



Residência **RP** Pediátrica

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Pediatria

ISSN-Online: 2236-6814

Data de Submissão: 09/09/2021

Data de Aprovação: 18/09/2021

RELATO DE CASO

Piropoiquilocitose hereditária no período neonatal - relato de caso

Hereditary pyropoikilocytosis in the neonatal period - case report

Ana Beatriz Teodoro Borges¹, Magda Regina Silva Moura², Larissa Cristina Nascimento³, Adilson Botelho Filho⁴, Caroline Geraldo¹, Jéssica de Oliveira Franco¹, Júlia Machado Fernandes¹, Ana Paula Cicci de Castro Coutinho²

Palavras-chave:

Anemia hemolítica,
Icterícia neonatal,
Eliptocitose hereditária.

Resumo

A Piropoiquilocitose Hereditária é uma forma rara e grave da Eliptocitose, caracterizando-se por uma alteração no esqueleto da membrana dos glóbulos vermelhos. Trata-se de uma condição autossômica dominante com penetrância variável na eliptocitose, podendo estar em homozigose ou dupla heterozigose na Piropoiquilocitose, inicia-se desde o período neonatal, com manifestações clínicas de icterícia persistente. Relata-se aqui caso de uma recém-nascida com icterícia persistente, associada à anemia com necessidade de hemotransfusão. A evolução clínica e os achados laboratoriais foram conclusivos para o diagnóstico de Piropoiquilocitose Hereditária.

Keywords:

Anemia hemolytic,
Jaundice neonatal,
Elliptocytosis hereditary.

Abstract

The Hereditary Pyropoikilocytosis is a rare and severe form of Elliptocytosis, characterized by an alteration in the skeleton of the red blood cell membrane. It is an autosomal dominant condition with variable penetration in elliptocytosis, which may be in homozygosity or double heterozygosity in Pyropoikilocytosis, starting from the neonatal period, with clinical manifestations of persistent jaundice. We report here a case of a newborn with persistent jaundice, associated with anemia requiring blood transfusion. The clinical evolution and laboratory findings were conclusive for the diagnosis of Hereditary Pyropoikilocytosis.

¹ Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU), Residente de Pediatria - Uberlândia - Minas Gerais - Brasil.

² Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU), Serviço de Neonatologia - Uberlândia - Minas Gerais - Brasil.

³ Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU), Serviço de Hematologia Pediátrica - Uberlândia - Minas Gerais - Brasil.

⁴ Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU), Serviço de Hematologia - Uberlândia - Minas Gerais - Brasil.

Endereço para correspondência:

Ana Beatriz Teodoro Borges

Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU). Av. Pará, 1720 - Umuarama, Uberlândia - MG, 38405-320. E-mail: anabeatrizteodoroborges@gmail.com



INTRODUÇÃO

A Piropoiquilocitose hereditária (PH) é uma forma rara e grave da Eliptocitose¹, caracterizando-se por uma alteração no esqueleto da membrana dos glóbulos vermelhos. Sua intensidade varia de leve a fatal e, usualmente, inicia-se desde o período neonatal, com manifestações clínicas de icterícia persistente e, em longo prazo, pode levar o paciente à dependência crônica de transfusões sanguíneas².

A epidemiologia é marcadamente descrita no continente africano¹, e embora no Brasil não se tenha registro de dados sobre a sua prevalência, acredita-se que acompanhe a africana devido à origem étnica de nossa população. Sua etiologia reside mais comumente na associação de defeitos eliptocitogênicos graves de determinadas proteínas da membrana, incluindo a alfa-espectrina, ou ainda na homozigose para defeitos unicamente no gene da espectrina³. Trata-se de uma condição autossômica dominante com penetrância variável na eliptocitose, podendo estar em homozigose ou dupla heterozigose na PH¹, o que deve despertar para a investigação da história familiar quando um paciente apresenta anemia de origem pouco clara. Com a evolução natural da doença, a hemólise pode desaparecer e a poiquilocitose ser substituída pelos eliptócitos da Eliptocitose Hereditária comum, sendo geneticamente semelhante a uma condição autossômica recessiva heterozigótica composta⁴.

