

Eliptocitose hereditária diagnosticada em paciente idosa. Relato de caso*

Hereditary elliptocytosis diagnosed in elderly patient. Case report

Rafael Denadai¹, Viviane Alessandra Capelluppi-Tófano²

*Recebido do Serviço de Hematologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Marília. Marília, SP.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A anemia é extremamente prevalente na população idosa, implicando na necessidade de uma investigação aprofundada, com o intuito de se obter melhora na qualidade de vida desses pacientes. A eliptocitose hereditária, que é caracterizada pela presença de eritrócitos em forma elíptica no sangue periférico, raramente é determinante de anemia sintomática em idosos. O objetivo deste estudo foi relatar um caso de eliptocitose hereditária como causa de anemia sintomática em paciente idosa e discutir seus aspectos clínicos, evolutivos, diagnósticos e terapêuticos, ressaltando a importância da avaliação criteriosa de alterações clínicas sugestivas de anemia em idosos.

RELATO DO CASO: Paciente do sexo feminino, 67 anos, que se apresentou com anemia hemolítica (hemoglobina reduzida e reticulocitose) sintomática (dores nas pernas, astenia e fadiga) e diagnosticada com eliptocitose hereditária através da visualização de 40% de eliptócitos na análise do esfregaço de sangue periférico, após vários anos de evolução clínica. Recebeu ácido fólico apresentando melhora clínica e dos valores hematimétricos.

CONCLUSÃO: Embora a eliptocitose hereditária seja rara, deve fazer parte dos diagnósticos diferenciais de anemia sintomática em idosos, principalmente na vigência de sinais de hemólise (reticulócitos aumentados). A análise do esfregaço sanguíneo na busca de eliptócitos é essencial para a confirmação diagnóstica.

Descritores: Anemia, Anemia hemolítica, Diagnóstico, Eliptocitose hereditária.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Anemia is a common condition in the older population, implying the need for a thorough investigation in order to achieve improved quality of life for these patients. Hereditary elliptocytosis, characterized by the presence of elliptically red cells on peripheral blood smear, has been rarely described as a determinant of symptomatic anemia in the elderly. The aim of this study was to report a case of hereditary elliptocytosis as a cause of symptomatic hemolytic anemia in an elderly patient and to discuss its clinical, evolutionary, diagnostic, and therapeutic aspects, emphasizing the importance of a careful assessment of clinical alterations suggestive of anemia in older persons.

CASE REPORT: A female patient, 67 years old, who presented with symptomatic (leg pain, weakness and fatigue) hemolytic anemia (reduced hemoglobin and reticulocytosis) was diagnosed with hereditary elliptocytosis by visualization of 40% of elliptical erythrocytes in the analysis of peripheral blood smear, after several years of clinical evolution. She was given folic acid, presenting clinical and hematological values improvement.

CONCLUSION: Although the hereditary elliptocytosis is rare, it should be part of the differential diagnosis of symptomatic anemia in older persons, especially in the presence of hemolytic signs (increased reticulocytes). Analysis of peripheral blood smear for search for elliptocytes is essential for diagnosis.

Keywords: Anemia, Diagnosis, Hemolytic anemia, Hereditary elliptocytosis.

INTRODUÇÃO

Para os próximos anos, espera-se um aumento da população idosa em relação à população total e, por conseguinte, os problemas de saúde apresentados por indivíduos idosos terão profundas implicações em termos de saúde pública¹. Assim, uma das tarefas mais urgentes para quem lida com esses pacientes é identificar, principalmente, as condições que sejam passíveis de intervenção². Neste âmbito, a anemia (hemoglobina ≤ 12 g/dL nas mulheres e ≤ 13 g/dL em homens) é de interesse especial³, por ser extremamente prevalente (prevalência de 2,9% a 61% em homens e 3,3% a 41% em mulheres)¹⁻³ em pessoas com mais de 65 anos de idade⁴, chegando a acometer 50% dos idosos institucionalizados¹. Somando-se a isso, quando não tratada, pode precipitar complicações cardiovasculares (insuficiência cardíaca congestiva) e neurológicas (déficit neurocognitivo), além de aumentar a mortalidade dos idosos².

