

Anemia Congénita Diseritropoiética Tipo I. Um Caso Clínico Raro de Anemia

GRAÇA HENRIQUES, LÍGIA BRAGA, M.ª GERTRUDES GOMES DA COSTA, NUNO CORDEIRO FERREIRA

Unidade de Hematologia
Hospital de Dona Estefânia – Lisboa

Resumo

Os autores descrevem um caso clínico raro de anemia congénita diseritropoiética tipo I numa adolescente de 15 anos, em que só as alterações morfológicas da medula óssea e os testes serológicos (hemólise ácida, aglutinação anti-I e anti-i) permitiram o diagnóstico.

O estudo familiar efectuado foi negativo.

Atendendo à raridade destas anemias hereditárias são discutidos alguns dos seus aspectos.

Palavras-Chave: Anemia congénita, macrocitose, diseritropoiese.

Summary

Dyserythropoietic Congenita Anaemia Type I. A Rare Case of Anaemia

The authors describe a clinical case of a congenital dyserythropoietic anaemia type I in a young female aged 15, with morphologic abnormalities of bone marrow and serologic tests (haemolysis acid, agglutination anti-I and anti-i) that made the diagnosis possible.

The familiar study exams were negative.

Due to the rarity of this hereditary anaemia they make a brief review.

Key-Words: Congenital anaemia, macrocytosis, dyserythropoiesis.

Introdução

As anemias congénitas diseritropoiéticas (ACD) são um grupo de doenças hereditárias raro, caracterizado por uma eritropoiese ineficaz, com normal ou diminuída resposta reticulocitária, alteração da morfologia dos percur-

sores eritroides da medula óssea com grau variável de anemia e hemocromatose secundária (1, 3, 10, 14, 16).

A etiopatogenia permanece ainda obscura. Estudos efectuados sugerem existir uma alteração na glicosilação e/ou na estrutura da membrana plasmática ou nuclear do eritrocito, contribuindo para a diminuição da sua semi-vida (7, 8, 16).

Classifica-se esta doença em 4 tipos designados de ACD tipo I, II, III e IV e algumas variantes destes tipos, baseada em critérios morfológicos (eritroblastos/eritrocitos e imunológicos (1, 2, 3, 5).

A terapêutica é apenas de suporte, com terapêutica quelante e/ou transfusões (3, 18). O prognóstico depende das complicações, sendo a mais importante a hemossiderose secundária (12).

Caso Clínico

V.I. S. H., sexo feminino, 15 anos de idade, raça branca. Filha de pais saudáveis e não consanguíneos, um irmão de 10 anos saudável e sem história familiar para doenças hematológicas. Teve sempre um bom desenvolvimento estatura-ponderal e psico-motor.

Aos 9 anos de idade após internamento na Unidade de Doenças Infecto-Contagiosas do Hospital de Dona Estefânia (HDE) por meningite tuberculosa, é diagnosticada anemia com valor de hemoglobina de 6,9 g/dl, e interpretada como consequente à infecção e/ou à terapêutica, pelo que efectua concentrado eritrocitário.

Aos 11 anos de idade surge com palidez, astenia e adinamia progressiva com exame objectivo normal, relevando o hemograma uma anemia macrocítica (Hb: 7,1 g/dl e VGM: 121 fl), pelo que é internada na Unidade de Hematologia do HDE para esclarecimento desta.

Dos exames complementares de diagnóstico realizados no internamento a realçar:

Correspondência: Graça Henriques
Unidade de Hematologia
Hospital de Dona Estefânia

Aceite para publicação em 13/04/2000.

Entregue para publicação em 22/03/2000.

- Hemograma – Hb: 7,1 g/dl – GV: 2.050.000
 - VGM: 121 fl
 - Reticulocitos: 0,7%
- Exame morfológico do sangue periférico: ansiocitose acentuada e predomínio de megalocitos.
- Mielograma: ligeira hiperplasia eritróide, sem alteração das outras séries.
- Doseamentos normais de: Vitamina B12, ácido fólico, teste de Coombs, teste de Ham, resistência globular, auto e aloaglutininas a frio e electroforese da hemoglobina.

Tem alta clinicamente bem após transfusão de concentrado eritrocitário, sendo referida à Consulta de Hematologia com o diagnóstico de anemia macrocítica de etiologia a esclarecer.