As manifestações clínicas e laboratoriais da piropoiquilocitose foram primeiro descritas em 1973 e 1975^{5,6}, e relataram três pacientes com quadro moderadamente grave de anemia hemolítica congênita, contendo em análise do esfregaço hemácias incomuns e bizarras com anisocitose, poiquilocitose e microesferocitose. As hemácias desses pacientes mostraram extensa fragmentação, brotamento da membrana celular e formação de microesferócitos quando expostas a uma temperatura constante maior ou igual a 45 °C por 15 minutos, o que se mostra em contraste com o habitual, em que fisiologicamente essas alterações apenas a 49 °C ou acima. A condição foi denominada “piropoiquilocitose congênita”.

O cuidado do bebê com PH por equipe interdisciplinar, hematologista e pediatra⁷ é de grande valia para o manejo clínico. A descrição desse caso firma sua importância em virtude da raridade da condição e da escassez de publicações científicas, especialmente no Brasil, e objetiva contribuir com o diagnóstico precoce e o manejo adequado desses pacientes.

RELATO DE CASO

Trata-se de um recém-nascido (RN) do sexo feminino, filha de mãe de 27 anos, primípara, portadora de CIA e hipertensão arterial, e evoluiu com quadro de diabetes gestacional com bom controle, sem demais intercorrências. Nasceu com idade gestacional de 36 semanas e 4 dias, em regulares condições, porém sem necessidade de manobras de reanimação neonatal, peso de 2710g. Evoluiu com icterícia

precoce, com 15 horas de vida, sendo necessária fototerapia. Não necessitou de exsanguineotransfusão, porém manteve hiperbilirrubinemia indireta persistente. Não foram observadas visceromegalias. Apresentava aos exames laboratoriais hiperbilirrubinemia indireta (BT 7,9 mg/dL; BI 7,49 mg/dl, BD 0,41 mg/dL), anemia (Hb 9,5 g/dL) microcítica (VCM 74,3 fL), CHCM de 36,1 g/dL e RDW 28,9%, sem reticulocitose (0,6%), mas aumento da enzima desidrogenase láctica (563 U/L); evidenciado à hematoscopia presença de anisopoiquilocitose acentuada, eliptócitos, esquizócitos e esferócitos (Figura 1), sugerindo o diagnóstico. A avaliação complementar evidenciou mãe e RN com tipo sanguíneo O positivo, RN com Coombs Direto negativo, Coombs Indireto materno negativo, urocultura negativa, dosagem de G6PD normal e função tireoidiana normal. Eletroforese de hemoglobinas revelou padrão FA e mielograma normocelularidade global, hiper celularidade da série eritrocítica e ausência de alterações displásicas. Apresentava ausência de história familiar para anemia, esplenomegalia e icterícia. Hemogramas materno e paterno normais, inclusive hematoscopias. Manteve em fototerapia até 8 dias de vida, necessitou de hemotransfusão por piora da anemia (Hb 7,4g/dL) com 20 dias de vida. Recebeu alta com 25 dias, em uso de ácido fólico. Segue estável em acompanhamento ambulatorial, sem intercorrências, não necessitou de novas transfusões até o momento e, em avaliação de hemograma seriados, mantinha as formas encontradas à hematoscopia inicial, aos 7 meses apresentou ao hemograma Hb 10 g/dL, VCM 71,9 fL e presença apenas de ovalócitos (Figura 2), mostrando uma evolução em melhora conforme esperado. A evolução clínica e os achados laboratoriais foram assim conclusivos para o diagnóstico de Piropoiquilocitose Hereditária.