1. Médico Estagiário do Serviço de Hematologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Marília (UNIMAR). Marília, SP, Brasil

2. Professora Doutora do Serviço de Hematologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Marília (UNIMAR). Marília, SP, Brasil

Apresentado em 11 de novembro de 2011

Aceito para publicação em 04 de junho de 2012

Conflito de interesses: Nenhum / Fontes de fomento: Nenhuma

Endereço para correspondência:

Dr. Rafael Denadai

Rua Paula Fabiana Tudela, 161 - Esmeralda

17516-707 Marília, SP.

Fone: 55 (14) 3453-5456

E-mail: denadai.rafael@hotmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

Cerca de dois terços dos casos de anemia neste grupo de doentes (idosos) são causados por doenças crônicas (infecção crônica, doença inflamatória, insuficiência renal crônica e malignidade) e deficiências nutricionais (ferro, folato e cobalamina - vitamina B12)^{4,5}. O restante dos pacientes não tem causas subjacentes óbvias (causa desconhecida; ou anemia inexplicável)³⁻⁵.

Especula-se que em alguns casos de anemia inexplicável a avaliação diagnóstica inadequada pode ter impedido o reconhecimento das etiologias mais comuns². Ao mesmo tempo, pode-se pensar que causas menos frequentes de anemia também tenham passado despercebidas, como por exemplo, talassemia *minor*, mieloma múltiplo, anemia hemolítica autoimune ou eliptocitose hereditária (EH)⁵.

Dentre essas causas menos frequentes de anemia em idosos, destaca-se a EH, por se tratar de uma doença rara, geralmente, assintomática⁶⁻¹¹.

O objetivo deste estudo foi relatar um caso de EH como causa de anemia sintomática e discutir seus aspectos clínicos, evolutivos, diagnósticos e terapêuticos, ressaltando a importância da avaliação criteriosa de alterações clínicas sugestivas de anemia em idosos.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 67 anos, caucasiana, foi encaminhada ao Serviço de Hematologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Marília (UNIMAR) para investigação de dores nas pernas e fadiga havia 12 meses.

A paciente relatou dores nas pernas, em peso, de leve intensidade, com períodos de melhora e agravamento intermitentes e sem fator desencadeante. Concomitantemente apresentou astenia e fadiga, que interferiam de forma significativa com a realização de tarefas diárias.

Descreveu ter como antecedentes um quadro de calculose biliar diagnosticada aos 38 anos de idade. Também referia que há 12 anos apresentou quadro de fraqueza intensa e diminuição dos valores hematimétricos para níveis extremamente baixos (hemoglobina de 3,0 g/dL), sendo avaliada por hematologista, em outro serviço, que indicou transfusão de hemácias. Nessa ocasião, foi submetida à endoscopia digestiva alta e colonoscopia, não constatando anormalidades. Negava outros episódios semelhantes. Não soube descrever detalhes adicionais sobre investigações complementares, mas afirmou que não realizou seguimento médico regular e que nenhum diagnóstico específico ficou estabelecido como causa da anemia. Negava episódios de icterícia, história pregressa de uso de medicações, intercorrências durante gestação e histórico familiar compatível com doença hemolítica ou doença hematológica.

Ao exame físico, apresentava-se anictérica e descorada (++)/4+. Os sinais vitais foram normais. Os exames físicos cardíaco, pulmonar e neurológico foram normais. A avaliação abdominal não revelou visceromegalias.

Na investigação laboratorial, apresentava hemoglobina de 8,7 g/dL, hematócrito de 28%, reticulócitos de 5,5% e volume corpuscular médio de 79,16fl. Os leucócitos foram de 6.800/mm³ (com diferencial de células normal) e as plaquetas de 303.000/mm³. A análise microscópica do esfregaço de sangue periférico revelou que, aproximadamente, 40% dos glóbulos vermelhos apresentavam-se em forma de eliptócitos (Figura 1). Não foram detectadas outras alterações nos eritrócitos bem como nos glóbulos brancos e plaquetas.

