

# **ANEMIA DISERITROPOIÉTICA CONGÊNITA TIPO II: RELATO DE CASO**

## **CONGENITAL DYSERYTHROPOIETIC ANEMIA TYPE II: CASE REPORT**

Autores: Gilvandra de Fátima Oliveira de Azevedo<sup>1</sup>; Luís Fábio Barbosa Botelho<sup>2</sup>

1: Estudante de graduação em Medicina da Universidade Federal da Paraíba;

2: Hematologista do Hospital Universitário Lauro Wanderley e professor da Universidade Federal da Paraíba.

### **RESUMO**

As anemias diseritropoiéticas congênicas são um grupo de anemias raras, que se caracterizam pela formação insuficiente de hemácias para as necessidades orgânicas. Os eritroblastos exibem características displásicas típicas, como multinuclearidade, eritropoiese ineficaz e hemossiderose secundária. Clinicamente, pode-se apresentar com icterícia intermitente ou hemoglobinúria. Hepatoesplenomegalia são variáveis, pode haver colelitíase como conseqüência de hiperbilirrubinemia crônica. A tipo II ou HEMPAS (hereditary erythroblastic multinuclearity) é autossômica recessiva, cursa com hepatoesplenomegalia, anemia em grau variável, VGM normal ou aumentado, mielograma demonstrando hiper celularidade e eritroblastos com mais de um núcleo de aparência normal. Não é comum a associação dessa anemia com outras patologias hematológicas linfoproliferativas. O tratamento da anemia vai depender do nível de hemoglobina e dos sintomas associados. Este artigo tem como objetivo relatar o caso de uma paciente jovem diagnosticada com anemia diseritropoiética congênita tipo II, com a descoberta de Doença de Hodgkin em um momento posterior.

Palavras-chaves: anemia diseritropoiética congênita, eritropoiese ineficaz, multinuclearidade, linfoma Hodgkin

## **ABSTRACT**

Congenital dyserythropoietic anemias are a group of rare anemias, which are characterized by insufficient formation of red blood cells to the organic needs. Erythroblasts exhibit typical dysplastic features like multinuclearity, ineffective erythropoiesis and secondary hemosiderosis. Clinically, it may present with intermittent jaundice or hemoglobinuria. Hepatosplenomegaly are variable, there may be cholelithiasis as a consequence of chronic hyperbilirubinemia. Type II or HEMPAS (hereditary erythroblastic multinuclearity) is an autosomal recessive courses with hepatosplenomegaly, anemia in varying degrees, normal or increased VGM, myelogram demonstrating hypercellularity and erythroblasts with more than one core of normal appearance. It is not common the association of anemia with other lymphoproliferative hematologic diseases. Treatment for anemia will depend on the level of hemoglobin and associated symptoms. This article aims to report the case of a young patient diagnosed with congenital dyserythropoietic anemia type II with Hodgkin's disease discovery at a later time.

**Key words:** congenital dyserythropoietic anemia, ineffective erythropoiesis, multinuclearity, Hodgkin lymphoma

## 1- INTRODUÇÃO

As anemias congênitas diseritropoiéticas (CDAs, do inglês congenital dyserythropoietic anemias) são um grupo heterogêneo de desordens genéticas da produção de glóbulos vermelhos caracterizadas pela eritropoiese ineficaz [1], como mecanismo predominante de anemia [2] e por precursores eritróides morfológicamente anormais na medula óssea. A morfologia das células hematopoiéticas não-eritróides geralmente é normal [3].

As CDAs são doenças hematológicas muito raras, com poucos casos relatados na literatura, sem dados precisos e concordantes de epidemiologia, sendo citados alguns relatos em famílias, principalmente, da Europa e países do Mediterrâneo.

Três tipos principais de CDA foram determinados com base em achados morfológicos e variações genéticas, e são designados como CDA tipos I, II e III (Wickramasinghe & Wood, 2005) [1]. A CDA II é a forma mais comum, enquanto a CDA III é rara e a única autossômica dominante [4].

A CDA I caracteriza-se por herança autossômica recessiva, esplenomegalia, megaloblastose medular e pontes internucleares de cromatina. Teste de hemólise ácida negativo, com eritropoiese ineficaz e sobrecarga de ferro [5]. CDA II, o tipo mais comum, é autossômica recessiva e tipicamente mostra diseritropoiese marcada caracterizada por normoblastos binucleadas e multinucleadas com hiperplasia eritróide. A maioria dos pacientes com CDA II mostram variável grau de anemia (leve a anemia hemolítica – exigindo transfusão), geralmente tem fadiga, icterícia, e pode ter hepatoesplenomegalia [3]. O início é por vezes, bastante tarde, mas a condição é normalmente diagnosticada em pacientes jovens [6].

Esse relato trata-se de uma paciente jovem com diagnóstico de anemia diseritropoiética acompanhada no Ambulatório de Hematologia do Hospital Universitário Lauro Wanderley/UFPB, que descobriu um Linfoma de Hodgkin, patologia hematológica com pouca associação com a anemia relatada.

