

## Anemias Hereditárias

FÁTIMA FERREIRA, FERNANDA CARVALHO, VITOR COSTA, NUNO FARINHA,  
M.ª JOÃO GIL-DA-COSTA, LUCÍLIA NORTON, ILÍDIA LIMA REIS

*Serviço de Hematologia e Oncologia – Departamento de Pediatria do Hospital S. João  
Serviço de Hematologia Clínica do Hospital S. João*

### Resumo

Os autores efectuam a revisão das anemias hereditárias da consulta de hematologia pediátrica do Hospital S. João no período compreendido entre 1982 e 1995. Dividem-nas em três grandes grupos: Hemoglobinopatias, Doenças da Membrana do glóbulo rubro e Enzimopatias. Calculam a sua frequência relativa, os parâmetros clínicos e analíticos relevantes no diagnóstico, a abordagem terapêutica e respectiva evolução.

Destacam a especificidade desta consulta em que as anemias hereditárias correspondem a 47,8% dos 205 casos de anemia observados. As hemoglobinopatias são a patologia mais frequente (51,2%), com franco predomínio dos portadores heterozigotos de  $\beta$ -talassemia (85%). No grupo das membranopatias, a esferocitose hereditária constitui 97,3% dos casos.

Fazem algumas considerações sobre anemias hereditárias e comparam os resultados obtidos com os de publicações relativas à sua prevalência no país. Salientam a importância do diagnóstico precoce dos doentes e portadores, e do aconselhamento genético do casal de risco no sentido da diminuição da incidência e da morbilidade destas patologias.

**Palavras-Chave:** Hemoglobinopatias; doenças da membrana do glóbulo rubro; enzimopatias.

### Summary

The authors did a retrospective review of the clinical notes of the children who attempted the pediatric hematology outpatient clinic of Hospital S. João from 1982 to 1995. The patients were divided in three groups: Hemoglobinopathies; Disorders of the red cell membrane and Enzymopathies.

Relevant parameters considered were: the clinical presentation, the main clinical and diagnostic criteria used for diagnosis, the treatment and the evolution.

During the study period, 205 children with anemia were observed in the pediatric hematology clinic, 98 (47,8%) of whom had hereditary anemia. The group of the hemoglobinopathies was the most predominant with 42 patients (51,2%). Disorders of red cell membrane were presented in 37 patients (45,1%) and enzymopathies in 3 (3,7%). Eighty five percent (85%) of children with hemoglobinopathies had heterozygous  $\beta$ -thalassemia and 97,3% of the patients with red cell membrane disorders had hereditary spherocytosis.

A revision of the literature was done and the relative frequency of each group compared to other series. The authors stressed the importance of the screening and genetic counselling to reduce the incidence and morbidity of these pathologies.

**Key-Words:** hemoglobinopathies; disorders of red cell membrane; enzymopathies.

### Introdução

As anemias hereditárias cobrem um largo espectro de patologias, com expressão clínica muito heterogénea, desde discretas alterações na hemoglobina e/ou índices hematimétricos até às formas graves e incompatíveis com a vida. São na grande maioria hemolíticas, com sobrevivência diminuída do glóbulo rubro por defeito intracorporal localizado quer no citoplasma da célula (Hemo-

globinopatias ou Enzimopatias) quer na membrana (Membranopatias) <sup>(1)</sup>.

As hemoglobinopatias resultam de mutações nos genes globínicos responsáveis pela síntese das cadeias alfa ou não alfa ( $\beta$ ,  $\gamma$  ou  $\delta$ ) da hemoglobina. Traduzem-se na síntese diminuída ou nula das respectivas cadeias com acumulação de cadeias complementares (talassemias), ou na síntese de cadeias globínicas anormais e conseqüente formação de variantes estruturais da hemoglobina-hemoglobina com baixa solubilidade (Hb S); hemoglobinas instáveis; hemoglobinas com alterações na afinidade pelo oxigénio; hemoglobina M e variantes estrutu-

rais com fenótipo  $\beta$ -talassémico (Hb Lepore, Hb E) e  $\alpha$ -talassémico (Hb Constant Spring) <sup>(2, 3)</sup>. Em todo o mundo, estima-se em  $240 \times 10^6$  o número de heterozigotos e um número anual de 200 000 nascimentos homozigotos, divididos equitativamente entre Doenças de células falciformes e Síndromes talassémicas <sup>(4)</sup>. Esta situação constitui um grave problema de Saúde Pública, agravado pelo facto destas doenças serem mais frequentes em países de baixo desenvolvimento sócio-económico <sup>(3, 4)</sup>.