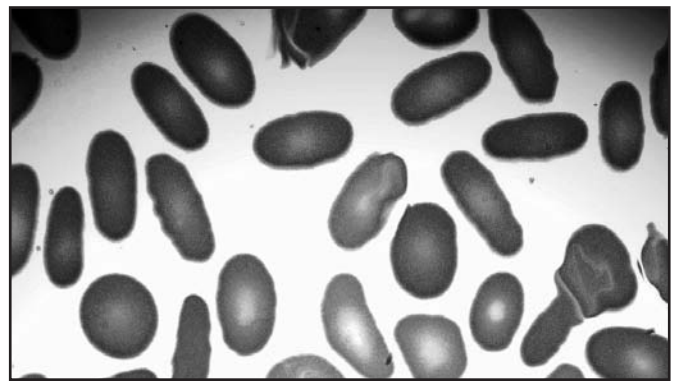


Figura 1 – Esfregaço de sangue periférico evidenciando a presença de glóbulos vermelhos em forma de eliptócitos.

(H & E, ampliação 83x).

Suspeitou-se de processo hemolítico sendo solicitados exames bioquímicos (ferritina, bilirrubinas, lactato desidrogenase, hemoglobinúria e hemossiderinúria) que foram normais. Os testes de *Coombs* direto e indireto foram negativos.

A paciente foi medicada com ácido fólico (5 mg/dia), apresentando melhora dos valores hematimétricos, progressivamente. Os sintomas melhoraram durante o seguimento ambulatorial, e após 1,8 anos do diagnóstico a paciente encontra-se sem qualquer sintomatologia, com valores de hemoglobina (12,20 g/dL) e hematócrito (36,40%) dentro dos limites da normalidade.

DISCUSSÃO

A anemia é um importante indicador de mau desfecho clínico em idosos⁴, ao passo que esses indivíduos, assim como a paciente do presente estudo, apresentam com frequência fadiga e podem tornar-se, por conseguinte, menos ativos, com um estilo de vida sedentário, resultando em perda de massa muscular, quedas e diminuição da aptidão cardiovascular¹, podendo culminar em dependência funcional². Esses fatores implicam na necessidade de investigação aprofundada (diagnóstica e terapêutica)⁴, com o intuito de se obter melhora na função, na qualidade de vida e no bem estar dos idosos².

A anemia nestes pacientes (idosos) pode ser mascarada por uma série de condições, incluindo comorbidades, menor percepção dos sintomas, e aceitação da limitação das atividades². Portanto, os médicos devem estar atentos a isso e devem realizar um hemograma, incluindo a contagem de reticulócitos, em pacientes idosos com sintomatologia que pode ser atribuída à anemia².

Na vigência de hemoglobina reduzida (≤ 12 g/dL nas mulheres e ≤ 13 g/dL em homens)³ e reticulocitose, a hipótese diagnóstica de anemia hemolítica, assim como no presente estudo, deve ser investigada^{2,12}. A hemólise (destruição ou remoção de hemácias da circulação antes dessas completarem 120 dias)^{12,13} pode ser de origem intravascular (ocorre por lise das hemácias no interior dos vasos sanguíneos) ou extravascular (ocorre no sistema monócito-macrófagico do baço e fígado)^{12,14}.

De modo geral, as hemólises associadas com infecção (malária), induzidas quimicamente (venenos de aranha), induzidas por medicações e microangiopáticas (púrpura trombocitopênica trombótica e síndrome urêmica hemolítica) são intravasculares. Por

outro lado, as hemólises imunomediadas (autoimune ou aloimune) e as com causas intrínsecas dos glóbulos vermelhos (membranopatias – esferocitose hereditária e EH; enzimopatias – deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase; hemoglobinopatias – anemia falciforme e talassemia) são extravasculares¹⁴.