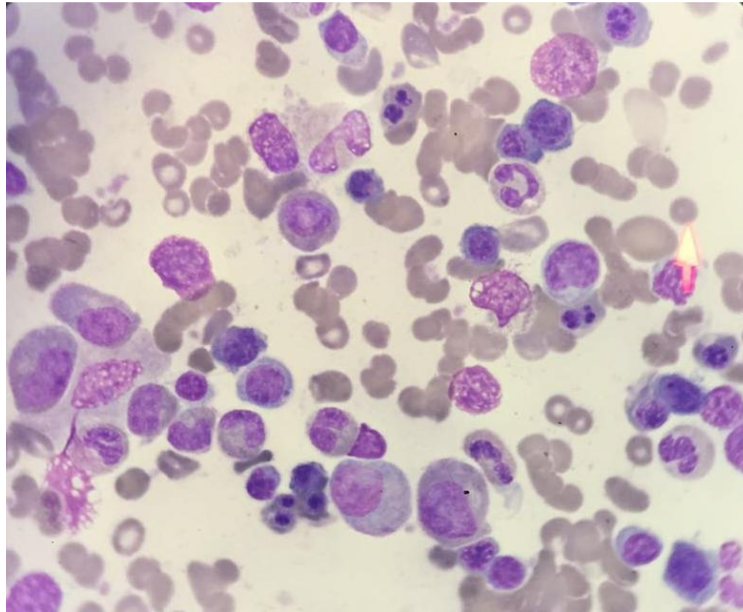
## 2- RELATO DO CASO

Paciente, 25 anos, feminina, solteira, do lar, natural e residente em Dona Inês-PB, encaminhada ao serviço de Hematologia do HULW com história de anemia hemolítica auto-imune. Na primeira consulta, relatou ter descoberto anemia três meses antes, com períodos de escurecimento urinário, astenia, tontura e náuseas. Negava uso de hemotransfusões ou substâncias mielotóxicas. Referia ter perdido peso, mas já em recuperação. Paciente chegou em uso de Prednisona 1mg/Kg/dia e ácido fólico. No exame físico inicial, apresentava descoloramento de mucosas ++/4+, sem outros achados. Exames iniciais revelaram uma Hb = 8,7g/dl com VCM = 89fl, leucometria e plaquetometria normais. DHL = 656UI/dl, ferritina = 1.568Nng/dl e reticulócitos = 1,5%, com teste de Coombs Direto negativo.

Foi mantida em corticoterapia sem melhora significativa nos níveis de hemoglobina. Durante quatro meses foi tentado desmame e paciente apresentava piora progressiva da anemia, inclusive necessitando de hemotransfusão, mas sem piora do DHL ou reticulócitos. Sempre mantinha ferritina elevada. Após nove meses de segmento, começou a apresentar febre diária, com sudorese e calafrios, e perda de peso. Eletroforese de Hemoglobina, Teste de fragilidade Osmótica e Pesquisa de Clone HPN foram negativos.

Internada para avaliação e realizado mielograma com resultado mostrando hiperplasticidade da medula óssea às custas da série vermelha, com grande quantidade de eritroblastos multinucleados, sem células neoplásicas ou parasitas, caracterizando uma anemia diseritropoiética congênita tipo II. (Figura 1)

Figura 1 – Mielograma: Medula óssea hipercelular com eritroblastos multinucleados



Fonte: imagem cedida pelo Laboratório de Hematologia - HULW (2016)

Logo em seguida a paciente também recebeu o diagnóstico de Doença de Hodgkin clássica através de biópsia de adenomegalia supraclavicular. A mesma foi encaminhada para tratamento em serviço especializado.

### 3- DISCUSSÃO

Anemia congênita diseritropoiética tipo II (CDA II), também conhecida como multinuclearidade eritroblástica hereditária com o teste soro acidificado positivo (HEMPAS) é o membro mais frequente da família das raras anemias diseritropoiéticas congênicas composto por três entidades: CDA I é caracterizado por mudanças megaloblásticas, eritropoiese ineficaz e anormalidades nucleares de eritroblastos em microscopia eletrônica [7]. A presença de eritropoiese ineficaz seria indicada por uma baixa contagem de reticulócitos absoluta para grau de anemia apesar da hiperplasia eritróide na medula [5]. Os níveis de hemoglobina são variáveis, com níveis médios de hemoglobina entre 8-11 mg/dl. Muitos pacientes mostram uma resposta à terapia com interferon-alfa com o aumento dos níveis de hemoglobina no sangue e diminuição da sobrecarga de ferro [7].

A maioria dos pacientes acometidos por CDA II tem anemia leve, icterícia, esplenomegalia, cálculos biliares e dermatopatia resultante da sobrecarga de ferro; alguns pacientes podem ter anemia grave e um prognóstico pobre devido a uma sobrecarga de ferro. Anormalidades da morfologia incluem anisopoiquilocitos, aumento de eritroblastos binucleadas e multinucleadas [8].

A classificação das anemias congênitas diseritropoiéticas foi feita a partir de alterações características de citologia de medula óssea. Amostras de medula óssea mostram hiperplasia distinta devido à hiperplasia eritróide. Na CDA II, 10 a 45 por cento (média de 20%) de todos os eritroblastos são bi e multinucleadas [7]. O diagnóstico de CDA II é tipicamente derivado do mielograma mostrando as alterações características de eritroblastos descritas acima.

