

## Doença das Células Falciformes – Análise Retrospectiva (1982-1997)

HUMBERTO VASSAL, ANABELA FERRÃO, ANABELA MORAIS

Unidade de Hematologia. Serviço de Pediatria  
Hospital de Santa Maria

### Resumo

Os autores fazem a análise retrospectiva dos casos de doença das células falciformes, seguidos de forma regular na Unidade de Hematologia do Serviço de Pediatria do Hospital de Santa Maria. Foram avaliados 45 doentes, maioritariamente de raça negra (80%). As crises vaso-oclusivas surgem como primeira causa de morbilidade, seguindo-se por ordem decrescente de frequência as infecções, crises hemolíticas, sequestrações esplénicas, acidentes vasculares cerebrais, priapismo e síndrome torácico agudo. As lesões de órgão decorrentes da doença crónica foram essencialmente hepáticas (42,2%), cardíacas (40%), vesiculares (28,9%) e renais (26,7%). Registou-se apenas um óbito, por sequestração esplénica rapidamente fatal, o que corresponde a uma mortalidade de 2,2%.

**Palavras-Chave:** Doença das Células Falciformes, Morbilidade, Mortalidade, Abordagem Multidisciplinar.

### Summary

#### Sickle Cell Disease

The authors make a retrospective analysis of the sickle cell disease cases followed at the Hematology Unit, Paediatric Service, Santa Maria Hospital (Lisbon). Forty five patients were assessed, mainly black patients (80%). Painful (vaso-occlusive) episodes were the major cause of morbidity, followed by infection, hemolytic crisis, splenic sequestration, stroke, priapism and acute chest syndrome. Chronic organ damage was essentially hepatic (42,2%), cardiac (40%), biliary (28,9%) and renal (26,7%). The mortality rate was 2,2% (one single case of fatal splenic sequestration).

**Key-Words:** Sickle Cell Disease, Morbidity, Mortality, Multidisciplinary Approach.

*Correspondência:* Dra. Anabela Morais  
Serviço de Pediatria  
Unidade de Hematologia – Piso 6  
Hospital de Santa Maria  
Av. Prof. Egas Moniz – 1699 Lisboa Codex  
Telef. 790 13 05

Aceite para publicação em 18/05/99.  
Entregue para publicação em 17/12/98.

### Introdução

Actualmente agrupam-se sob a designação de Doença das Células Falciformes todas as entidades que cursam clinicamente com fenómenos de falciformação e suas consequências: a homozigotia SS ou Drepanocitose e as duplas heterozigotias que incluem a Doença SC, as Talasso-Drepanocitoses ( $S\beta^{+tal}$ ,  $S\beta^{0tal}$ ), as Doenças SD, SE, SLepore,  $SO_{ARAB}$ , ... Excluem-se por definição as heterozigotias AS (traços drepanocíticos) <sup>(1-3)</sup>.

A drepanocitose constitui a hemoglobinopatia mais frequente, ocorrendo em cerca de 1 em cada 500 nascimentos de indivíduos de raça negra nos Estados Unidos da América <sup>(1,2)</sup>, especialmente de origem Centro Africana, da Bacia Mediterrânica, Médio Oriente e Índia <sup>(1,3)</sup>. Cerca de 8% dos Americanos de raça negra são portadores da mutação mais comum (AS) <sup>(1,2)</sup>.

O fenómeno da falciformação que caracteriza clinicamente estas entidades deve-se à existência duma hemoglobina anormal (mutante) a hemoglobina S (HbS). A diferença estrutural reside na substituição do ácido glutâmico pela valina na posição 6 da cadeia  $\beta$  da globina ( $\beta 6 \text{ glu} \rightarrow \text{val}$ ) <sup>(1,3)</sup>.

A drepanocitose resulta numa morbilidade e mortalidade significativas. As suas complicações incluem não só os característicos episódios dolorosos (crises vaso-oclusivas), mas também infecções (nomeadamente respiratórias), acidentes vasculares cerebrais, doença hepática, cardíaca, renal, ocular, entre outras. Existe uma considerável heterogeneidade na sua evolução clínica, de indivíduo para indivíduo, não sendo fácil estabelecer com precisão uma história natural da doença <sup>(4)</sup>. No entanto esta é uma questão fundamental para que se possam aconselhar adequadamente as famílias e desenvolver esforços para um tratamento efectivo. Conhecimentos importantes têm sido adquiridos em relação à evolução desta entidade, indispensáveis a uma melhor abordagem da situação e à redução da morbilidade e mortalidade.