A hemólise pode ser assintomática, no entanto, na maioria das vezes, manifesta-se como anemia hemolítica aguda ou crônica¹², podendo também se apresentar com icterícia, colelitíase ou reticulocitose isolada^{12,13}. A história clínica e o exame físico dos pacientes podem fornecer pistas importantes sobre a presença de hemólise e sua base etiológica¹². Doentes com hemólise intravascular podem queixar-se de urina escura (colúria). A pele pode apresentar-se com palidez ou icterícia. Taquicardia de repouso com sopro à ausculta pode aparecer se a anemia é pronunciada. A existência de linfadenopatia ou hepatoesplenomegalia sugere um distúrbio subjacente (linfoproliferativo ou malignidade), alternativamente, a esplenomegalia pode refletir hiperesplenismo causando hemólise¹².

Na suspeita de um processo hemolítico, deve-se proceder à investigação com dosagem de lactato desidrogenase, bilirrubina indireta, haptoglobina, e contagem de reticulócitos^{13,14}. Na prática clínica, a distinção entre os dois tipos de hemólise (intravascular e extravascular) pode ser realizada pela hemossiderina urinária (Tabela 1). A avaliação dos glóbulos brancos e plaquetas na pesquisa de coexistência ou presença de distúrbios hematológicos malignos também é importante¹².

Tabela 1 – Diferenciação entre hemólise intra e extravascular^{13,14}.

Exames	Anemias Hemolíticas	
	Intravascular	Extravascular
Contagem de reticulócitos	Aumentado	Aumentado
Lactato desidrogenase	Aumentado	Aumentado
Bilirrubina indireta	Aumentado	Aumentado ou normal
Haptoglobina	Diminuído	Diminuído
Hemossiderina urinária	Presente	Ausente

Embora a reticulocitose seja um achado laboratorial característico de anemia hemolítica¹², nenhum desses exames é específico ou capaz de distinguir entre as diversas etiologias de anemia hemolítica¹⁴. Dessa forma, um exame clínico criterioso e a análise acurada do esfregaço de sangue periférico podem fornecer informações valiosas para o diagnóstico etiológico da anemia hemolítica^{12,13}, como foi demonstrado na investigação deste estudo, em que se suspeitou de quadro hemolítico (anemia com reticulocitose e antecedente de litíase biliar em idade jovem) e análise do esfregaço sanguíneo, possibilitando o diagnóstico da EH.

Na avaliação do esfregaço de sangue periférico, na presença de anisopoiquocitose, hipocromia e células em formato de alvo, devem-se investigar síndromes talassêmicas. Células vermelhas fragmentadas e esquizócitos sugerem anemia hemolítica microangiopática, anemia hemolítica cardíaca ou hemólise intravascular crônica. Células falciformes irreversíveis podem ser vistas na doença falciforme¹³. Além disto, outras doenças de membrana dos eritrócitos incomuns podem manifestar-se como anemia hemolítica em idosos^{5,7} e, por conseguinte, também devem ser investigadas em casos semelhantes ao aqui descrito, incluindo a ovalocitose hereditária¹⁵ e a esferocitose hereditária¹⁶. Fluxograma

resumindo a abordagem diagnóstica da anemia microcítica está apresentado na figura 2¹⁷.

A EH é caracterizada pela presença de glóbulos vermelhos em forma elíptica no sangue periférico^{7,9,11,18,19}. A doença foi descrita pela primeira vez em 1904 por Dresbach⁸. Tem distribuição mundial, predominando em regiões endêmicas de malária, como a África^{10,19}. Sua incidência é estimada em um para cada 5.000 indivíduos¹⁰. Atualmente é considerada rara^{8,9,20}; contudo, pode estar sendo subestimada, ao passo que a maioria dos pacientes é assintomática^{6-11,19}. A herança genética da EH é autossômica dominante^{7,8,10,11,19}, não havendo predileção por sexo¹⁰.