As talassemias representam um grupo heterogéneo de anemias hipocrómicas e microcíticas cujo diagnóstico exige a exclusão de anemia ferropénica, a causa mais comum deste tipo de anemias em todo o mundo e em todas as idades <sup>(5)</sup>.

As talassemias mais frequentes e com maior interesse clínico são as alfa ( $\alpha$ ) e beta ( $\beta$ )-talassemias, geralmente de transmissão autossómica recessiva. As  $\beta$ -talassemias resultam geralmente de mutações pontuais nos genes globínicos  $\beta$  localizados no braço curto do cromossoma 11. Clinicamente variam desde anemia ligeira com pronunciada microcitose ( $\beta$ -talassemia minor ou portador heterozigoto) até às formas de anemia grave e dependentes de transfusão (fenótipo de  $\beta$ -talassemia major com homozigotia ou dupla heterozigotia). O fenótipo de  $\beta$ -talassemia intermédia cursa com anemia moderada mas não dependente de transfusões <sup>(3, 6)</sup>. As  $\alpha$ -talassemias são mais comuns entre os indivíduos de raça negra e nos chineses. A maioria decorre de deleções parciais ou totais de um ou dois dos genes  $\alpha$  (genes  $\alpha 1$  e  $\alpha 2$ ) localizados no braço curto do cromossoma 16. O fenótipo de  $\alpha$ -talassemia varia consoante o número de cadeias afectadas: ( $-\alpha/\alpha$ ) – associado a parâmetros hematológicos normais; ( $-\alpha/-\alpha$ ) ou ( $--/\alpha\alpha$ ) – associados a anemia ligeira; ( $-\alpha/--$ ) – doença de Hb H que cursa com anemia moderada e ( $--/--$ ) – Hb Barts ou hydrops fetalis que é incompatível com a vida. O diagnóstico de  $\alpha$ -talassemia é feito por biologia molecular (pesquisa de deleção dos genes  $\alpha$ ) nos casos em que há suspeita clínica e após exclusão das outras causas de microcitose e/ou hipocromia <sup>(2, 5)</sup>.

Os portadores heterozigotos das formas  $\alpha$  e  $\beta$  de talassemia são assintomáticos e não necessitam tratamento <sup>(2, 3)</sup>. Nas formas graves das talassemias, nomeadamente  $\beta$ -talassemia major, é necessária terapêutica transfusional crónica que tem como objectivo aliviar a anemia e bloquear o excesso de cadeias  $\alpha$ . O uso regular de sangue leva à deposição exagerada de ferro no organismo com acumulação nos órgãos parenquimatosos, nomeadamente ao nível do coração e gónadas. Aliás a doença cardíaca é a principal causa de morte. A remoção do excesso de ferro só é possível pelo uso diário de desferrioxamina por via endovenosa ou subcutânea, o que condiciona muito a qualidade de vida destes doentes <sup>(3)</sup>.

A profilaxia das formas graves de hemoglobinopatias com identificação dos casais de risco e diagnóstico pré-natal precoce nos descendentes é o principal aspecto da luta contra as anemias hereditárias. O diagnóstico pré-natal é realizável desde os anos 70, quer através da amniocentese a partir das 17 semanas de gestação, quer por biópsia das vilosidades coriônicas entre as 8-12 semanas de gravidez <sup>(4, 7, 8)</sup>.