Foi com o objectivo de conhecer as características da nossa população de doentes que nos propusémos fazer esta análise retrospectiva de 45 casos de Doença das Células Falciformes, seguidos de forma regular na Unidade de Hematologia do Serviço de Pediatria do Hospital de Santa Maria, de 1982 (ano de início de seguimento do doente mais velho que ainda hoje ali é seguido) a Dezembro de 1997. Os dados obtidos a partir desta revisão serão fundamentais para uma optimização da abordagem e seguimento dos nossos doentes, com vista à melhoria efectiva da sua evolução.

### Material e Métodos

Procedeu-se à análise retrospectiva dos processos clínicos de crianças seguidas na Unidade / Consulta de Hematologia do Serviço de Pediatria do Hospital de Santa Maria, entre 1982 e Dezembro de 1997. Dos 70 processos identificados, apenas 45 foram passíveis de ser avaliados, correspondendo aos casos que foram seguidos de forma regular. Dos restantes 25, 18 eram crianças dos Países Africanos de Língua Oficial Portuguesa (PALOP) que voltaram aos seus países de origem e 7 foram transferidos para outros Hospitais por motivo de alteração de residência.

Na revisão destes processos clínicos foram analisados: 1) a distribuição por sexo, idade e raça; 2) a origem geográfica e o nível sócio-económico (Escala de Graffar); 3) o genotipo; 4) os valores médios basais da hemoglobina, leucócitos e hemoglobina fetal (HbF); 5) as complicações agudas e as lesões de órgão decorrentes da cronicidade; 6) as complicações secundárias à terapêutica e a mortalidade.

### Resultados

**Sexo:** verificou-se um ligeiro predomínio do sexo feminino (25 casos – 55,6%).

**Raça:** encontrou-se um predomínio claro dos indivíduos de raça negra (36 casos – 80%), em relação aos de raça caucasiana (9 casos – 20%).

**Origem geográfica:** os indivíduos estudados eram maioritariamente de origem Angolana (20 casos – 44,4%). Doze (26,7%) eram oriundos de S. Tomé e Príncipe, 9 (20%) do território nacional, 3 (6,7%) de Cabo Verde e 1 (2,2%) da Guiné (figura 1).

**Nível sócio-económico:** utilizou-se a habitual Escala de Graffar. Mais de metade dos indivíduos estudados pertenciam aos grupos sócio-económicos mais desfavorecidos, com 23 casos (51,1%) nas classes IV e V. Vinte e dois (48,9%) enquadravam-se na classe III.

Nenhum dos indivíduos se enquadrava nas classes I e II (figura 2).

**Genotipo:** tratavam-se na quase totalidade de indivíduos com drepanocitose (SS) (39 casos – 86%). Seis duplas heterozigótias, dos quais 3 com drepano-talassémia S $\beta$ <sup>o</sup> (7%) e outros 3 com Doença SC (7%) (figura 3).

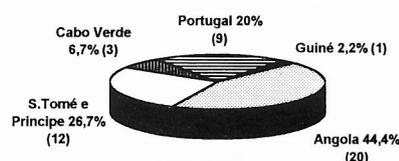


FIG. 1 – Origem geográfica.

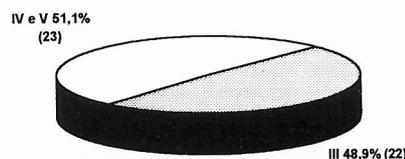


FIG. 2 – Nível socio-económico (Escala de Graffar).

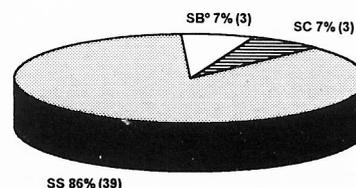


FIG. 3 – Genotipo.

**Distribuição etária:** a figura 4 respeita à distribuição etária dos indivíduos estudados e corresponde à idade em que se iniciava o seguimento na Unidade. Esta idade foi coincidente com a idade do diagnóstico em 25 casos (55%). A idade média do diagnóstico situou-se em 1 ano e 11 meses (variando entre 1 mês e 6 anos). Relativamente à idade actual (figura 5) esta estende-se até aos 21 anos, embora mais de 50% correspondam a crianças com menos de 10 anos de idade.

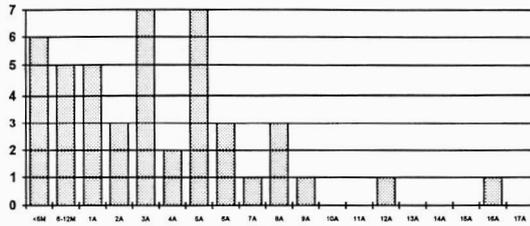


FIG. 4 – Distribuição etária, idade de início de seguimento na Unidade.