A EH é resultante de defeitos qualitativos e quantitativos em proteínas do citoesqueleto da membrana das células vermelhas do sangue¹¹, incluindo α -espectrina (65% dos casos), β -espectrina (30%) e proteína 4.1R (5%)⁷, que são responsáveis pela elasticidade e durabilidade dos eritrócitos circulantes^{10,11}. Tais defeitos determinam uma instabilidade da membrana dos glóbulos vermelhos, resultando na transformação progressiva de eritrócitos discóides em eliptócitos durante a circulação e, em casos graves, a fragmentação da membrana e a redução da área de superfície da membrana^{7,10} com perda da deformabilidade celular, com remoção/destruição prematura da hemácia da circulação pelo baço (hemólise extravascular)⁷.

A apresentação clínica da EH é heterogênea^{7,9,10,18}. Normalmente, os heterozigotos são assintomáticos, enquanto os heterozigotos compostos e homozigotos apresentam anemia leve a grave^{7,9}. A grande maioria dos pacientes é assintomática^{6-11,19}. Menos de 10% dos indivíduos acometidos¹⁹ experimentam episódios intermitentes de hemólise (anemia, icterícia e esplenomegalia) com graus variados de gravidade^{8,10,19}. Na forma leve os pacientes apresentam hemólise bem compensada, sem anemia e com reticulocitose⁸. Nos quadros graves apresentam hemólise importante com anemia dependente de transfusão, icterícia, esplenomegalia⁸⁻¹⁰ e, às vezes, hipertrofia cardíaca⁹.

Durante o curso da doença podem ocorrer crises hemolíticas, principalmente na vigência de situações que estimulem o sistema retículo-endotelial^{8,20}, como infecção viral (mononucleose, citomegalovírus ou hepatite)⁸ ou durante a gestação²⁰. Complicações como retardo de crescimento, formação de cálculos biliares precocemente e crise aplástica grave^{8,10,20}, também podem ocorrer.

A sintomatologia pode variar entre os membros da mesma família e no mesmo indivíduo em momentos diferentes (ao longo do tempo)⁹⁻¹¹, como é exemplificado pela evolução clínica no caso relatado. A gravidade do quadro da paciente ao diagnóstico era leve e, atualmente é assintomático, embora tenha apresentado episódio grave prévio.

Na investigação dos pacientes com EH o hemograma revela o grau de anemia¹⁰. Naqueles com EH e quadros de hemólise crônica a anemia, geralmente, é de 8-10 g/dL⁸. A contagem de reticulócitos reflete a gravidade da hemólise; comumente, na EH leve é menor que 5%, podendo chegar a 30% na forma grave¹⁰. O diagnóstico da EH é baseado na presença de mais de 30% de eliptócitos^{8,10}, podendo chegar a 100% do total de células vermelhas avaliadas no esfregaço sanguíneo^{10,11}. Em um esfregaço normal há menos de 5% eliptócitos⁸. Em algumas doenças (anemia megaloblástica, anemias microcítica hipocrômica e síndromes mielodisplásicas)¹¹ a porcentagem de eliptócitos é inferior

