

# RELATO DE CASO: ANEMIA DISERITROPOIÉTICA CONGÊNITA TIPO II

## CASE REPORT: CONGENITAL DYSERYTHROPOIETIC ANEMIA

Larissa Jesus de MORAIS <sup>1</sup>, Reginaldo José ANDRADE <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Acadêmica do nono período do curso de Medicina do Centro Universitário FAG. <sup>2</sup> Mestre em Medicina Interna pela Universidade Federal do Paraná. Professor da Universidade Estadual do Oeste do Paraná e do Curso de Medicina do Centro Universitário FAG-Cascavel. Especialista na área de Medicina Interna, com ênfase em Hematologia, hemoterapia e Oncologia clínica.

\* Autor correspondente: [larissajmorais21@gmail.com](mailto:larissajmorais21@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-6254-0198>

### RESUMO

**Introdução:** A Anemia Diseritropoiética Congênita (CDA) é um grupo heterogêneo de doenças, caracterizadas principalmente pela diseritropoiese e eritropoiese ineficaz. O diagnóstico é de exclusão, ou seja, é necessário afastar todas as outras formas e causas de diseritropoiese congênita ou adquirida para se ter certeza de seu diagnóstico. Os pacientes, além da anemia (leve a moderada), podem apresentar icterícia, esplenomegalia e deficiência na resposta hematopoética (fator determinante da intensidade da anemia). A CDA tipo II, a forma mais frequente das anemias diseritropoiéticas congênicas. A maioria é diagnosticada na infância ou eventualmente na fase adulta; poucos casos são diagnosticados ao nascimento. Muitos pacientes são frequentemente transfundidos. **Objetivo:** O presente artigo tem como objetivo apresentar caso de um paciente diagnosticado aos 18 meses de idade com anemia diseritropoiética tipo II, submetido a transfusões frequentes, em uso de deferasirox (quelante de ferro) e ácido fólico. **Materiais e métodos:** A pesquisa tem caráter descritivo. Os dados foram obtidos através da análise do prontuário médico do paciente. **Conclusão:** A CDA é uma enfermidade rara e de difícil diagnóstico. O tratamento de escolha, mais convencional, é a transfusão sanguínea programada ou intermitente, associada com uso de quelante de ferro.

**Palavras-Chave:** anemia diseritropoiética congênita, tipo II, diseritropoiese.

### ABSTRACT

**Introduction:** Congenital Dyserythropoietic Anemia (CDA) is a heterogeneous group of diseases, characterized mainly by dyserythropoiesis and ineffective erythropoiesis. The diagnosis is exclusionary, that is, it is necessary to rule out all other forms and causes of congenital or acquired dyserythropoiesis to be sure of its diagnosis. In addition to anemia (mild to moderate), patients may have jaundice, splenomegaly, and deficiency in hematopoietic response (a determining factor of anemia intensity). Type II CDA, the most common form of congenital dyserythropoietic anemia. Most are diagnosed in childhood or eventually in adulthood; Few cases are diagnosed at birth. Many patients are often transfused. **Objective:** This article aims to present a case of a patient diagnosed at 18 months of age with type II dyserythropoietic anemia who underwent frequent transfusions, using deferasirox (iron chelator) and folic acid. **Materials and methods:** The research is descriptive. Data were obtained through analysis of the patient's medical record. **Conclusion:** CDA is a rare disease that is difficult to diagnose. The most conventional treatment of choice is program or intermittent blood transfusion associated with the use of iron chelator.

**Keywords:** congenital dyserythropoietic anemia, type II, dyserythropoiesis.

Recebido: 04/08/2019  
Revisado: 19/10/2019  
Aceito: 21/11/2019

## 1. INTRODUÇÃO

A Anemia Diseritropoiética Congênita (CDA) é um grupo heterogêneo de doenças, caracterizadas principalmente pela diseritropoiese e eritropoiese ineficaz. (WICKRAMASINGHE e WILLIAM, 2005) O diagnóstico é de exclusão, sendo necessário afastar todas as outras formas e causas de diseritropoiese congênita ou adquirida (WICKRAMASINGHE, 1997). Os pacientes, além da anemia, podem apresentar icterícia, esplenomegalia e deficiência na resposta hematopoética (fator determinante da intensidade da anemia) (IOLASCON et al, 2013). A classificação das formas clínicas da doença foi sugerida por Heimpel & Wendt (1968), que as separaram em tipos I, II, III e suas variantes (WICKRAMASINGHE, 1997).