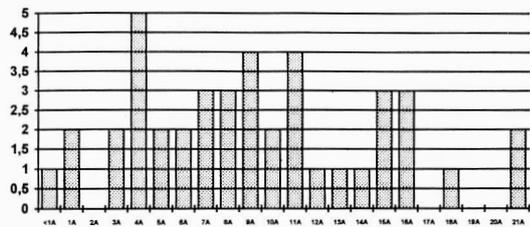


FIG. 5 – Distribuição etária, idade actual.

*Níveis médios basais da hemoglobina, dos leucócitos e da HbF:* a maioria dos indivíduos estudados apresentava níveis basais de hemoglobina compreendidos entre 7 e 9 gr/dl (28 casos – 62,2%); onze (24,4%) apresentavam um nível  $\geq 9$  gr/dl e 6 (13,3%)  $\leq 7$  gr/dl.

Relativamente aos leucócitos, em 36 casos (80%) o número situava-se entre 10.000 e 20.000/mm<sup>3</sup> (11,1%); cinco  $\leq 10.000$  e em 4 (8,8%)  $\geq 20.000$ .

A HbF era  $\geq 20\%$  em apenas 3 casos (6,6%), entre 10 e 20% em 11 casos (24,4%) e  $\leq 10\%$  em 31 (68,8%).

*Complicações agudas* (quadro I): as crises vaso-oclusivas (dolorosas) constituíram a primeira causa de morbidade com 288 episódios registados, seguidas pelas infecções (179) sobretudo no grupo etário até aos 3 anos de idade. Estas infecções corresponderam clinicamente a infecções respiratórias baixas / pneumonias (121), síndrome febril (52) e osteomielite (6). Em 4 casos de síndrome febril foram identificados agentes: Salmonela em 3 e Pseudomonas num outros. A salmonela foi ainda isolada em 5 dos 6 casos de osteomielite.

Registaram-se 6 casos de aplasia medular por Parvovirus B19 (num total de 9 casos de crises aplásticas).

As crises hemolíticas (20) surgiram como terceira causa de morbidade, seguidas pelos episódios de

sequestração esplénica (11), essencialmente em crianças até aos 2 anos de idade (9 casos – 82%). Oito crianças foram esplenectomizadas.

QUADRO I  
Complicações agudas (n=514)

Crises vaso-oclusivas	288
Infecções	179
Crises hemolíticas	20
Sequestração esplénica	11
Crises aplásticas	9
AVC	4
Priapismo	2
Síndrome torácico agudo	1

Registaram-se 4 casos de Acidente Vascular Cerebral (AVC), 2 de priapismo e um caso de síndrome torácico agudo num rapaz de 10 anos. Considerou-se como síndrome torácico agudo a existência concomitante de febre, dor torácica (pleurítica) e infiltrado pulmonar agudo com hipoxémia.

*Lesões de órgão* (quadro II): as alterações da função hepática foram as mais frequentemente encontradas (19 casos – 42,2%), traduzindo-se essencialmente por aumentos ligeiros das transaminases e da bilirrubina.

A dilatação do ventrículo esquerdo (com fracção de ejeção normal) foi a segunda em frequência (18 casos – 40%).

QUADRO II  
Complicações crónicas (lesão de órgão) (n=89)

Hepáticas	19	42,2%
Cardíacas	18	40%
Vesiculares	13	28,9%
Renais	12	26,7%
Mau rendimento escolar	11	(33,3%)
Hipertrofia adenoideia	8	17,8%
Atraso crescimento	8	17,8%

Seguiram-se a litíase vesicular (13 casos – 28,9%, com necessidade de colecistectomia num caso), as alterações renais traduzidas por hipostenúria (12 casos – 26,7%, com associação de enurese nocturna em dois casos) e aumento da ecogenicidade do parênquima / pirâmides renais (4 casos).

Mau rendimento escolar foi constatado em 11 (33,3% dos doentes em idade escolar).

A hipertrofia dos adenóides com obstrução das vias aéreas superiores verificou-se em 8 casos (17,8%).

Finalmente o atraso no crescimento, mais ponderal que estatural, foi observado em 8 casos (17,8%).

*Complicações secundárias à terapêutica:* registaram-se 9 casos de seroconversão – vírus da hepatite B (4 casos), vírus da hepatite C (2 casos), vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (2 casos) e tipo 2 (1 caso). De referir que nos casos dos vírus da imunodeficiência humana ainda não havia critérios de infecção ou doença, encontrando-se em vigilância apenas por possuírem anticorpos contra algumas partículas virais.