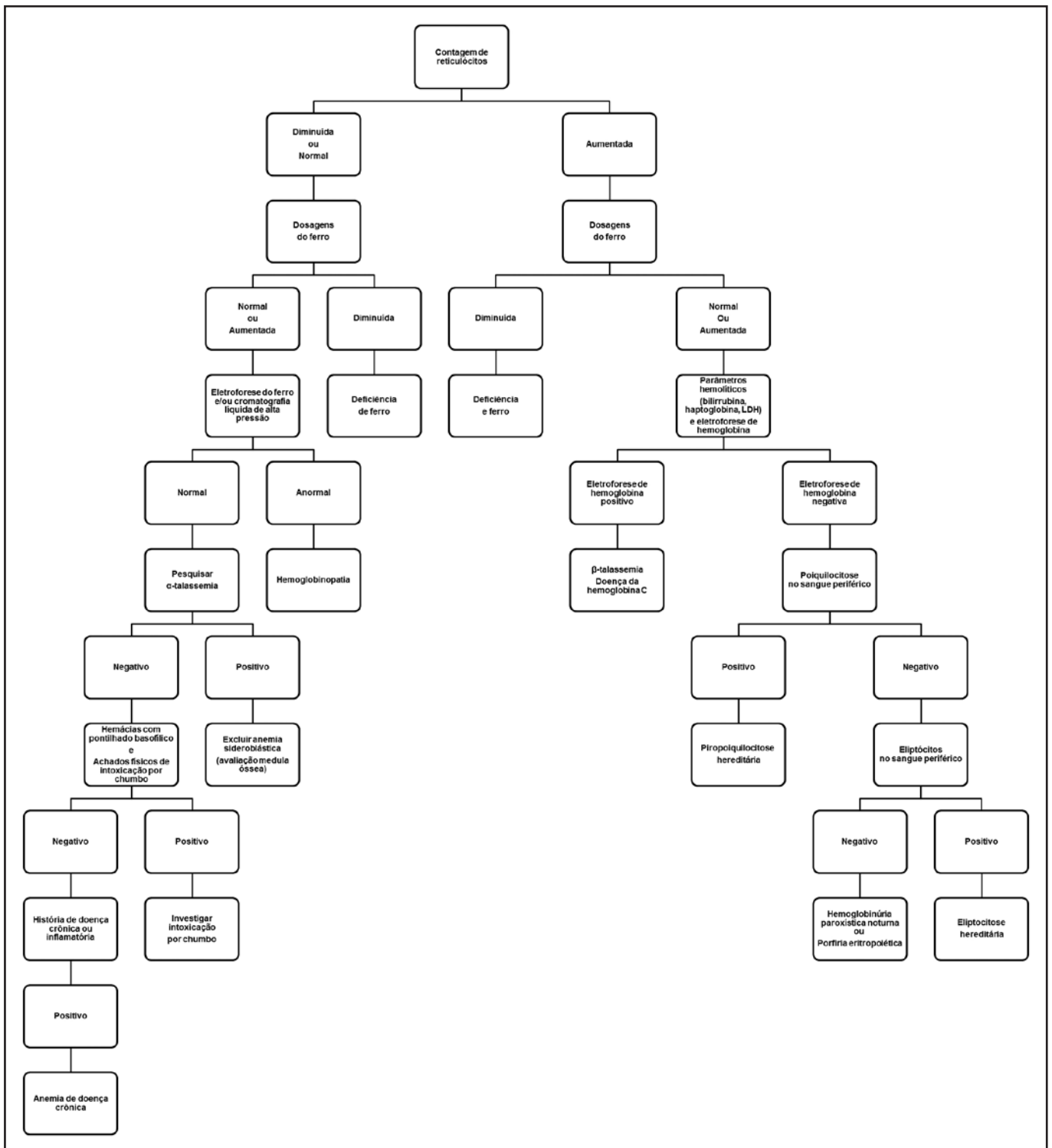


Figura 2 – Fluxograma de abordagem diagnóstica da anemia microcítica¹⁷.

a 30%⁸. História clínica e exames laboratoriais complementares tendem a esclarecer a etiologia dessas doenças¹¹. Uma revisão da história familiar pode ajudar no diagnóstico¹⁰ no caso de pacientes sintomáticos. Contudo, como a maioria dos pacientes é assintomática⁶⁻¹¹ é esperado que a história familiar fosse negativa, de acordo com o apresentado neste estudo. Exames que avaliam a fragilidade osmótica não são essenciais

para a confirmação diagnóstica de EH, ao passo que a não visualização de lise precoce dos eritrócitos¹¹ não deve descartar a hipótese diagnóstica desta membranopatia⁹. Testes adicionais, como a análise gênica ou molecular (quantificação de proteínas da membrana eritrocitária) não são utilizados rotineiramente⁸. Uma vez que a anemia torna os indivíduos idosos mais sensíveis às doenças e que estas, por sua vez, agravam a anemia², a corre-

ção do quadro anêmico pode quebrar este ciclo vicioso e retardar (ou impedir) as manifestações mórbidas do envelhecimento². Especialmente em pacientes com EH leve, a terapia raramente é necessária⁹⁻¹¹. Folato diário é recomendado para pacientes com hemólise crônica significativa¹⁰. Em alguns casos de anemia importante, transfusões de eritrócitos são necessárias⁹⁻¹¹. Embora a esplenectomia esteja associada à maior risco de doença pneumocócica¹⁰, a sua realização continua como o tratamento de escolha para os casos graves^{8,9,11}.