O diagnóstico da Anemia Diseritropoiética Congênita deve ser considerado em qualquer paciente com anemia crônica e eritropoese ineficaz ou na identificação de sobrecarga de ferro inexplicável. Seu diagnóstico é realizado devido a alterações nos exames laboratoriais, particulares a cada tipo de CDA, e pelo estudo morfológico da medula óssea (WICKRAMASINGHE, 1998; MARKS e MITUS, 1996; IOLASCON et al, 2013).

O tratamento da CDA tem o objetivo de controle sintomático. As transfusões devem ser realizadas apenas na anemia grave, geralmente precipitada por trauma, doenças ou gestações. A monitorização do estoque de ferro deve ser feita sistematicamente em todos os pacientes e a reposição de ferro deve ser evitada, devido à predisposição para seu acúmulo (WICKRAMASINGHE, 1998; MARKS e MITUS, 1996).

O transplante de medula óssea é uma opção de tratamento curativo para pacientes com anemia grave e dependentes de transfusão. Familiares de portadores de CDA devem ser avaliados, porque, mesmo se assintomáticos podem desenvolver complicações decorrentes do acúmulo de ferro (WICKRAMASINGHE, 1998; WICKRAMASINGHE, 2000; WICKRAMASINGHE, 1997; IOLASCON et al, 2013).

## 2. METODOLOGIA

A pesquisa é de caráter descritivo. Os dados foram obtidos através da análise do prontuário médico do paciente, com o consentimento obtido através do termo de assentimento. A pesquisa foi realizada no Hemocentro de Cascavel, e para a análise dos dados foi utilizado o world. O Projeto de Pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Centro Universitário FAG e aprovado sob o número CAAE 09563119.7.0000.5219.

## 3. CASO CLÍNICO

J.S.F., 19 anos, masculino, raça branca. Filho de pais saudáveis e não consanguíneos, sem antecedentes de doenças hematológicas na família. Mãe informou gestação sem intercorrências, porém recém nascido apresentou baixo peso ao nascimento e foi submetido ao tratamento com fototerapia por 4 dias devido à icterícia neonatal com elevados valores da bilirrubina total de 9,46 mg/dl (bilirrubina indireta= 8,98 mg/dl). Apresentou anemia grave e recebeu primeira transfusão aos 45 dias de vida. Iniciou com investigação etiológica e a receber transfusões ambulatoriais frequentes.

Paciente foi submetido à avaliação de medula óssea (mielograma e biópsia) aos 18 meses, quando foi diagnosticado anemia diseritropoiética congênita tipo II.

Transfusões programadas a cada 45 dias foram iniciadas nesta época, associadas ao emprego continuado de ácido fólico. Iniciou terapia quelante de ferro aos 6 anos (abril de 2006), quando se observou ferritina persistentemente elevada (valor máximo= 1234 ng/ml): passou a fazer uso de deferoxamina (uso subcutâneo domiciliar e intravenoso durante as transfusões). Foi submetido a outra avaliação de medula óssea aos 7 anos, que evidenciou grande diseritropoese, com formação de pontes, cariorrexis e projeções citoplasmáticas.

Apresentou dor torácica isolada aos 8 anos de idade. Avaliação cardiológica, incluindo ecocardiograma, evidenciou aumento de câmaras cardíacas: iniciou tratamento com iniciar digoxina oral. Medicamento foi mantido até os 17 anos, quando após novo ecocardiograma foi constatado que as câmaras cardíacas de diâmetros normais, havia uma boa função sistólica de ventrículo esquerdo e a função diastólica do ventrículo esquerdo estava preservada.

Houve elevação progressiva e lenta na ferritina e, aos 11 anos de idade, com ferritina em 2459ng/ml, foi decidido pela troca da desferoxamina pelo deferasirox. O emprego desta droga pelo paciente também foi considerado inadequado e não houve redução substancial nos níveis de ferritina sérica (média de 1.968 ng/ml no período).

Aos 18 anos, em uso irregular da terapia quelante, foi realizado- pela primeira vez- avaliação de estoque hepático de ferro por ressonância magnética (T2\*): o laudo informou sobrecarga acentuada de ferro no parênquima hepático (639  $\mu\text{mol/g}$ , com normal até 40 $\mu\text{mol/g}$ ), esplenomegalia com sobrecarga de ferro, e provável deposição excessiva do metal em pâncreas. Tratamento foi mantido enfatizando a importância do uso correto do deferasirox em domicílio.

#### 4. DISCUSSÃO

A CDA tipo I é transmitida por mecanismo autossômico recessivo, a consanguinidade é identificada na grande maioria dos casos descritos e está associada com mutações no gene CDAN1 (IOLASCON et al, 2013; TAMARY e DGANY, 2018). Este gene é altamente preservado entre as espécies e codifica uma proteína com função biológica desconhecida, mas sua ausência não é compatível com a vida. Evidências recentes sugerem que a proteína seja um regulador negativo da replicação celular (WICKRAMASINGHE, 1997; IOLASCON et al, 2013).

