

Zidovudina – Indutor de Hemólise em Doente com Défice de Glucose-6-Fosfato Desidrogenase (=G-6-PD)? Um Caso Clínico

CRISTINA PRATA *, ANABELA FERRÃO *, MANUEL PINHEIRO **, ANABELA MORAIS *

*Clínica Universitária de Pediatria
Hospital de Santa Maria, Lisboa*

Resumo

Os autores apresentam um caso de défice de G-6-PD numa criança de raça negra, com 36 dias de vida e filho de mãe VIH₁+

A forma de apresentação deste défice enzimático foi uma crise hemolítica aparentemente desencadeada pela Zidovudina, administrada como profilático da transmissão vertical do VIH₁.

Até à data, não estão descritas crises hemolíticas em défices de G-6-PD relacionadas com a utilização da Zidovudina, apesar desta associação ser relativamente frequente, pois há uma maior prevalência de défice de G-6-PD e de SIDA na raça negra, particularmente na que vive em África.

Palavras-Chave: Défice de G-6-PD, Zidovudina, Hemólise.

Summary

Is Zidovudine an Inductor of Hemolysis in a Child with G-6-PD Deficiency?

The authors report a case of G-6-PD deficiency in a 36 days-old black male baby, whose mother is HIV₁+

First manifestation of the disease was a haemolytic crises, which seems to have been precipitated by the use of Zidovudine in the prophylaxis of HIV vertical transmission.

We think it is the first description of a haemolytic crises in a G-6-PD deficiency associated with the use of Zidovudine.

Key-Words: G-6-PF Deficiency, Zidovudine, Haemolysis.

Introdução

O défice de G-6-PD é a enzimopatia do glóbulo vermelho mais frequente, afectando cerca de 200 milhões de pessoas ⁽²⁻⁵⁾.

O glóbulo vermelho tem um metabolismo muito peculiar, pois é uma célula anucleada especializada no transporte de oxigénio sem se destruir e sem o utilizar como fonte de energia. Esta é retirada da glicose, através duma via metabólica glicolítica e anaeróbia.

A G-6-PD é um dos enzimas essenciais deste processo, mais precisamente a nível do chamado «shunt» da hexose-monofosfato.

Assim, qualquer alteração neste mecanismo enzimático determina uma lesão oxidativa do eritrocito, facilitando a sua destruição (hemólise) e diminuindo a sua semi-vida (~90 dias).

É sabido que o gene que codifica a G-6-PD se situa no cromossoma X, pelo que a sua ausência total ou parcial condiciona manifestações clínicas variadas, atingindo com maior frequência e gravidade o sexo masculino.

A sua prevalência é maior na Bacia Mediterrânea, na África e na Ásia, onde pode coexistir associada a hemoglobinopatias.

Existem múltiplas variantes de défice de G-6-PD que podem ser classificadas de acordo com a actividade enzimática (mensurável) e com as manifestações clínicas associadas (Quadro I) ⁽²⁾.

Os quadros clínicos mais frequentes são a icterícia neonatal e a hemólise aguda desencadeadas pela exposição a uma agressão oxidativa. É clássica a referência à hemólise aguda após ingestão de favas (=favismo), mas existem fármacos (Quadro II) ⁽²⁾ e outras situações (ex: infecções) que a podem desencadear e com maior frequência.

Correspondência: Anabela Morais
Unidade de Hematologia
Clínica Universitária de Pediatria
Hospital de Santa Maria – 1600 Lisboa

* Unidade de Hematologia – Clínica Universitária de Pediatria.

** Unidade de Infecçiology – Clínica Universitária de Pediatria.

Aceite para publicação em 14/04/2000.

Entregue para publicação em 19/05/1999.

