequela.

Finalmente, o terceiro caso, trata-se de uma situação rara de anemia hemolítica com Corpos de Heinz. Conhecemos apenas 2 séries de casos publicados, uma delas Portuguesa ^(11, 12).

Os corpos de Heinz são inclusões intra-eritrocitárias de Hgb desnaturada. A sua formação pode resultar da acção de agentes oxidativos e/ou da carência dos mecanismos normais de redução para proteger a Hgb desses fenómenos ^(11, 12). Esta forma de anemia hemolítica foi descrita em RN com défices de G-6PD, exposição a determinados tóxicos (naftaleno, azul de metileno), doses excessivas de vit. K ou vit. C, ou RN prematuro com défice de vit. E ⁽¹¹⁾. São mais frequentes os casos em que não se encontraram factores desencadeantes aparentes. Designa-se esta última situação de «Anemia hemolítica idiopática com Corpos de Heinz» ⁽¹¹⁾. A forma de apresentação é típica e sugestiva. Trata-se habitualmente de RN's de termo, a fazer aleitamento materno exclusivo desde o nascimento, que desenvolvem icterícia nos primeiros 15 dias de vida (com início geralmente após a 1.^a semana) associada a anemia grave. Apesar de não se encontrar relação directa com factores desencadeantes, esta situação estará provavelmente relacionada com ingestão de agentes oxidantes de natureza desconhecida, contidos nos alimentos e veiculados pelo leite materno ⁽¹¹⁾. Foi também descrita a possível associação com o subnitrito de bismuto, substância que entra na composição de pomadas usadas muito frequentemente para o tratamento de fissuras dos mamilos das mães que amamentam ⁽¹²⁾. O estabelecimento do seu carácter idiopático obriga à exclusão de défices enzimáticos do GR, Hgb instáveis e à investigação da exposição a substâncias com acção oxidativa da Hgb. No caso descrito todos esses potenciais factores foram excluídos. Como a presença de uma reticulocitose elevada pode alterar o doseamento das enzimas eritrocitárias ^(13, 14), aos 3 meses foi repetido o seu estudo: doseamento da G-6PD, enzimas que intervêm no ciclo da Glutathione, de importância primordial na

manutenção do potencial redutor da do eritrócito, bem como a pesquisa de Hgb instáveis mantiveram-se negativas.

A suspensão do leite materno impôs-se face à suspeita de poder ser o veículo de alguma substância alimentar com acção oxidativa. A evicção do suplemento de vit. C foi também uma medida preventiva pois sabemos que intervêm nos mecanismos de oxi-redução do GR e foi relacionada como um possível factor de desnaturação da Hgb quando presente em doses excessivas ⁽¹¹⁾.

O conhecimento da história natural da doença fundamentou a decisão de transfundir o RN face ao decréscimo veloz do valor do Htc, apesar do RN manter uma boa estabilidade hemodinâmica e evolução ponderal, e apresentar uma resposta reticulocitária significativa.

O prognóstico é sempre favorável, sem evolução para anemia crónica, pois trata-se de uma situação relacionada com uma susceptibilidade particular e transitória do GR do RN a uma exposição, também transitória, a alguma substância oxidante.

Para a compreensão destes mecanismos deverá ter-se em conta que, fisiologicamente, o GR do RN apresenta uma susceptibilidade aumentada à oxidação da Hgb. Essa susceptibilidade está relacionada com diversos factores como a maior instabilidade da Hgb fetal (HF), a existência de um maior «poll» de 2,3-DPG intra-eritrocitário livre que interage com a membrana do GR alterando a sua estabilidade e os níveis mais elevados de ferro livre intra-eritrocitário que actua como um iniciador das reacções de oxi-redução ⁽¹⁾. No entanto permanece obscura a razão pela qual só em raras situações se desenvolve o quadro de anemia hemolítica descrita, muitas vezes sem uma relação causal evidente com algum factor desencadeante. Este facto torna pertinente a hipótese da presença de qualquer susceptibilidade de ordem genética à agressão oxidativa ⁽¹²⁾.

Factores relacionados com a interacção recente com a circulação materna e o carácter evolutivo do padrão hematológico do RN contribuem para as dificuldades na investigação de uma anemia no período neonatal. Por outro lado as limitações relativas ao volume da amostra obrigam a uma planificação racional dos exames subsidiários, para a qual os dados da história clínica e do exame físico são fundamentais.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao Dr. J. Barbot, responsável pelo serviço de Hematologia Clínica do Hospital de Crian-

ças Maria Pia no Porto, a sua disponibilidade na revisão do presente trabalho.

Bibliografia

1. Matsunaga AT, Lubin BH. Hemolytic anemia in the Newborn. Perinatal Hematology. *Clinic Perinatal* 1995; 22(3): 803-28.
2. Bruguara C, Platt OS. The neonatal erythrocyte and its disorders. In: Nathan SH, Orkin SH, eds Hematology of Infancy and Childhood. 5th ed Philadelphia: WB Sanders Company, 1998: 19-52.
3. Hawkins FG. Hiperbilirrubinemia en el recién nacido. Cuidados intensivos Pediátricos. Cap-93.
4. Zipursky A, Bowman JM. Isoimmune hemolytic diseases. In: Nathan DG, Osby FA, eds. Hematology of Infancy and Childhood. 4th Edition. Philadelphia. W. B. Saunders Company, 1993. Chapter 3: 44-73.
5. Letsky EA. Haemolytic disease of the newborn. In: Hann IM, Gibson B, Letsky EA, eds. Fetal and Neonatal Haematology. London. Baillière Tindall. 1992: 95-121.
6. Gibson B. Inherited disorders. In: Hann IM, Gibson B, Letsky EA, eds. Fetal and Neonatal Haematology. London. Baillière Tindall, 1992: 219-41.
7. Becker PS, Lux SE. Disorders of the red cell membrane. In: Nathan DG, Osby FA, eds. Hematology of Infancy and Childhood. 4th Edition. Philadelphia. W. B. Saunders Company, 1993. Chapter 17: 529-605.
8. Relatório final da Conferência de Consenso do HGSA: «Transfundir melhor, Transfundir em segurança» – Uso de sangue e derivador. *Arquivos Hospital Geral Sto. António* 1997, Vol. 1, n.º 3, 9-53.
9. Neto MT, Lacerda A, Azevedo S. Diagnóstico e terapêutica de algumas situações infecciosas na gravidez e periparto. Secção de Neonatologia da Sociedade Portuguesa de Pediatria, eds. In: Consensos em Neonatologia. 1.ª ed. Coimbra. Norprint S.A., 1995: 47-53.
10. Whittington PF, Gartner LM. Disorders of bilirubin metabolism. In: Nathan DG, Osby FA, eds. Hematology of Infancy and Childhood. 4th Edition. W. B. Saunders Company. Philadelphia 1993. Chapter 4: 74-114.
11. Ballin A, Brow EJ, Zipursky A. Idiopathic Heinz Body Hemolytic Anemia in Newborn Infants. *Am J Pediatr Hematol/Oncol* 1989; 11(1): 3-7.
12. Freitas S, Proença E, Mateus M et al. Anemia Hemolítica com Corpos de Heinz no Recém-Nascido – 3 casos clínicos. *Arq Med* 1998; 12(2): 89-92.
13. Beutler E, Red cell Metabolism. Edinburg, Churchill Livingstone, 1986: 51-72.
14. Lakomed M, Schroter, Maeyer G, et al. On the diagnosis of the Erythrocyte enzyme defects in the presence of high Reticulocyte Counts. *Brit J Haematol*, 1989; 72: 445-51.