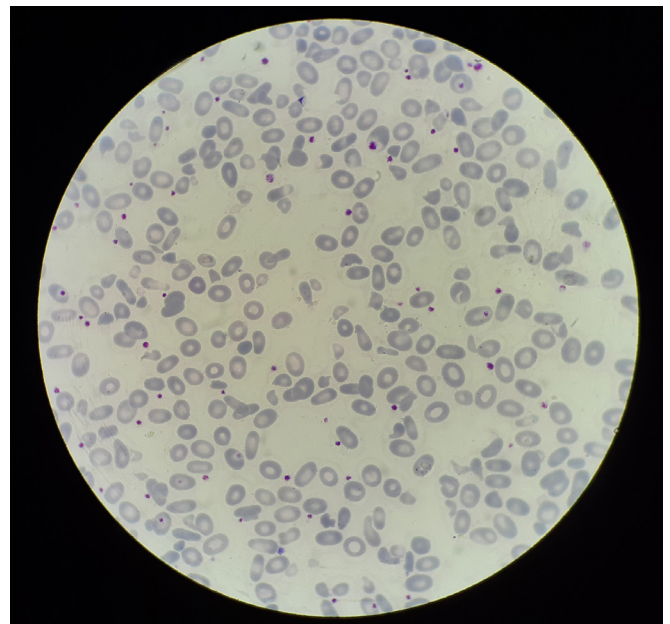


Figura 1. Hematoscopia no período neonatal evidenciando presença de anisopoiquilocitose acentuada, eliptócitos, esquizócitos e esferócitos.

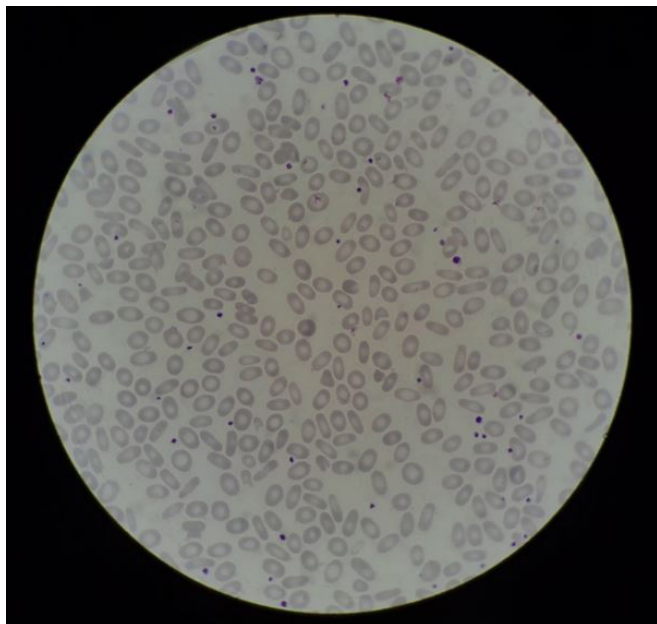


Figura 2. Hematoscopia aos 7 meses de vida evidenciando presença apenas de ovalócitos.

DISCUSSÃO

A fisiopatologia da Piropoiquilocitose decorre de um defeito na tetramerização da proteína espectral ou no complexo juncional, levando à fraqueza no esqueleto da membrana dos glóbulos vermelhos e sua consequente fragmentação extravascular, semelhante ao observado em queimados após destruição das interações do citoesqueleto pelo calor¹. No período neonatal, a hemólise é marcadamente pior. Hipotetiza-se que seja em função das altas concentrações de hemoglobina fetal (HbF) nas hemácias. A HbF não se liga ao composto hemático 2,3-difosfoglicerato (DPG) e, como resultado, grandes quantidades de 2,3-DPG livre estão disponíveis para interagir e desestabilizar o citoesqueleto de hemácias, produzindo poiquilocitose e anemia hemolítica. À medida que os níveis de HbF declinam nos primeiros meses de vida, a contribuição do 2,3-DPG para o processo hemolítico diminui, a hemólise desaparece e os poiquilocitos são substituídos pelos eliptócitos característicos da Eliptocitose¹, conforme evidenciado à análise seriada da hematoscopia da paciente.