Os pacientes com CDA-I apresentam: anemia leve ou moderada ao nascimento, esplenomegalia, hemossidrinúria, anormalidades osteoesqueléticas (sindactilia e polidactilia), cardíacas e renais (IOLASCON et al, 2013; TAMARY e DGANY, 2018). O diagnóstico pode ser feito ao nascimento, no período neonatal ou mesmo em adultos (WICKRAMASINGHE, 2000). Suspeita-se da CDA tipo I na presença de anemia moderada a grave e macrocítica, icterícia, esplenomegalia, com contagem de reticulócitos muito reduzida em relação a outras anemias hemolíticas. Pontilhado basófilos e eritroblastos são observados no sangue periférico (WICKRAMASINGHE, 1998; WICKRAMASINGHE, 2000).

A hemoglobina varia entre 6,6 e 11,6 g/dL e o VCM está aumentado em 72% dos casos, sendo que macrócitos são identificados mesmo em pacientes com anemia normocítica (WICKRAMASINGHE, 1998). Há diversas alterações morfológicas nos núcleos de precursores eritróides: a mais característica é a aparência esponjosa (queijo-suíço), decorrente de alteração na heterocromatina de eritroblastos maduros (MARKS e MITUS, 1996; IOLASCON et al, 2013).

A CDA tipo II, doença de herança autossômica recessiva, também denominada Multinuclearidade Eritroblástica Hereditária com o teste Soro Acidificado Positivo

(HEMPAS), é a forma mais comum de CDA (WICKRAMASINGHE, 1998; MARKS e MITUS, 1996; IOLASCON et al, 2012). É caracterizada por uma eritropoiese ineficaz, que determina o principal mecanismo de anemia, e pela a morfologia bi ou multinuclear, ocorrendo em cerca de 10% a 50% dos eritroblastos maduros (TAMARY e DGANY, 2018). O gene responsável pela determinação da patologia é o SEC23B, mapeado no cromossomo 20. Esse gene é responsável por decodificar o componente citoplasmático do revestimento proteico do SEC23B e sua mutação é responsável pelo acúmulo da carga secretora e pela deformação da membrana (IOLASCON et al, 2013).

Pode-se suspeitar da CDA tipo II quando há sintomas e sinais de diminuição da hemoglobina, icterícia, com baixas ou ausência de haptoglobinas, reticulocitose que não corresponde à intensidade da anemia. No caso exposto o paciente apresentava anemia grave e refratária com necessidade de transfusão. Foram realizados 2 mielogramas no paciente (aos 18 meses e aos 7 anos) que confirmaram o diagnóstico e a literatura para a confirmação do diagnóstico da CDA tipo II, pois apresenta uma medula hiperclular, devido a um grande aumento do eritroblastos, com elevada taxa de eritropoiese e granulopoiese. Hematopoiese extramedular paravertebral geralmente pode ser constatada. Outros possíveis sintomas são esplenomegalia, cálculos biliares, hemocromatose (AZEVEDO e BOTELHO, 2016; WICKRAMASINGHE, 2000). Como existe uma gama de doenças com sinais e sintomas similares é preciso fazer o diagnóstico diferencial com outras doenças que também tem como característica a deseritropoiese, a exemplo das síndromes talassêmicas, anemia sideroblástica hereditária, deficiência de folato ou vitamina B<sub>12</sub>, leucemia mieloide aguda, aplasia de medula e outras (WICKRAMASINGHE, 2000; TAMARY e DGANY, 2018).

Os exames laboratoriais auxiliam a realizar o diagnóstico diferencial e a evitar erros na conduta. Os achados laboratoriais mais comuns encontrados são: concentração de hemoglobina baixa, contagem relativa de reticulócitos normal ou levemente aumentada, VCM, HCM, células brancas e plaquetas geralmente estão dentro dos padrões da normalidade, o tempo de meia vida das células vermelhas apresenta-se diminuído e a bilirrubina sérica total geralmente está aumentada (WICKRAMASINGHE, 1998; (WICKRAMASINGHE, 2000; TAMARY e DGANY, 2018). O mielograma e o teste de HAM são de fundamental importância na diferenciação do tipo de CDA; o mielograma apresenta eritroblastos bi ou multinucleados e o teste de HAM é usualmente positivo (IOLASCON et al, 2012; TAMARY e DGANY, 2018).