Durante cerca de 3 anos mantém-se assintomática, com valores de hemoglobina entre os 10-12 g/dl, mas mantendo macrocitose (VGM: 105-114). Na consulta é efectuada uma investigação cuidadosa, incluindo a repetição dos exames anteriores que foram negativos.

Aos 14 anos surgem novos episódios de astenia e icterícia que resolvem espontaneamente, oscilando a hemoglobina entre 8-9,5 g/dl, com macrocitose mais marcada (VGM: 110-128 fl), pelo que repete mielograma.

– Mielograma: – série eritróide – diminuição da relação mielóide/eritróide por hiperplasia eritróide. Aumento dos eritroblastos basófilos com frequentes sinais de diseritropoiese com diâmetro celular superior ao normal, binuclearidade, bosseladuras e importante fragmentação nuclear dos elementos mais maduros.

– série mielóide – granulocitos e megacariócitos sem desvios maturativos e sem alterações morfológicas.

– Coloração de Perls: depósitos de hemossiderina aumentados.

- Outros exames: Siderémia: 150 µg/dl
- Transferrina: 330 µg/dl
- Ferritina: 159 ng/ml
- Siderúria (24 h) em 3 dias consecutivos: 1.º dia: 132 µg/dl;
- 2.º dia: 110 µg/dl;
- 3.º dia: 189 µg/dl

– Teste Ham – negativo

Anticorpo anti-I e anti-i – negativo

Fez-se o diagnóstico de Anemia Congénita Diseritropoiética tipo I, baseado nos seguintes parâmetros: anemia crónica macrocítica, reticulocitose insuficiente, alterações típicas dos eritroblastos na medula óssea, hemossiderúria secundária, teste de Ham negativo e anticorpo anti-I e anti-i negativos.

Como complemento do diagnóstico da eritropoiese ineficaz, fez o estudo da cinética do ferro marcado com Fe, que revelou fixação pouco elevada do Fe ao nível do

sacro com descarga lenta e incompleta mas fixação secundária a nível do baço e fígado; e o estudo da cinética eritrocitária marcado com Cr, que mostrou curva de incorporação globular com valores inferiores aos normais e com andamento mais lento do que o normal.

Sendo uma doença autossómica recessiva foi realizado o estudo familiar que foi negativo. Atendendo à boa evolução clínica não houve necessidade de transfusão de sangue posterior ao diagnóstico, tendo efectuado apenas terapêutica quelante com desferroxamina B, dado o risco de hemocromatose secundária.

Discussão

As anemias congénitas diseritropoiéticas (ACD) foram inicialmente descritas em 1951 por Wolf e Van Hofe como um grupo de anemias raro e refractário, caracterizado por eritropoiese ineficaz e eritroblastos multinucleados na medula óssea ^(1, 4, 18).

Em 1968, Heimpel e Wendt classificaram as ACD em vários tipos: I, II (Hempas) e III, com base nas alterações morfológicas dos eritroblastos e na positividade do teste de Ham (teste de lise com soro acidificado) ^(1, 3, 16, 17, 18) – Quadro I.

Em 1982, Boogaerts e Verwilghen acrescentam algumas variantes não contempladas na definição anterior, com características semelhantes mas com diferentes inclusões intra-eritroblásticas e/ou intra-eritrocitárias ^(2, 10, 13, 16).

Recentemente foi identificado o tipo IV com características morfológicas semelhantes ao tipo II, mas sem as alterações serológicas do tipo II.

A incidência do tipo I é de 15%, do tipo II de 60 a 65%, do tipo III de 15 a 20% e do tipo IV apenas 5%.

A etiopatogenia não está ainda esclarecida, no entanto foram encontrados defeitos estruturais na membrana eritrocitária, plasmática ou nuclear e alterações bioquímicas principalmente na síntese e degradação das glicoproteínas.

Estudos em microscopia electrónica demonstraram alterações na membrana nuclear e no complexo poroso, responsáveis por alterações na síntese do DNA, do RNA mensageiro e na formação dos polirribosomas, sugerindo que este seria o defeito primário que levaria à multinuclearidade dos eritrócitos, à diminuição da síntese do DNA e RNA mensageiro, à desintegração dos polirribosomas, assim como a outras alterações bioquímicas.