Em casos mais raros e graves, pode haver acometimento ainda durante a gestação, evoluindo com hidropsia fetal⁷, provavelmente devido a defeitos mais amplos na espectralina. No período neonatal, a piropoiquilocitose manifesta-se por anemia hemolítica grave, levando à anisopoiquilocitose importante. As crianças comumente nascem a termo com um nível de hemoglobina dentro dos parâmetros normais quando coletado no sangue do cordão umbilical⁸. Porém, nos primeiros dias de vida, o nível de hemoglobina diminui rapidamente, o que pode exigir inclusive transfusões, como descrito neste caso. A icterícia é o sinal mais importante nos neonatos, sendo o que despertou a investigação no caso principalmente pelo aspecto de tempo

prolongado, na maioria das vezes necessita de fototerapia, e alguns casos de exsanguineotransfusão.

Laboratorialmente, o exame do esfregaço de sangue quanto à morfologia dos eritrócitos tem sido um método de diagnóstico prático e produtivo para avaliar neonatos com hiperbilirrubinemia⁹. Na Piropoiquilocitose, evidencia-se anisocitose grave, fragmentos celulares, micropoiquilocitose, microesferócitos e eritrócitos em desenvolvimento. Esse dado mostrou-se de grande esclarecimento na elucidação do caso aqui relatado, reforçando a efetividade dessa análise. Um baixo VCM (30 a 75 fL), devido a glóbulos vermelhos fragmentados é característico, porém, em alguns casos, pode se apresentar no limite superior, como na paciente aqui descrita e em um relato da literatura de um recém-nascido de 17 dias¹⁰, que se apresentou com icterícia, decorrente de anemia severa (Hb 6,9 g/dl), cujo VCM foi de 87,5 fL, com diagnóstico de piropoiquilocitose sugerida pelo esfregaço. A fragilidade osmótica geralmente é normal nos indivíduos sem hemólise, mas podem demonstrar aumento de fragilidade nas formas graves, porém não se trata de um exame indispensável para o diagnóstico^{1,10}.

Em um relato de acompanhamento de oito recém-nascidos e lactentes com Piropoiquilocitose, realizado no Children's National Medical Center, em Washington⁵, a hiperbilirrubinemia neonatal estava presente em todos os casos, inclusive com necessidade de intervenção médica de fototerapia ou exsanguineotransfusão, o que se mostra concordante com o caso e a literatura. Nesses pacientes, foram descartadas as hipóteses de doença hemolítica do recém-nascido, sepse, deficiência de G6PD, anemia hemolítica autoimune e esferocitose, conforme ocorrido na investigação do caso em questão, por se tratar de diagnósticos diferenciais importantes e prevalentes no período neonatal. Ao se avaliar os esfregaços de sangue periférico ao nascimento dos oito pacientes, a presença de microcitose, fragmentos de glóbulos vermelhos e acentuados poiquilocitos foi determinante no diagnóstico, assim como no paciente descrito.

Nas crianças mais velhas, infecções ou doenças intercorrentes podem deflagrar graus de hemólise, inclusive com anemia, com necessidade de transfusões ocasionais. Como exemplo, as infecções pelo parvovírus B19, em que há piora da anemia, cursando com palidez, astenia, dispneia, febre e erupção cutânea clássica, sendo necessária a internação por vezes para compensação e manejo da anemia⁷. Geralmente, orienta-se o uso do ácido fólico suplementar a indivíduos com mais de um grau mínimo de hemólise, a fim de prevenir a deficiência de folato, conforme utilizado pela paciente relatada, embora essa prática não tenha sido estudada em profundidade para casos de eliptocitose². Quando há anemia crônica, que requer transfusões periódicas, outras terapêuticas são consideradas, como a esplenectomia total ou subtotal¹¹, devidamente efetivas, ou o uso da eritropoietina, ainda sem estudos com evidência suficiente² em pacientes com piropoiquilocitose.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A piropoikilocitose é uma forma rara e potencialmente grave da eliptocitose, que deve ser reconhecida pelos pediatras, devido a sua manifestação de icterícia no período neonatal. O acompanhamento dessas crianças mostra a estabilização dos valores da hemoglobina variando de um paciente para outro e, na ausência de outros sintomas, uma visita anual ao especialista é indicada. Os pais devem ser alertados sobre o risco de piora da anemia, o que pode ocorrer principalmente na vigência de infecções virais, quando devem procurar atendimento médico para melhor monitoramento e cuidado. O diagnóstico permite ainda a exploração familiar e o aconselhamento genético aos pais, visto que é uma condição hereditária.