As doenças da membrana caracterizam-se por alterações no equilíbrio da complexa estrutura proteica da membrana. A esferocitose hereditária (EH) é a anemia hemolítica hereditária mais frequente na raça caucasiana, sendo definida classicamente como anemia esferocítica, com fragilidade osmótica aumentada e transmissão autossómica dominante. Caracteriza-se por uma deficiência, isolada ou não, da proteína espectrina. Pode existir concomitantemente uma deficiência da proteína ankirina, da proteína banda 3 ou da proteína 4.2 (mais rara). As manifestações da doença são, na maior parte dos casos, abolidas pela esplenectomia <sup>(9)</sup>.

As principais enzimopatias eritrocitárias envolvem o shunt da hexose-monofosfato (por exemplo, deficiência de glicose 6 fosfato desidrogenase); a via glicolítica ou de Embden-Meyerhof (por exemplo, deficiência de piruvato kinase e de glicose-fosfato isomerase) e o metabolismo dos nucleotídeos do glóbulo rubro (por exemplo, deficiência de pirimidina -5-nucleotídase) <sup>(10)</sup>. A deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) foi a primeira enzimopatia a ser identificada e é a mais espalhada, afectando cerca de 400 milhões de indivíduos em todo o mundo com prevalência mais elevada nos países mediterrânicos, África e China <sup>(1)</sup>. Os quatro exemplos supracitados constituem, por aquela ordem, as deficiências enzimáticas clinicamente mais importantes e mais frequentes. Todas apresentam pouca especificidade clínica; daí a necessidade da medição das enzimas directamente *in vitro*, fora das crises hemolíticas, para se estabelecer o diagnóstico. As enzimopatias, nomeadamente a deficiência de G6PD, constitui um grupo de alterações hereditárias nas quais a actividade enzimática está marcadamente diminuída. Tem uma transmissão ligada ao cromossoma X sendo o indivíduo atingido normalmente do sexo masculino e as mulheres são, na sua grande maioria, portadoras do gene doente. Não existe terapêutica específica para as enzimopatias. No caso da deficiência de G6PD, as crises são evitadas tratando precocemente as infecções; suspendendo medicações associadas a hemólise oxidativa (ex.: sulfamidas e antimaláricos) ou certos alimentos (ex.: favas) <sup>(10)</sup>.

Em Portugal, o estudo mais abrangente sobre prevalência de anemias hereditárias foi realizado nos centros de inspecção militar de Porto, Coimbra e Setúbal, englobando 15 208 jovens recrutas. Os resultados evidencia-

ram uma baixa frequência relativa de  $\beta$ -talassemia (0,45%) e de portadores do gene da hemoglobina S (0,32%) assim como da deficiência de G6PD (0,51%), com distribuição geográfica heterogênea <sup>(11)</sup>. Não existem dados sobre a prevalência da  $\alpha$ -talassemia e da EH em Portugal.

Este trabalho tem como principal objectivo avaliar a frequência relativa das anemias hereditárias ao nível da consulta de hematologia pediátrica do Hospital São João e determinar as suas principais características diagnósticas e terapêuticas.

### Doentes e Métodos

Neste estudo foram analisados retrospectivamente os processos clínicos das 205 crianças com anemia da consulta de hematologia pediátrica do Hospital São João, entre Janeiro de 1982 e Dezembro de 1995.

Seleccionaram-se as crianças com quadro de anemia hemolítica e/ou hemólise crónica compensada e teste de antiglobulina directa negativo. Estudaram-se os seguintes parâmetros: distribuição por sexos; sintomatologia; história familiar; hemoglobina e índices hematimétricos; tratamento; evolução e prognóstico. Os valores analíticos foram os obtidos na altura do diagnóstico, antes do início de qualquer tratamento específico e aceites tal como constavam dos processos clínicos.

### Resultados

#### População analisada (Quadro I):

QUADRO I  
Consulta de Hematologia Pediátrica do Hosp. São João

Total de crianças com anemia = 205 1982 - 1995	
<b>Hemoglobinopatias</b>	<b>42 (20,4%)</b>
$\beta$ -Talassemia	36
major	2
minor	34
$\alpha$ -Talassemia minor	4
Talassodrepanocitose	1
Hemoglobina de Köln	1
<b>Membranopatias</b>	<b>37 (18,1%)</b>
Esferocitose	36
Eliptocitose	1
<b>Enzimopatias</b>	<b>3 (1,5%)</b>
Déficit de G6PD	3
<b>Em estudo</b>	<b>16</b>

No período considerado, foram observadas 205 crianças com anemia, na consulta de hematologia pediátrica do Hospital São João, das quais 98 (47,8%) com anemia hereditária. Destas, 82 têm diagnóstico confirmado mas 16 ainda permanecem em estudo.

