

## MESA REDONDA: HEMOGLOBINOPATÍAS

### Anemia de células falciformes\*

J. BRAY PINHEIRO

#### INTRODUÇÃO

A anemia de células falciformes (ACF) foi descrita pela primeira vez em 1910 por James Herrick (1) mas sómente em 1914 Pauling (2) demonstrou que o fenómeno da falciformação era provocado pela existência duma hemoglobina anormal e em 1957 Ingram (3) verificou que a substituição do ácido glutâmico pela valina na posição 6 das cadeias  $\beta$  da hemoglobina constitui o defeito básico da hemoglobina S provocando todas as alterações fisiopatológicas e manifestações clínicas da doença. Actualmente sabe-se que a fisiopatologia da ACF parece estar directamente relacionada com o comportamento químico da molécula da hemoglobina S, com os seus efeitos na membrana do eritrócito e a resultante alteração da reologia sanguínea (4).

Descremem-se quatro genotipos principais de anemia de células falciformes: a forma homocigótica (SS), a heterocigotia SC e as talasso-drepanocitoses ( $S\beta^+$  e  $S\beta^0$ ).

#### QUADRO CLÍNICO

Clinicamente a doença caracteriza-se por uma situação de anemia hemolítica

crónica em que se sobrepõem as chamadas crises drepanocíticas e a tendência para infecções graves sobretudo durante os primeiros anos de vida e mais tardiamente pelo estabelecimento de lesões orgânicas crónicas.

No decurso dos primeiros meses de vida a sintomatologia embora inespecífica, pode ser sugestiva. Para além dos sinais de anemia hemolítica constituem sinais de alerta a existência de cólicas abdominais, o défice estaturó-ponderal, o aparecimento de esplenomegália ou de infecções graves como sepsis, meningite ou pneumonia. Alguns casos de morte súbita no lactente serão devidos a complicações fatais da ACF (5).

As crises drepanocíticas podem ser de quatro tipos: crises hemolíticas, crises aplásticas e mais frequentemente as crises vaso-oclusivas e as crises de sequestração esplénica. Existe grande variação na expressão clínica da doença o que poderá estar relacionado com o haplotipo do doente e suas correlações com a taxa de hemoglobina F e a percentagem de células falciformes irreversíveis (5).

As crises vaso-oclusivas resultantes da isquémia tecidual são extremamente dolorosas e de instalação aguda, sendo a

*Instituto Português de Oncologia de Francisco Gentil. Lisboa.*

\* *IV Reunión de las Sociedades de Pediatría de Portugal, Galicia, Asturias, Cantabria, Castilla y León. Salamanca 10-11 noviembre, 1989.*

sua etiologia desconhecida em grande parte das vezes, mas podendo ser desencadeada pela febre, infecção, acidose, desidratação ou frio. São mais frequentes as crises dolorosas ósseas podendo o síndrome mão-pé ser a primeira manifestação da doença no lactente. As crises vaso-oclusivas abdominais, provavelmente devidas a oclusão dos vasos mesentéricos ou a lesão vertebral com compressão das raízes nervosas põem com frequência problemas de diagnóstico diferencial com situações da abdomen agudo. A ausência de sinais de reação peritoneal e a presença de ruídos hidro-aéreos são sugestivos da crise drepanocítica. Ao nível do sistema nervoso central as crises podem manifestar-se por sintomatologia transitória ou deixarem sequelas permanentes podendo surgir novos episódios nos três anos seguintes ao primeiro acidente em cerca de 70 % dos doentes (7). As manifestações clínicas mais frequentes são a hemiplegia, convulsões, coma, afasia e alterações da visão. Outras manifestações vaso-oclusivas conhecidas podem ocorrer ao nível dos pulmões baço, fígado e pênis. Nos pulmões a situação conhecida como síndrome respiratório agudo obriga ao diagnóstico diferencial entre enfarte pulmonar e pneumonia. A própria infecção pulmonar ocasionando hipóxia pode levar à vaso-oclusão, determinando o enfarte pulmonar.

As crises de sequestração esplênica ocorrem geralmente entre os seis meses e os cinco anos com maior frequência até aos dois anos de idade e constituem uma importante causa de morbidade e mortalidade. Frequentemente precedidas por uma história de infecção viral, caracterizam-se por grande rapidez da instalação e evolução do quadro clínico com palidez intensa, esplenomegália volumosa, taquipneia, taquicardia, podendo ocasionar insuficiência cardíaca e choque.

A infecção constitui a causa mais frequente de morte nas crianças com drepanocitose. Como factores predisponentes apontam-se o hipoesplenismo funcional, alterações da fagocitose e alterações da imunidade humoral. O aparecimento dum esplenomegália durante os primeiros seis meses de vida constitui por si só um factor de risco importante provocando a necessidade da implementação imediata de medidas profilácticas adequadas (8). Além das infecções a pneumococo, ocasionando sepsis, meningite ou pneumonia, o *Hemophilus influenzae*, as salmonelas, o estafilococo e a *E. Coli* podem originar quadros infecciosos de rápida progressão e potencialmente fatais.