O tratamento é definido de acordo com a intensidade dos sintomas apresentados. Se a anemia é leve não há necessidade de intervenção. Porém, como no caso descrito, de anemia grave e refratária são necessárias transfusões sanguíneas programadas. Em pacientes dependentes de transfusões cogita-se a possibilidade de esplenectomia, com o objetivo de diminuir a necessidade transfusional e aumentar a hemoglobina; porém com os riscos associados foi descartado o procedimento para o paciente. Suplementação de folato é realizada para prevenir uma deficiência secundária de folato devido ao aumento de seu consumo relacionada a hiperplasia eritróide. A terapia com ferro é fortemente contraindicada, devido a maior probabilidade de acontecer hemocromatose. Devido ao elevado risco de sobrecarga de ferro é preciso monitorização com verificação regular dos valores de ferritina, quando elevado o tratamento com quelante de ferro mostrou bons resultados para reduzir a sobrecarga de ferro. O tratamento definitivo é realizado com o transplante de medula óssea (WICKRAMASINGHE, 1998; MARKS e MITUS, 1996).

A CDA tipo III é rara. Ao contrário das formas anteriormente descritas, a CDA tipo III pode se apresentar de 2 maneiras diferentes: hereditária, com histórico familiar e transmissão por padrão autossômico dominante ou esporádica, que provavelmente é o resultado de uma mutação dominante espontânea ou eventualmente da homozigose de um gene recessivo (WICKRAMASINGHE, 1998; WICKRAMASINGHE, 2000; IOLASCON et al, 2013). A esplenomegalia e o acúmulo de ferro não são encontrados na forma hereditária, sendo os sintomas mais frequentes: anemia, icterícia, astenia, cefalia e estrias angioides. Os pacientes com a doença esporádica podem apresentar fâscies mongolóide, retardo mental, grande aumento no estoque corporal de ferro e evolução à cirrose (WICKRAMASINGHE, 1998; WICKRAMASINGHE, 2000; IOLASCON et al, 2013). A hemoglobina geralmente está entre 7 e 14,5 g/dL, o VCM é normal e a contagem de reticulócitos é normal ou reduzida (WICKRAMASINGHE, 1998). Anisopoiquilocitose, pontilhado basófilo e grandes macrócitos podem ser encontrados no sangue periférico (IOLASCON et al, 2013).

Os casos que não se enquadram na divisão clássica morfológica, no critério bioquímico ou na clínica apresentada, são considerados variantes (WICKRAMASINGHE, 1997; WICKRAMASINGHE e WILLIAM, 2005).

Estes formam 4 grupos, identificados como CDA grupos IV, V, VI e VII. Pacientes do grupo IV são dependentes de transfusão, apresentam VCM normal ou pouco aumentado: alterações megaloblásticas discretas podem ser identificadas na medula óssea, que apresenta displasia inespecífica e isolada na série vermelha (IOLASCON et al, 2013).

Pacientes de grupos V e VI não apresentam anemia ou esta é leve: o VCM é normal ou pouco aumentado no grupo V e a macrocitose é acentuada (VCM entre 119 e 125fl) no grupo VI. A anemia é normocítica e grave nos pacientes pertencentes ao grupo VII, que são dependentes de transfusão (AZEVEDO e BOTELHO, 2016; MARKS e MITUS, 1996; WICKRAMASINGHE, 2000).

O diagnóstico da Anemia Diseritropoiética Congênita deve ser considerado em qualquer paciente com anemia crônica e eritropoese ineficaz ou na identificação de sobrecarga de ferro inexplicável. Seu diagnóstico é realizado devido a alterações nos exames laboratoriais, particulares a cada tipo de CDA, e pelo estudo morfológico da medula óssea (IOLASCON et al, 2013; MARKS e MITUS, 1996).

O tratamento da CDA tem o objetivo de controle sintomático. As transfusões devem ser realizadas apenas na anemia grave, geralmente precipitada por trauma, doenças ou gestações. A monitorização do estoque de ferro deve ser feita sistematicamente em todos os pacientes e a reposição de ferro deve ser evitada, devido à predisposição para seu acúmulo (WICKRAMASINGHE, 1998; MARKS e MITUS, 1996).

A suplementação com folato é recomendada para prevenir sua deficiência, que é secundária ao aumento do consumo pela hiperproliferação eritróide (MARKS e MITUS, 1996). A esplenectomia geralmente é efetiva no tratamento dos portadores da CDA-II dependentes de transfusão. O procedimento não é tão efetivo na doença de tipo I e III. 1 (WICKRAMASINGHE, 1998; AZEVEDO e BOTELHO, 2016; MARKS e MITUS, 1996).