Outros autores sugerem que o defeito primário e enzimático resulta da diminuição da actividade de alguns enzimas nomeadamente de N-acetilglucosaminiltransferase, originando uma síntese glicoproteica incompleta. Recentemente também foi identificado em alguns doentes alterações da glicosilação nos hepatócitos ^(7, 16). Nestas anemias congénitas também podem estar associadas outras

QUADRO I
Classificação das Anemias Congênitas Diseritropoiéticas

TIPO	I	II	III
ANEMIA	ligeira e moderada	ligeira a grave	ligeira
TRANSMISSÃO	recessiva	recessiva	dominante
SANGUE PERIFÉRICO	macrocitose	normo ou macrocitose	macrocitose
MEDULA ÓSSEA (ERITROBLASTOS)	megaloblástica células binucleadas (2-5%) pontes internucleares	bi-e multinuclearidade (10-40%)	gigantoblastos (10-40%)
TESTE HAM	—	—	—
AGLUTINAÇÃO anti-i	—	+	—
anti-I	—	+	—

* modificado de «Hematology of Infancy and Childhood», 4th ed., Nathan D.G., and Oski F.A. — pág. 273

alterações das membranas eritrocitárias como a esferocitose, eliprocitose ou estomatocitose^(9, 14).

Nas ACD a alteração fisiopatológica predominante é a eritropoiese ineficaz, bem demonstrada por uma medula óssea com hiperplasia e displasia eritróide, acompanhada por normal ou reduzida resposta reticulocitária^(3, 16).

O estudo da cinética eritrocitária revela uma diminuição da semi-vida dos eritrócitos. A ferrocínética evidencia aumento da taxa de ferro sérico transportado, com reduzida utilização celular e acumulação nas células parenquimatosas e reticuloendoteliais. Esses depósitos de ferro estão aumentados nos doentes com anemia grave que necessitam de múltiplas transfusões de sangue^(1, 3, 7, 18).

A CDA tipo I é uma doença rara com apenas 61 casos bem descritos na literatura mundial (os primeiros 20 por Heimpel). A transmissão é autossômica recessiva com predomínio do sexo feminino, tendo-se encontrado consanguinidade em algumas famílias. O início da clínica com anemia e/ou icterícia pode surgir desde o período neonatal até à idade adulta, com um pico aos 15 anos, ao exame objectivo podemos encontrar uma icterícia ligeira e uma esplenomegália ligeira a moderada. Por vezes o diagnóstico só se revela na idade adulta perante o aparecimento de hemosiderose e de hemocromatose, tal como diabetes melitus não familiar, hipogonadismo, hipotireoidismo ou um atraso secundário da maturação sexual^(3, 4, 11, 12, 15, 18).

O diagnóstico da ACD tipo I é difícil de estabelecer pois persiste uma anemia macrocítica ligeira a moderada, bem tolerada não revelando alterações a maioria dos exames laboratoriais tais como o doseamento sérico da vitamina B12 e ácido fólico, enzimas eritrocitárias, resistência

globular, o Ferro sérico está normalmente elevado e a percentagem de saturação elevada. O teste de Ham e os anticorpos anti-I e anti-i são negativos e só as alterações são características do mielograma confirmam o diagnóstico (diminuição da relação mieloide/eritroide por hiperplasia eritroide, eritroblastos com binuclearidade e dissociação núcleo/citoplasma com fragmentação nuclear). No entanto, na fase inicial só o estudo da medula óssea em microscopia electrónica poderão revelar precocemente alterações como pontes internucleares e alterações na estrutura e densidade da cromatina das membranas residuais e inclusões intra-eritroblásticas não visíveis ao microscópio óptico^(5, 13, 16, 18).

Assim em crianças com anemia macrocítica de etiologia obscura, realçamos a importância da microscopia electrónica na observação do mielograma; tal procedimento teria permitido o diagnóstico mais precoce do caso clínico descrito.

É necessário diferenciar a anemia congênita diseritropoiética de numerosas doenças hematológicas associadas a vários graus de diseritropoiese. A diseritropoiese nessas doenças é secundária a falência da medula óssea (ex.: anemia aplástica, leucemia, eritroleucemia, e mieloesclerose) ou a defeitos na síntese núcleo-proteica (ex. vitaminas B12 ou deficiência de ácido fólico) ou defeitos na síntese do heme ou da globina (ex.: talassémia, deficiência do ferro, anemia sideroblástica e infecções). O mielograma e os testes serológicos (hemólise ácida, aglutinação anti-I e anti-i) permite o diagnóstico diferencial de todas as situações referidas.