O aumento de hemólise de eritrócitos sob condições de soro acidificado é usado para verificar o diagnóstico em laboratórios especializados [7]. A microscopia eletrônica mostra uma membrana dupla, que é particularmente visível nos eritroblastos. A análise do Teste de Western-blot oferece mais uma confirmação de diagnóstico, mostrando que existem proteínas características do retículo endoplasmático na superfície das células vermelhas do sangue. A meia-vida dos eritrócitos de pacientes com CDA II é reduzida. A hemólise que pode ser encontrada nestes indivíduos é devido à aglomeração da banda 3 que se ligam a auto-anticorpos. Os glóbulos vermelhos revestidos desta forma são removidos pela circulação durante o seu trânsito através do baço [6].

A paciente do caso realizou o mielograma, que constatou hiperplasia eritróide com evidência de eritroblastos multinucleados.

A anemia é muitas vezes leve e não requer nenhuma intervenção. Casos mais graves e refratários necessitarão de transfusões sanguíneas e, por vezes, esplenectomia. A principal utilidade dessa cirurgia é revogação das necessidades transfusionais em casos mais graves e aumento da concentração de hemoglobina. Em particular, a terapia com ferro é quase sempre contraindicada devido à forte predisposição dos pacientes desenvolverem sobrecarga de ferro. Por esta mesma razão, transfusões de sangue devem ser minimizadas. Os pacientes devem ser rotineiramente monitorizados com verificação regular dos valores de ferritina. O uso de deferoxamina na CDA é feito com sucesso para reduzir a carga de ferro [9]. O tratamento definitivo seria com o transplante de medula óssea.

A anemia é uma complicação frequente em pacientes com doenças malignas hematológicas e é causada por uma variedade de mecanismos. No entanto, a literatura é escassa em relação a associação de anemia diseritropoiética e outras patologias hematológicas, não tendo subsídios para correlacionar esse tipo de anemia com linfoma de Hodgkin. Há poucos casos relatados no mundo.

#### 4- CONCLUSÃO

A anemia diseritropoiética congênita é rara e pouco diagnosticada. Essa entidade hematológica deve ser suspeitada em qualquer paciente, especialmente crianças e adolescentes, que apresentam uma anemia crônica refratária, com contagem de reticulócitos normal ou baixa. O mielograma ainda é a base do diagnóstico. A literatura não explicita relação direta entre esse tipo de anemia e o linfoma de Hodgkin. No entanto, não podemos excluir essa associação, já que os estudos e casos descritos até essa data não são capazes de nos responder essa questão.

#### REFERÊNCIAS

1. LIU G, NIU S, DONG A, CAI H, ANDRESON G, HAN B et al. *A Chinese family carrying novel mutations in SEC23B and HFE2, the genes responsible for congenital dyserythropoietic anaemia II (CDA II) and primary iron overload, respectively*. British Journal of Haematology. 2012; 158: 138–152.
2. HEIMPEL H, ANSELSTETTER V, CHROBAK L, DENECKE J, EINSIEDLER B, GALLMEIER K et al. *Congenital dyserythropoietic anemia type II: epidemiology, clinical appearance, and prognosis based on long-term observation*. Blood. 2003; 102 (13): 4576-4581.
3. DEMIRCIOĞLU F, ERKOÇOĞLU M, DILEK M, BEKDAS M, GÖKSÜĞÜR S, BÜYÜKKORKMAZ S et al. *Diagnosis: Congenital Dyserythropoietic Anemia Type 2 Due to Compound Heterozygote Mutation in SEC23B Gene*. Turk J Hematol. 2015; 32: 283-284.
4. DIAZ A, RODRIGUEZ L, ESCOBAR D, FACUNDO J, MIRABAL J, et al. *Anemia diseritropoyética congénita tipo I. Presentación de un caso*. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia. 2010; 26(2): 62-70.
5. KUMAR A, KUSHWAHA R, SINGH U. *Congenital Dyserythropoietic Anemia Type I: Report of a Case*. Indian Society of Haematology & Transfusion Medicine. 2014; 30 (1): 48–50.

6. IOLASCON A, RUSSO R, ESPOSITO M, PISCOLO C, ASCI R, FALCO L et al. *Congenital dyserythropoietic anaemias: new acquisitions*. *Blood Transfus.* 2011; 9: 278-280.
7. DENECKE J, MARQUARDT T. *Congenital dyserythropoietic anemia type II (CDAII/HEMPAS): Where are we now?* *Biochimica et Biophysica Acta.* 2009; (1792): 915–920.
8. RU Y, LIU G, BAI J, DONG S, NIE N, ZHANG H et al. *Congenital dyserythropoietic anemia in China: a case report from two families and a review*. *Ann Hematol.* 2014; 93: 773–777.
9. MARKS P, MITUS A. *Congenital Dyserythropoietic Anemias*. *American Journal of Hematology.* 1996; 51: 55-63.