Para mais fácil abordagem, os autores dividiram as anemias hereditárias diagnosticadas em 3 grandes grupos nosológicos: I – Hemoglobinopatias [42 (51,2%)]; II – Membranopatias [37 (45,1%)]; III – Enzimopatias [3 (3,7%)].

Dentro das hemoglobinopatias, consideraram as talassemias ( $\alpha$  e  $\beta$ ) e as outras duas alterações das cadeias globínicas encontradas – Talassodrepanocitose e Hb de Köln.

Cada grupo atrás definido será analisado separadamente.

#### I – HEMOGLOBINOPATIAS (n=42)

Do total de crianças diagnosticadas, 40 (96,3%) eram portadoras de talassemia: 34 (85%) com  $\beta$ -talassemia minor; 2 (5%) com  $\beta$ -talassemia major e 4 (10%) com o diagnóstico provável de  $\alpha$ -talassemia minor.

Encontraram também uma criança com Hb de Köln e outra com talassodrepanocitose (heterozigota para a Hb e com  $\beta$ -talassemia minor).

##### I.1 – Talassemias

###### I.1-a) *$\beta$ -talassemia minor*

#### Critérios de diagnóstico de $\beta$ -talassemia:

Os critérios de diagnóstico utilizados foram os seguintes: microcitose e/ou hipocromia persistentes após exclusão de sideropenia; padrão normal da electroforese das hemoglobinas; doseamentos de Hb A2 > 3% por microcromatografia de coluna e de Hb F < 2% pelo método de desnaturação alcalina de Betke.

Das 34 crianças diagnosticadas, 20 eram do sexo feminino (relação masculino/feminino = 0,7). Todas estavam assintomáticas na altura do diagnóstico. Dos parâmetros hematológicos estudados (Hb; GR; MCV; MCH; Reticulócitos; Hb A2; Hb F) destacam a microcitose e hipocromia acentuadas com eritrocitose e doseamento de Hb A2 aumentado (Quadro II). Todas permanecem assintomáticas, em «follow-up» anual na consulta de hematologia pediátrica.

###### I.1-b) *$\beta$ -talassemia major*

Frequentam a consulta de hematologia pediátrica 2 irmãos, um rapaz de 17 anos e uma rapariga de 11 anos,

com história de anemia grave (média de Hb 5,5 g/dl) e dependentes de transfusões desde o nascimento. Os pais são consanguíneos, ambos portadores de  $\beta$ -talassemia minor.

**QUADRO II**  
 **$\beta$  TALASSEMIA MINOR – Índices hematológicos**

	Hb (g/dl)	GR (x10 <sup>9</sup> )	MCV (fl)	MCH (pg)	Reticu- lócitos (%)	Hb A2	Hb F
Média	10,6	5,5	61,7	19,5	2,0	4,6	1,7
Mediana	10,8	5,5	61,7	19,2	1,9	4,5	1,4
Desvio padrão	0,7	4,7	3,7	1,7	1,0	0,8	1,4

Hb – hemoglobina  
GR – glóbulo rubro  
MCV – volume corpuscular médio  
MCH – hemoglobina corpuscular média

O diagnóstico de  $\beta$ -talassemia major foi confirmado por estudo molecular.

Fazem regime «hipertransfusional» de forma a manter a hemoglobina basal nos 10 g/dl e, desde os 3 anos de idade, tratamento quelante do ferro com desferrioxamina em perfusão subcutânea. Estão ambos clinicamente bem e sem sinais ou sintomas de doença cardíaca.