QUADRO I
Classificação das variantes de G-6-PD ⁽³⁾

Classe	Actividade enzimática (% do normal)	Exemplos	Clínica
I	Variável (tipicamente < 20%)	San Diego	AHCNE
II	< 10%	Mediterrânea, Cantão	AHA, INN
III	10-60%	A	AHA, INN
IV	100%	B, A	∅
V	> 100%	Verona	∅

AHCNE = Anemia Hemolítica Crónica não Esferocítica

AHA = Anemia Hemolítica Aguda

INN = Icterícia Neonatal

QUADRO II
Fármacos associados com hemólise no défice de G-6-PD ⁽²⁾

Classe do fármaco	Exemplos
Antimalários	Primaquina, pentaquina, pamaquina
Sulfonamidas	Sulfanilamida, sulfacetamida, sulfapiridina, sulfametoxazol, dapsone
Outros antibacterianos	Nitrofurantoína, ácido nalidíxico, cloramfenicol Ciprofloxacina
Analgésicos / antipiréticos	Acetanilido, ácido acetilsalicílico
Miscelânea	Probenicida, dimercaprol Análogos da vitamina K Naftaleno (bolas de naftalina), Azul de metileno Ácido ascórbico

Não estão descritos casos de indução de hemólise por agentes antirretrovirais em doentes com défice de G-6-PD associado ⁽²⁻⁶⁾.

Apresentamos um caso de anemia hemolítica aparentemente desencadeada pela administração de Zidovudina como profilático da transmissão vertical do VIH num lactente com défice de G-6-PD.

Caso Clínico

M.D.G.M., sexo masculino, 36 dias de idade, internado na Unidade de Hematologia Pediátrica por anemia.

Primeiro filho de casal jovem não consanguíneo. Mãe VIH₁+, com evolução de 5 anos, medicada com Zidovudina, Zalcitabina, Saquinavir e Cotrimoxazol, mas cuja aderência à terapêutica foi sempre duvidosa. Tia e Avó maternas com anemia não caracterizada.

Gestação mal vigiada, tendo decorrido aparentemente sem intercorrências. A profilaxia para a transmissão vertical do VIH₁ só foi cumprida nas últimas 4 semanas da gestação. O parto foi de termo, eutócico e hospitalar.

Ao nascer, o IA foi de 9/10 e os parâmetros somatométricos eram adequados à idade gestacional. Iniciou Zidovudina às 8 horas de vida nas doses recomendadas. A avaliação analítica ao 2.º dia de vida revelou uma anemia normocítica (Hb=12,4 gr/dl, VGM=99 fl), sem hiperbilirrubinémia, tendo sido excluída incompatibilidade Rh e ABO.

Teve alta ao 4.º dia, medicado com Zidovudina e Ácido Fólico. Foi contra-indicado o aleitamento materno. Houve um bom desenvolvimento psicomotor e estatura-ponderal, com o peso a evoluir no P₉₀ e a estatura no P₇₅.

Aos 36 dias de vida, por apresentar palidez das mucosas, foi feito um hemograma que revelou uma ane-

mia grave (Hb=7,0 gr/dl), tendo sido referenciado à Unidade de Hematologia Pediátrica onde ficou internado. Não havia qualquer intercorrência infecciosa aparente nem história de ingestão doutros fármacos ou químicos para além dos instituídos e já referenciados.

O exame objectivo mostrava um bom estado geral e de nutrição, as mucosas eram pálidas e as escleróticas estavam anictéricas. À auscultação pulmonar não havia alterações e na auscultação cardíaca identificou-se um sopro sistólico de grau II/VI mais audível na ponta. Não havia organomegalias identificáveis pela palpação, nem havia qualquer foco infeccioso clinicamente visível.

Os exames complementares mostraram tratar-se duma anemia hemolítica por défice de G-6-PD:

1. Hb-7 gr/dl, Ht-20,6%, VGM-89,2% fl, HGM-31,8 pg e reticulocitos-200.000/mm³ (↑);
2. Leucograma sem alterações e contagem de Plaquetas normal;
3. Morfologia eritrocitária no sangue periférico sem alterações;
4. LDH-598 U/L (↑), bilirrubina directa-3 µmol/L e total-22 µmol (↑);
5. Teste de Coombs directo e indirecto negativos;
6. Resistência globular e Electroforese da Hemoglobina normais;
7. G-6-PD-20 um/10⁹ E (↓↓) (VN:118-144);
8. Urina tipo II – sem hemoglobinúria.

As provas de função hepática e renal eram normais, bem como o ferro e a ferritina séricos e a capacidade total de fixação do ferro.

Os testes virulógicos para a pesquisa do VIH foram negativos, tal como a serologia para a infecção do grupo TORCH, a proteína C reactiva, as hemoculturas e a urocultura.

A radiografia de tórax em PA não mostrava alterações.

A avaliação cardiológica com ECG e Ecocardiograma não detectou anomalias.