A terapêutica é apenas de suporte. Na anemia grave/moderada são necessárias transfusões de sangue cuja

frequência vai depender da gravidade das manifestações clínicas e laboratoriais. A terapêutica quelante com desferroxamina quase sempre é efectuada mesmo nos casos mais ligeiros, porque os depósitos de ferro e secundária lesão tecidual podem ser encontrados mesmo nos doentes que não efectuaram transfusões devido à eritropoiese ineficaz, a um aumento da absorção intestinal do ferro e a ligeira hemólise. A flebotomia também pode ser efectuada em doentes com hemossiderose secundária ^(1, 3, 7, 12, 18).

No futuro algumas moléculas biológicas como a interleucina 3 e 4 e os factores de crescimento hemopoéticos (especialmente GM-CSF) poderão representar uma perspectiva de tratamento ⁽³⁾.

Bibliografia

1. Bentler E, Valentine W N. The congenital dyserythropoietic anaemias. *Haematology* 1990; 448-52.
2. Boogaerts M A, Verwilghen R L: Variants of congenital dyserythropoietic anaemia: an update – *Haematology* 1982; 15: 211-9.
3. Cacciola E: Dyserythropoietic syndromes: incidence, diagnosis, therapy. *Recenti Prog Med* 1990; 81: 651-4.
4. Carter C, Darbyshire P Y, Wickramasinghe S N: A congenital dyserythropoietic anaemia variant presenting as hydrops fetalis. *Br J Haematol* 1989; 72: 289-90.
5. Facon T, Zandecki M, Caulier M T, Jonet J P, Banters F: Usefulness of electron microscopy in the diagnosis of congenital dyserythropoietic anaemia type I: report of a case. *Am J Haematol* 1991; 37: 277-9.
6. Fukuda M N, Klier G, Scartezzini P: Congenital dyserythropoietic anaemia type II (Hempas): characterization of aberrant intracellular organelles by immunogold electromicroscopy. *Br J Haematol* 1987; 67: 95-101.
7. Fukuda M N, Masri K A, Dell A: Defective glycosylation of erythrocytic membrane glyconjugates in a variant of congenital dyserythropoietic anaemia type II. *Blood* 1989; 73: 1331-9.
8. Fukuda M N, Gaetani G F, Izzo P, Scartezzini P, Dell A: Incompletely processed N-glycans of serum glycoproteins in congenital dyserythropoietic anaemia type II (Hempas) *Br J Haematol* 1992; 82: 745-52.
9. Jankovic M, Sansone G, Falascon A, Masera G: Atypical hereditary ovalocytosis associated with defective dyserythropoietic anaemia. *Acta Haematol* 1993; 89: 35-7.
10. Jorma J O, Juha V, Riitta L, Tampani R: A new congenital dyserythropoietic anaemia. *Br J Haematol* 1988; 68: 111-4.
11. Kristiansen J D, Rasmussen L N, Vetner M: Congenital dyserythropoietic anaemia with intrauterine symptoms and early lethal outcome. *Eur J Haematol* 1990; 45: 113-4.
12. Nathan D G and Oski F A – Hematology of Infancy and Childhood. 4th ed. 1991: 273-7.
13. Majeed H A, Malak K, Gazzar A L. Congenital dyserythropoietic anaemia and chronic recurrent multifocal osteomyelitis in three related children and the association with sweet syndrome in the siblings. *J Pediatr* 1989; 115: 730-4.
14. Olivieiri O, Girelli D, Vettore L, Balercia G, Corrocher R: A case of congenital dyserythropoietic anaemia with somatocytosis, reduced bands 7 and 8 and normal cation content. *Br J Haematol* 1992; 80: 258-60.
15. Sansone G, Masera G, Cantu P A, Terzolis: An unclassified case of congenital dyserythropoietic anaemia with severe neonatal onset. *Acta Haematol* 1992; 88: 41-5.
16. Wickramasinghe S N, Illum N, Wimberley P D: Congenital dyserythropoietic anaemia with novel intra-erythroblastic and intra-erythrocytic inclusions. *Br J Haematol* 1991; 79: 322-30.
17. Wickramasinghe S N, Wahlin A, Anstee D, Shiels S: Observations on two members of the swedish family with congenital dyserythropoietic anaemia type III. *Eur J Haematol* 1993; 50: 213-21.
18. Timothy C, Fred R, Dick M D, Mahmod M D: Congenital dyserythropoietic anaemia type II. Diagnosis in a 69-year-old patient with iron overload. *Hematopathol* 1992; 98: 522-5.