Registaram-se também 5 casos com níveis de ferritina sérica superior a 1000 mcg/l, decorrentes do regime de transfusão repetida, tendo sido submetidas a terapêutica quelante.

*Mortalidade:* registou-se apenas um óbito, numa criança de 3 anos de idade com drepanotalassémia S $\beta^0$ , por sequestração esplénica com apresentação clínica rapidamente fatal, o que corresponde a uma mortalidade de 2,2%.

## Discussão

Os resultados obtidos nesta análise retrospectiva são semelhantes aos referidos na literatura <sup>(4-8)</sup>. A doença foi mais frequente nos indivíduos de raça negra (80%), no nosso caso específico originários maioritariamente de Angola (44,4%) e de S. Tomé e Príncipe (26,7%).

As crises vaso-oclusivas (dolorosas) surgiram como primeira causa de morbilidade, tendo-se registado 288 episódios num universo de 45 doentes. Constituem de facto a causa maior de hospitalização nestes doentes e constituem também o melhor exemplo da grande variabilidade clínica observada na Doença das Células Falciformes. Embora praticamente todos os indivíduos com drepanocitose experimentam este tipo de complicação em determinado ponto da evolução da sua doença, a maioria das admissões por crises vaso-oclusivas ocorre numa pequena proporção de doentes (cerca de um terço dos doentes) <sup>(4)</sup>. Por estas razões e também porque muitas das crises são resolvidas em ambulatório, quantificar a sua frequência e severidade não constitui tarefa fácil. Finalmente a frequência destas crises num mesmo indiví-

duo varia ao longo do tempo e sem uma clara previsão de futuros episódios.

As infecções (179) registaram-se sobretudo no grupo etário até aos 3 anos de idade, predominando as infecções respiratórias (121). O Parvovirus B19 foi implicado em 6 dos 9 casos de crises aplásticas. A Salmonela foi isolada em 5 dos 6 casos de osteomielite.

A sequestração esplénica registou-se em 11 casos (24,4%), 9 dos quais até aos 2 anos de idade (82%), tendo a criança mais velha 4 anos de idade. De facto esta complicação está praticamente restricta ao grupo etário abaixo dos 5 anos, com o pico de incidência entre os 5 e os 24 meses <sup>(2, 5)</sup>. Oito destes doentes tiveram necessidade de esplenectomia.

As crises aplásticas, que podem ocorrer em qualquer idade, registaram-se em 9 casos (20%), sendo o Parvovirus B19 implicado em 6 dos casos.

Os AVC surgiram em 4 casos (8,9%), enquanto que na literatura a incidência é muito variável (10% <sup>(5)</sup>, 17% <sup>(4)</sup> e 7-29% <sup>(2)</sup>). Corresponderam num dos casos a dois episódios de AVC no mesmo doente e num outro caso a um episódio de AVC e seguido posteriormente de Acidente Isquémico Transitório (AIT). Três destes doentes tinham idade compreendida entre os 8 e 10 anos; coincidindo com o pico máximo de incidência de 7,7 anos de idade <sup>(2, 5)</sup>. Em 3 dos casos constataram-se níveis médios de HbF claramente inferiores a 10% (valores entre 2 e 3%) e de leucócitos superior a 15.000/mm<sup>3</sup>, que se sabe estarem associados a um risco aumentado de desenvolver esta complicação <sup>(2, 5-8)</sup>. De referir ainda em dois dos casos a existência de hipertrofia dos adenóides que se sabe ser responsável por hipoxémia nocturna por obstrução, com falciformação e obstrução vascular contribuindo para esta complicação como noutras séries.

O priapismo ocorreu em apenas 2 doentes (4,4%). Esta percentagem é claramente inferior à descrita na literatura (12%) <sup>(4)</sup> e atribuímo-la ao facto do nosso grupo etário ser muito jovem.

Registámos apenas um caso de síndrome torácico agudo num rapaz de 10 anos.

As lesões de órgão decorrentes da cronicidade destas doenças foram predominantemente hepáticas (42,2%) e são atribuíveis à litíase vesicular, a infarto hepático e a processos de hepatite <sup>(2, 8)</sup>.

A dilatação do ventrículo esquerdo, resultante da anemia crónica compensada com débito cardíaco aumentado <sup>(8)</sup>, surgiu em 40% dos doentes.