REFERÊNCIAS

1. Mentzer WC. Hereditary elliptocytosis and related disorders. Post TW (ed.). UpToDate, Waltham, MA, 2020.
2. Pincez T, Guitton C, Landman-Parker J, Brousse V, Gauthier F, Da Costa L, et al. Subtotal and total splenectomy for hereditary pyropoikilocytosis: Benefits and outcomes. *Am J Hematol*. 2018 Oct;93(10):E340-2. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajh.25223>. Epub 2018 Sep 26. PMID: 30035308.
3. Bahr TM, Lozano-Chinga M, Agarwal AM, Mezmarich JA, Gerday E, Smoot JL, et al. Dizygotic twins with prolonged jaundice and microcytic, hypochromic, hemolytic anemia with pyropoikilocytosis. *Blood Cells Mol Dis*. 2020 Nov;85:102462. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2020.102462>. Epub 2020 Jun 25. PMID: 32623341.
4. Christensen RD, Nussenzweig RH, Reading NS, Agarwal AM, Prchal JT, Yaish HM. Variations in both α -spectrin (SPTA1) and β -spectrin (SPTB) in a neonate with prolonged jaundice in a family where nine individuals had hereditary elliptocytosis. *Neonatology*. 2014;105(1):1-4. DOI: <https://doi.org/10.1159/000354884>. Epub 2013 Oct 31. PMID: 24193021.
5. DePalma L, Luban NL. Hereditary pyropoikilocytosis. Clinical and laboratory analysis in eight infants and young children. *Am J Dis Child*. 1993 Jan;147(1):93-5. DOI: <https://doi.org/10.1001/archpedi.1993.02160250095029>. PMID: 8418610.
6. Mallouh A, Sa'di AR, Ahmad MS, Salamah M. Hereditary pyropoikilocytosis: Report of two cases from Saudi Arabia. *Am J Med Genet*. 1984 Jul;18(3):413-7. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320180309>.
7. Da Costa L, Galimand J, Fenneteau O, Mohandas N. Hereditary spherocytosis, elliptocytosis, and other red cell membrane disorders. *Blood Rev*. 2013 Jul;27(4):167-78. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.blre.2013.04.003>. Epub 2013 May 9. PMID: 23664421.
8. Gallagher PG, Forget BG. Hematologically important mutations: spectrin variants in hereditary elliptocytosis and hereditary pyropoikilocytosis. *Blood Cells Mol Dis*. 1996;22(3):254-8. DOI: <https://doi.org/10.1006/bcmd.1996.0105>. PMID: 9075575.
9. Christensen RD, Nussenzweig RH, Yaish HM, Henry E, Eggert LD, Agarwal AM. Causes of hemolysis in neonates with extreme hyperbilirubinemia. *J Perinatol*. 2014 Aug;34(8):616-9. DOI: <https://doi.org/10.1038/jp.2014.68>. Epub 2014 Apr 24. PMID: 24762414.
10. Bayhan T, Ünal Ş, Gümrük F. Hereditary Elliptocytosis with Pyropoikilocytosis. *Turkish Journal of Haematology*. *Turk J Haematol*. 2016 Mar;33(1):86-7. DOI: <https://doi.org/10.4274/tjh.2015.0054>.
11. Medejel N, Garçon L, Guitton C, Cynober T, Bader-Meunier B. Effect of subtotal splenectomy for management of hereditary pyropoikilocytosis. *Br J Haematol*. 2008 Jun;142(2):315-7. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07140.x>.