CONCLUSÃO

Foi apresentado um caso de paciente com anemia hemolítica sintomática diagnosticada como EH mediante análise do esfregaço sanguíneo (eliptócitos), que mostra sua importância quanto à dificuldade diagnóstica nos quadros anêmicos, mesmo quando avaliada por especialista, devendo alertar, inclusive aos hematologistas, sobre a relevância em considerar as etiologias mais raras em suas hipóteses diagnósticas. Concluiu-se que anemia não é doença, é sintoma; a causa básica (frequente ou rara) deve sempre ser investigada, inclusive em pacientes idosos.

REFERÊNCIAS

1. Thein M, Ershler WB, Artz AS, et al. Diminished quality of life and physical function in community-dwelling elderly with anemia. *Medicine*. 2009;88(2):107-14.
2. Balducci L. Epidemiology of anemia in the elderly: information on diagnostic evaluation. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(3 Suppl):S2-9.
3. Beghé C, Wilson A, Ershler WB. Prevalence and outcomes of anemia in geriatrics: a systematic review of the literature. *Am J Med*. 2004;116(Suppl 7A):3S-10S.
4. Woodman R, Ferrucci L, Guralnik J. Anemia in older adults. *Curr Opin Hematol*. 2005;12(2):123-8.
5. Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, et al. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood*. 2004;104(8):2263-8.
6. Delaunay J. The molecular basis of hereditary red cell membrane disorders. *Blood Rev*. 2007;21(1):1-20.
7. An X, Mohandas N. Disorders of red cell membrane. *Br J Haematol*. 2008;141(3):367-75.
8. Debray FG, Ilunga S, Brichard B, et al. A particular hereditary anemia in a two-month-old infant: elliptocytosis. *Arch Pediatr*. 2005;12(2):163-7.
9. Perrin J, Marchand-Arvier M, Latger-Cannard V, et al. Incubated osmotic fragility test does not exclude red blood cell membrane disorders! About a case of hereditary elliptocytosis. *Ann Biol Clin*. 2006;64(5):491-5.
10. Figueiredo S, Pio D, Martins M, et al. Transient pure red blood cell aplasia as clinical presentation of congenital hemolytic anemia: a case report. *Cases J*. 2009;2:6814.
11. Gallagher PG. Red cell membrane disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005;13-8.
12. Dhaliwal G, Cornett PA, Tierney LM Jr. Hemolytic anemia. *Am Fam Physician*. 2004;69(11):2599-606.
13. Shah A. Hemolytic anemia. *Indian J Med Sci*. 2004;58(9):400-4.
14. Tefferi A. Anemia in adults: a contemporary approach to diagnosis. *Mayo Clin Proc*. 2003;78(10):1274-80.
15. Mohandas N, Winardi R, Knowles D, et al. Molecular basis for membrane rigidity of hereditary ovalocytosis. A novel mechanism involving the cytoplasmic domain of band 3. *J Clin Invest*. 1992;89(2):686-92.
16. Iolascon A, Avvisati RA, Piscopo C. Hereditary spherocytosis. *Transfus Clin Biol*. 2010;17(3):138-42.
17. David Barth D, Hirschmann JV. Anemia. In: Tkachuk DC, Hirschmann JV, Wintrobe MM, (editors). *Wintrobe's atlas of clinical hematology*. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 1-10.
18. Boctor FN, Dorion RP. Malaria and hereditary elliptocytosis. *Am J Hematol*. 2008;83(9):753.
19. Barcellini W, Bianchi P, Fermo E, et al. Hereditary red cell membrane defects: Diagnostic and clinical aspects. *Blood Transfusion*. 2011;9(3):274-7.
20. Thangappah RB, Baumber RS. Hereditary elliptocytosis complicating pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 1999;19(3):308-9.