Ao longo dos anos podem desenvolver-se lesões orgânicas crónicas. Ao nível do esqueleto a expansão do espaço medular e os enfartes repetidos originam o espessamento da calote craniana, deformação do maxilar inferior, alterações das vertebrae, podendo ainda surgir a necrose aséptica da cabeça do fémur. As funções cardíaca, respiratória e hepática destes doentes devem ser vigiadas. Os exames ecográficos podem detectar a existência de litíase hilar. A nível renal estão referidas a hipostenúria, poliúria e enurese, podendo surgir síndrome nefrítica ou nefrótica. Nos globos oculares podem surgir alterações vasculares benignas, retinopatia ou glaucoma. As úlceras da perna podem surgir a partir da adolescência.

#### DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico laboratorial da anemia de células falciformes é geralmente fácil e deve incluir para além dum hemograma completo, um teste de falciformação e uma electroforese das hemoglobinas em acetato de celulose (pH - 8,4) em gel de agar e a quantificação das hemoglobinas. No recém-nascido a elevada quantidade

de hemoglobina F presente pode tornar difícil a detecção de pequenas quantidades de hemoglobina S sendo utilizadas diversas técnicas como a electroforese em acetato de celulose (pH - 8,2), a electroforeses em gel de agar em pH ácido, a isolectrolocalização e a cromatografia em microcoluna. O estudo dos familiares pode ser útil. O diagnóstico neo-natal é muito importante para a detecção precoce da doença mas só terá valor se for seguido do acompanhamento adequado da criança por uma equipa multidisciplinar experiente e organizada.

#### TERAPÊUTICA

Apesar dos progressos conseguidos nas últimas décadas no que diz respeito ao conhecimento da fisiopatologia da ACF ainda não existe actualmente uma terapêutica eficaz e utilizável que actuando directamente contrarie a falciformação e evite as suas consequências.

Para além duma acção de prevenção através do aconselhamento e educação dos

familiares, na promoção de boas condições de alimentação e de higiene e da profilaxia das infecções pneumocócicas (penicilina, vacinação), o tratamento de suporte dos doentes durante as intercorrências da doença continua a basear-se na hidratação, no uso de analgésicos, na adequada administração de transfusões e na rápida detecção e tratamento das infecções.

As tentativas de utilização de substâncias que contrariem a falciformação —ureia, cianato— não têm obtido êxito até ao momento (9, 10). Mais recentemente o uso de cetiedil tem merecido algum interesse (11).

Por sua vez a utilização da 5-azacitidina e da hidroxiureia no sentido de estimular a produção de hemoglobina F apresenta o inconveniente da sua toxicidade (12, 13).

O transplante de medula óssea pode constituir uma alternativa no tratamento destes doentes mas a grande variação da expressão clínica da ACF torna o seu uso controverso (14, 15).

#### BIBLIOGRAFIA

- HERRICK, J. B.: *Peculiar elongated and sickle-shaped red corpuscles in a case of sever anemia*. Arch. Intern. Med., 1910; 6: 517.
- PAULING, L.; ITANO, H. A.: *Sickle cell anemia, a molecular disease*. Science, 1949; 110: 543.
- INGRAM, V. M.: *A specific chemical difference between the globins of normal human and sickle cell anemia hemoglobin*. Nature, 1956; 178: 792.
- ALAVI, J. V.: *Sickle cell anemia*. Med. Clin. N. Amer. 1984; 68: 545.
- THOMAS, A. N.; PATTISON, C., *et al.*: *Causes of death in sickle cell disease in Jamaica*. Br. J. Med., 1982; 285: 633.
- NAGEL, R. L. *et. al.*: *Hematologically and genetically distinct forms of sickle cell anemia in Africa*. N. Engl. J. Med., 1985; 312: 880.
- POWARS, D.: *The natural history of stroke in sickle cell disease*. Am. J. Med., 1978; 65: 461.
- ROGERS, D. W.; VAIDYA, S.; *et. al.*: *Early splenomegaly in homozygous sickle-cell disease: An indicator of susceptibility to infection*. Lancet., 1978; 2: 963.
- NALBANDIAN, R. M.: *Urea for sickle-cell crises*. N. Engl. J. Med., 1971; 284: 1.381.
- GILLETTE, P. N.; LU, Y. *et. al.*: *The pharmacology of cyanate with a summary of its initial usage in sickle cell disease*. Prog. Hematol., 1973; 8: 181.
- BENJAMÍN, L. J.; BERKOWITZ, L. R.; *et. al.*: *A collaborative double-blind randomized study of cetiedil citrate in sickle cell crises*. Blood, 1986; 67: 1.442.

12. HUMPHRIES, R. K. *et. al.*: *5-Azacytidine acts directly on both erythroid precursors and progenitors to increase production of fetal hemoglobin.* J. Clin. Invest., 1985; 75: 547.
13. PLATT, O. S.; ORKIN, S. H.; *et al.*: *Hydroxyurea enhances hemoglobin production in sickle cell anemia.* J. Clin. Invest., 1984; 74: 652.
14. VERMYLEN, C.; NINANE, J.; *et. al.*: *Bone marrow transplantantion in five children with sickle cell anaemia.* Lancet, 1988; 1: 1.427.
15. WEATHERALL, D. I.: *Bone-marrow transplantation for sickle-cell anaemia.* Lancet, 1988; 2: 328.