O tratamento com interferon- $\alpha$  deve ser considerado nos portadores de CDA tipo I dependentes de transfusão, sua aplicação intramuscular, de duas a 3 vezes por semana, mostrou-se eficiente por aumentar a hemoglobina e reduzir a sobrecarga de ferro (MARKS e MITUS, 1996; WICKRAMASINGHE, 1997).

O transplante de medula óssea é uma opção de tratamento curativo para pacientes com anemia grave e dependentes de transfusão. Familiares de portadores de CDA devem ser avaliados, porque, mesmo se assintomáticos podem desenvolver complicações decorrentes do acúmulo de ferro (WICKRAMASINGHE, 1998; MARKS e MITUS, 1996; WICKRAMASINGHE, 2000; IOLASCON et al, 2013).

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A CDA é uma enfermidade rara e de difícil diagnóstico. Deve-se suspeitar em pacientes de todas as idades, principalmente em crianças e adolescentes que apresentem uma anemia refratária. O diagnóstico é feito devido a alterações dos exames laboratoriais e, essencialmente, pela avaliação da medula óssea. Observou-se que o tratamento depende severidade da doença, da resposta e da adesão do paciente ao tratamento. Transfusão intermitente ou programada é o tratamento mais comum, sendo que a maior preocupação é a sobrecarga de ferro, que deve ser monitorada e quando diagnosticada realizar terapia com quelante de ferro para evitar e retardar efeitos adversos.

## 6. REFERÊNCIAS

AZEVEDO, GILVANDRA DE FÁTIMA OLIVEIRA DE; BOTELHO, LUÍS FÁBIO BARBOSA. Anemia Diseritropoiética Congênita tipo II: Relato de caso. 2016. 08 f. TCC (Graduação) - Curso de Medicina, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2016. Disponível em: <<http://www.ccm.ufpb.br/ccm/contents/documentos/biblioteca-1/tccs/tccs-2016/gilvandra-de-fatima-de-oliveira-de-azevedo.pdf>>. Acesso em: 10 out. 2018.

IOLASCON, A. et al. Congenital dyserythropoietic anemias: molecular insights and diagnostic approach. **Blood**, [s.l.], v. 122, n. 13, p.2162-2166, 12 ago. 2013. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2013-05-468223>.

IOLASCON, ACHILLE et al. Clinical aspects and pathogenesis of congenital dyserythropoietic anemias: from morphology to molecular approach. **Haematologica**. Naples: 2012. p. 1786-1794 doi:10.3324/haematol.2012.072207

HENRIQUES, GRAÇA et al. Anemia Congênita Diseritropoiética Tipo I: Um caso clínico raro de anemia. **Acta Pediátrica Portuguesa**. Portugal: 2000, p. 337-340

MARKS, PETER W.; MITUS, A. JACQUELINE. Congenital dyserythropoietic anemias. **American Journal Of Hematology**, [s.l.], v. 51, n. 1, p.55-63, jan. 1996. Wiley. [http://dx.doi.org/10.1002/\(sici\)1096-8652\(199601\)51:13.0.co;2-6](http://dx.doi.org/10.1002/(sici)1096-8652(199601)51:13.0.co;2-6).

TAMARY, HANNAH; DGANY, ORLY. Congenital Dyserythropoietic Anemia Type I. **Gene Reviews**, Seattle, p.01-11, 21 abr. 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK5313/#cda1>>. Acesso em: 10 out. 2018.

WICKRAMASINGHE, SUNITHA N.. Dyserythropoiesis and congenital dyserythropoietic anemias. **British Journal Of Haematology**, [s.l.], v. 98, n. 4, p.785-797, set. 1997. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2141.1997.2513065.x>.

WICKRAMASINGHE, SUNITHA N. Congenital dyserythropoietic anaemias: clinical features, haematological morphology and new biochemical data. **Blood Reviews**. Norfolk Place: 1998, p. 178-200 [https://doi.org/10.1016/S0268-960X\(98\)90016-9](https://doi.org/10.1016/S0268-960X(98)90016-9)

WICKRAMASINGHE, SUNITHA N. Congenital dyserythropoietic anemias. **Current Opinion In Hematology**, London, v. 07, n. 02, p.71-78, mar. 2000. <https://doi.org/10.1097/00062752-200003000-00001>

WICKRAMASINGHE, SUNITHA N.; WOOD, WILLIAM G.. Advances in the understanding of the congenital dyserythropoietic anaemias. **British Journal Of Haematology**, [s.l.], v. 131, n. 4, p.431-446, nov. 2005. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05757.x>