O estudo dos pais para G-6-PD revelou ser a mãe também portadora da deficiência (6 um/10⁹ E).

Por agravamento da anemia e pela inexistência de qualquer outra causa potencialmente implicável no desencadear da hemólise, foi suspensa a Zidovudina e feita uma transfusão de concentrado de eritrocitos.

Assistiu-se a uma melhoria progressiva do quadro clínico, tendo tido alta ao 7.^o dia com os seguintes valores: Hb-11,8 gr/dl, Ht-35%, VGM-91 fl, reticulocitos-62.800/mm³, LDH-298 U/L e bilirrubina total - 19 µmol/L.

Foi feita profilaxia do *Pneumocystis carinii* com pentamidina mensal enquanto não foi excluída infecção por VIH₁.

Aos 20 meses de idade, a criança encontra-se clinicamente bem, sem anemia, sem hemólise e com testes virulógicos para o VIH₁ negativos.

Discussão

A primeira referência a uma crise hemolítica desencadeada por fármacos num défice de G-6-PD remonta a 1956. Foi feita por Carson et al e refere-se a um anti-malárico, a Primaquina⁽¹⁾.

Desde então têm sido identificados numerosos factores exógenos desencadeantes de hemólise em défices de G-6-PD, nomeadamente fármacos, químicos, alimentos e infecções⁽²⁻⁶⁾.

A Zidovudina não se encontra referenciada como indutor de hemólise, mas são bem conhecidos os seus potenciais efeitos mielotóxicos sobre a medula óssea, podendo provocar anemias macrocíticas com reticulocitose normal ou baixa⁽⁷⁾.

O facto da mãe desta criança ter feito profilaxia com cotrimoxazol nas últimas 4 semanas da gravidez não deve ser levado em conta na génese da hemólise, pois esta ocorre após o primeiro mês de vida do filho.

Neste nosso caso, foram excluídos outros factores potencialmente desencadeantes, restando a Zidovudina. Após a suspensão desta, assistiu-se a uma melhoria progressiva e normalização estável dos valores hematológicos alterados, o que em nossa opinião é no mínimo fortemente sugestiva duma relação causa/efeito.

Por último, atendendo a factores peculiares de prevalência que tornam a associação SIDA e défice de G-6-PD relativamente frequente, é de prever o aparecimento de novos casos de hemólise por Zidovudina caso a nossa interpretação esteja correcta, devendo ser ponderado o rastreio do défice de G-6-PD em grupos de risco.

Bibliografia

1. Carson P E et al.: Enzymatic Deficiency in Primaquine sensitive erythrocytes. *Science*, 1956, 124: 484-5.
2. Layton D M, Bellingham A. Disorders of the erythrocyte metabolism. In *Pediatric Hematology*, Lilleyman J. S., Hann I. M. and Blanchette V. S. Eds. Churchill Livingstone, London, 2nd edition, chapter 14, 1999: 285-305.
3. Glader B E, Lukens J N. Glucose-6-Phosphate-Dehydrogenase deficiency and related disorders of Hexose-Monophosphate Shunt and Glutathione Metabolism. In *Wintrobe's Clinical Hematology*, Lee G. R., Foerster J., Lukens J. N., Paraskevas F., Greer J. P. and Rodgers G. M., eds. Williams & Wilkins, Baltimore, 10th edition, vol. 1, 1999: 1176-90.
4. Luzzatto L. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency and Hemolytic Anemia. In *Hematology of Infancy and Childhood*, Nathan D. G. and Orkin S. H., Eds. W. B. Saunders Company, Philadelphia, 5th edition, vol. 1, 1998: 704-26.

5. Dacie J. Hereditary enzyme-deficiency haemolytic anaemias III: deficiency of glucose-6-phosphate dehydrogenase. In *The Haemolytic Anaemias*, Sir John Dacie Eds. Churchill Livingstone, London, 3rd edition, vol. 1, part 1, chapter 9, 1985; 364-418.
6. Dacie J. Drug and chemical-induced haemolytic anaemias I: history, clinical findings and blood picture. In *The Haemolytic Anaemias*, Sir John Dacie Eds. Churchill Livingstone, London, 3rd edition, vol 5, chapter 49, 1999: 1-53.
7. Center for Disease Control and Prevention: Guidelines for the use of antiretroviral agents in Pediatric HIV Infection. *MMWR*, 1998; 47 (RR-4): 1-43.