#### I.1-c) $\alpha$ -talassemia minor

Este diagnóstico foi efectuado em 4 crianças do sexo masculino, assintomáticas, com idade média de 5,5 anos. O estudo hematológico demonstrou anemia discreta (valor médio de hemoglobina = 10,9 g/dl), microcitose (MCV médio = 71,2 fl) e hipocromia (MCH médio = 20,4) moderadas, doseamento de Hb A2 normal e de Hb F < 2%. A confirmação do diagnóstico clínico aguarda resultados do estudo molecular.

#### I.1-d) *Hb Köln (Hb instável)*

Criança com 9 anos de idade, anemia normocítica e normocrômica (média de hemoglobina - 9 g/dl) e quadro clínico sugestivo de hemólise crónica. A identificação da alteração estrutural foi efectuada por sequenciação dos aminoácidos das cadeias  $\beta$ -globínicas da hemoglobina, no laboratório de hematologia molecular do Centro Hospitalar de Coimbra.

#### I.1-e) *Talassodrepanocitose*

Criança de 5 anos com anemia microcítica e hipocrômica (média de hemoglobina – 10 g/dl). O doseamento

de Hb A2 foi igual a 4% e a electroforese da hemoglobina mostrou um padrão AS (Talassodrepanocitose).

## II – MEMBRANOPATIAS (n=37)

Diagnosticou-se eliptocitose hereditária em apenas uma criança, e nas restantes 36 (97,3%) esferocitose hereditária (EH).

### II.1 – Esferocitose hereditária

Neste grupo de crianças, 21 eram do sexo feminino (relação masculino/feminino = 0,7). A história familiar de EH foi confirmada em 26 casos (72,2%), existindo mais de um familiar com doença em 69,2% destas crianças. Na generalidade das situações, a gravidade da doença manteve-se dentro da mesma família. Tal não se observou em 2 crianças: uma delas foi dependente de transfusões de glóbulos rubros até à esplenectomia aos 5 anos de idade; a outra, com 3 anos, continua com transfusões regulares de glóbulos rubros.

O quadro clínico inicial, com a tríade clássica: anemia, esplenomegalia e icterícia das escleróticas, surgiu em 7 crianças (19,4%). Anemia sem esplenomegalia observou-se em 6 casos (16,7%) e icterícia com hiperbilirrubinemia indirecta sem anemia em 9 doentes (25%). A litíase biliar foi forma de apresentação numa criança de 4 anos.

Oito crianças necessitaram, ocasionalmente, de transfusões de glóbulos rubros (no período neonatal e/ou durante intercorrências infecciosas).

Analicamente, o valor médio da hemoglobina foi 10,2 g/dl e a mediana de 10,6 g/dl com MCV e MCH normais; concentração da hemoglobina corpuscular média aumentada (MCHC médio = 35,4 g/dl) e reticulocitose acentuada (valor médio de 8,5%). Foram observados esferócitos circulantes em 58,3% dos doentes e a curva de fragilidade osmótica com incubação de 24 horas foi positiva em todas as crianças. A esplenectomia foi efectuada em 55% dos casos, sendo a idade média das crianças na altura da cirurgia de 7,5 anos.

Verificou-se, conforme o esperado, uma normalização dos valores de hemoglobina após a esplenectomia, mantendo-se a anormalidade dos restantes parâmetros: MCHC e curva de fragilidade osmótica; os esfregaços sanguíneos também revelaram aumento do número de esferócitos circulantes e poiquilocitose.

## III – ENZIMOPATIAS (n=3)

No período de tempo considerado, apenas foram observados 3 irmãos, de raça negra, com deficiência de G6PD cujo estudo molecular revelou tratar-se da va-

riante africana (A-). O mais velho foi diagnosticado após um episódio hemolítico desencadeado por ingestão de favas (favismo).

### Comentários e Conclusões

A constatação de anemia não traduz um diagnóstico, é apenas um sinal clínico e/ou um dado analítico. As anemias hereditárias representam 47,8% das crianças observadas nesta consulta o que é um bom índice da sua especificidade.

Entre 1982 e 1995, das 205 crianças observadas 42 (20,4%) tinham uma hemoglobinopatia, 37 (18,1%) uma membranopatia e 3 (1,5%) uma enzimopatia.