A litíase vesicular e a hipostenúria (atribuída à alteração do sistema contra-corrente multiplicador e/ou diminuição do fluxo para os nefrónios de ansa longa) surgiram em percentagens sobreponíveis às de outras séries publicadas <sup>(2, 8)</sup>.

O mau rendimento escolar tem obviamente uma origem multifactorial, desde o nível socio-económico (mais de metade dos casos estudados enquadravam-se nos níveis IV e V da Escala de Graffar) até às repercussões das complicações agudas e crónicas. De facto, sabe-se hoje que os AVC atingem até cerca de 17% destes doentes, muitos deles clinicamente silenciosos (mas detectáveis imagiologicamente – Ressonância Magnética Nuclear) com repercussões no rendimento intelectual nomeadamente na aritmética, vocabulário e discurso verbal.

A hipertrofia dos adenóides, como forma de compensação pela perda de tecido linfóide a nível esplénico, não constituiu problema maior na nossa população de doentes, nomeadamente quanto à inexistência de necessidade de intervenção cirúrgica.

Relativamente ao atraso no crescimento estaturponderal, constatámos que o peso se encontrava mais afectado que a altura, sendo estes atrasos mais marcados nos homozigotos SS do que nos duplos heterozigotos. Verificámos também que, nos que já tinham atingido a adolescência, a altura aproximava-se da população em geral não acontecendo o mesmo em relação ao peso, o que também está descrito na literatura <sup>(2, 8)</sup>.

Os 9 casos de seroconversão são certamente atribuíveis às transfusões (sobretudo quando ainda não se procedia ao despiste sistemático daqueles agentes), embora num caso não seja de excluir outra forma de contágio (e.g. sexual).

Os casos registados de sobrecarga de ferro, decorrentes de regime de transfusões repetidas encontravam-se agora com terapêutica quelante e aparente boa resposta (redução dos níveis de ferritina).

A mortalidade registada (1 caso – 2,2%) é comparável com a das melhores séries <sup>(5)</sup>, havendo algumas em que chega a atingir valores de cerca de 13% <sup>(5)</sup>. O caso registado deveu-se a sequestração esplénica, com apresentação clínica rapidamente fatal, tendo a criança falecido cerca de 30 minutos após a admissão hospitalar. Neste grupo etário (3 anos de idade), esta complicação constitui a segunda causa de mortalidade apenas ultrapassada pelas causas infecciosas <sup>(2, 5)</sup>.

Curiosamente não encontramos repercussão ocular (retinopatia) nos nossos doentes, embora se saiba que esta pode surgir a partir dos anos de idade <sup>(2, 8)</sup>.

De tudo quanto foi exposto podemos concluir que a Doença das Células Falciformes é uma entidade clínica que se acompanha de uma morbilidade importante, não só em termos de complicações agudas como também em termos de lesão de órgãos decorrente da sua cronicidade, enfatizando-se a necessidade e importância de uma abordagem multidisciplinar destes doentes no sentido de reduzir a morbilidade (e mortalidade), proporcionando-lhes uma melhor qualidade de vida. Esta abordagem tem necessariamente que envolver várias especialidades médicas e outras categorias profissionais na saúde – cardiologia, pneumologia, otorrinolaringologia, oftalmologia, estomatologia, neurologia, radiologia, genética, imunohemoterapia, ortopedia, enfermagem e assistência social. A coordenação de todo este processo pertence sem dúvida ao pediatra hematologista.

#### Bibliografia

1. Hathaway WE, Hay WW, Groothuis JR, Paisley JW. Current. Pediatric Diagnosis and Treatment. Lange Medical Book 1993.
2. Lanzkowsky P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. Churchill Livingstone 1995.
3. Behrman RE. Nelson Textbook of Pediatrics. W.B. Saunders Company 1992.
4. Hoppe C, Styles L, Vickinsky E. The Natural History of Sickle Cell Disease. *Cur Opin Pediatr* 1998; 10: 49-52.
5. Gill FM, Sleeper LA, Weiner SJ, Brwon AK, Bellevue R, Grover R, Pegelow CH, Vickinsky E. Clinical Events in the First Decade in a Cohort of Infants With Sickle Cell Disease. *Blood* 1995; 86: 776-83.
6. Serjeant G. Natural History and Determinants of Clinical Severity of Sickle Cell Disease. *Cur Opin Hematol* 1995; 2: 103-8.
7. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, Klug PP. Mortality in Sickle Cell Disease. Life Expectancy and Risk Factors for Early Death. *N Eng J Med* 1994; 330: 1639-44.
8. Nathan DG, Orkin SH. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. W.B. Saunders Company 199\_.