

## 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

#### Dyserithropoietic 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 <sup>(1, 4, 18)</sup>.

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) <sup>(1, 3, 16, 17, 18)</sup> – 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 <sup>(2, 10, 13, 16)</sup>.

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 <sup>(7, 16)</sup>. 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<br>(ERITROBLASTOS) | megaloblástica<br>células binucleadas<br>(2-5%)<br>pontes internucleares | bi-e multinuclearidade<br>(10-40%) | gigantoblastos<br>(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<sup>(9, 14)</sup>.

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<sup>(3, 16)</sup>.

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 amentados nos doentes com anemia grave que necessitam de múltiplas transfusões de sangue<sup>(1, 3, 7, 18)</sup>.

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<sup>(3, 4, 11, 12, 15, 18)</sup>.

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 tão 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<sup>(5, 13, 16, 18)</sup>.

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<sup>(1, 3, 7, 12, 18)</sup>.

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

### 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.