Apesar da exiguidade da população estudada, comparando os nossos resultados com os da consulta de hematologia pediátrica do Hospital D. Estefânia <sup>(7)</sup> observa-se que o grupo das hemoglobinopatias é, sem dúvida, o mais frequente em ambas as consultas. Neste grupo, encontrou-se como esperado, um predomínio quase absoluto de portadores de  $\beta$ -talassemia (Quadro I), o que pode ser explicado pela alta prevalência deste gene na população portuguesa (0,5% aproximadamente) <sup>(11)</sup>.

Quanto às doenças de membrana observou-se predomínio absoluto da EH com frequência relativamente alta neste estudo (Quadro I), o que está de acordo com os dados da literatura relativos à sua incidência nos indivíduos de etnia branca (1 em 5000, aproximadamente) <sup>(1,9)</sup>. Relativamente à população portuguesa não se conhecem dados sobre a sua prevalência.

No grupo das enzimopatias, nomeadamente a G6PD, não diagnosticamos qualquer caso com ascendentes oriundos do norte do País. Salvaguardando, mais uma vez, a escassez dos nossos números e a dificuldade de diagnóstico deste grupo de patologias, os nossos resultados estão de acordo com os estudos da prevalência do gene da G6PD no norte de Portugal (0%) <sup>(11)</sup>.

O aspecto fundamental na orientação destas doenças, nomeadamente nas formas graves de hemoglobinopatias, é a sua prevenção através de um «screening» dos hetero-

zigotos e diagnóstico pré-natal precoce nos casais de risco. O diagnóstico pós-natal correcto é essencial para identificação destes casais portadores do gene patogénico e implementação de medidas de aconselhamento genético. Nos casos de EH, o diagnóstico pós-natal precoce é importante uma vez que a esplenectomia atempada evita o aparecimento de litiase vesicular e acaba com as manifestações clínicas da doença <sup>(4, 7, 8, 9)</sup>.

### BIBLIOGRAFIA

1. Franklin Bunn H. Hereditary anemias. Current issues 1989, vol. II n.º 2, Cilag AG Research.
2. Higgs DR.  $\alpha$ -Thalassaemia. *Baillières Clin Haematol* 1993 Mar; 6 (1): 117-50.
3. Thein SL.  $\beta$ -Thalassaemia. *Baillières Clin Haematol* 1993 Mar; 6 (1): 151-75.
4. Cao A, Rosatelli MC. Screening and prenatal diagnosis of the haemoglobinopathies. *Baillières Clin Haematol* 1993 Mar; 6 (1): 263-86.
5. England JM, Fraser P. Discrimination between iron deficiency and heterozygous - thalassaemia syndromes in the differential diagnosis of microcytosis. *Lancet* 1979; 1: 145.
6. GP Tamagnini, P Gonçalves, MLS Ribeiro, J Kaeda, F Kutlar, E Bay Sal et al. Beta-thalassaemia mutations in the Portuguese; High frequencies of two alleles in restricted populations. *Hemoglobin* 1993; 17 (1): 31-40.
7. Lamy S, Braga L, Pacheco P, Farinha J, Gomes Costa G, Cordeiro Ferreira N. Profilaxia das doenças hereditárias do eritrócito. In Monografia Beecham, editors. *Prevenção em Pediatria* 1994, 1: 73-80.
8. Martins MC. Rastreio neonatal de hemoglobinopatias numa população residente em Portugal. *Acta Med Portug* 1996, 9: 135-39.
9. Dhermy D. Membrane érythrocytaire. Anémies hemolytiques par anomalies de la membrane. In: Schaison G, Baruchel A, Leblanc T, editrs. *Hématologie de l'enfant. Médecine-Sciences: Flammarion*, 1995: 147-58.
10. Rosa R. Hemolytic anemias due to enzymopathies. *Rev Prat* 1993 Jun 1, 43 (11): 1397-402.
11. Martins MC, Olim G, Melo J, Magalhães HA, Rodrigues MO. Hereditary anaemias in Portugal: epidemiology, public health significance, and control. *J Med Genet* 1993, 30: 235-39.

*Correspondência:* Dra. Fernanda Carvalho  
Rua António Enes, 176 - 1.º Dto.  
4200 Porto