



Universidade Federal da Bahia
Faculdade de Medicina
Pediatria



Anemia hipocrômica microcítica

Diagnóstico diferencial

Fernanda C. Costa

Fernanda M. de Andrade

Jamima Tamandaré

Pedro Teixeira

Orientação: Profa Silvana F. Fonseca

Caso clínico

- Identificação: Masculino, 3 anos, natural e procedente de Salvador.
- QP: Anemia há +/- 1 ano
- HMA: Genitora refere que há 8 meses, em pré-operatório de herniorrafia, foi detectada anemia. Fez uso de sulfato ferroso durante 6 meses, sem melhora, tendo sido então encaminhado para o ambulatório de Hematologia pediátrica. Há dois meses sem medicação.

Caso clínico

- OBS: Verificado que a dose e a forma de administração do sulfato ferroso foram adequadas.
- IS: NDN
- AM: Gestação sem intercorrências. Nascido de PSNV a termo. Berçário sem intercorrências.
- Vacinação: OK
- DNPM: OK
- Hábitos de vida: nega exposição ao Chumbo

Caso clínico

- H. Alimentar: Leite materno exclusivo por seis meses.

7:30h – Café c/ leite + pão, queijo, bolo

10:00h – suco ou frutas + biscoito

12:00h – aceita bem comida de sal; come carne 4x semana

15:00h – pão, biscoito, suco

19:00h – igual ao almoço

21:00h – leite c/ nescau ou mingau

Caso clínico

- A. Familiares: Pais e irmã sadios.
Não sabe sobre casos de anemia na família.
Nega ascendência mediterrânea.

Exame físico

- BEG, eupnéico, afebril, ativo, corado, hidratado.
- Pele s/ alterações.
- TCSC bem distribuído.
- Linfonodos: Micropoliadenopatia generalizada, o maior c/ 0,5 cm, s/ características patológicas.
- Mucosas: normocrômicas, anictéricas
- Orofaringe s/ alterações.
- AR, ACV, abdome s/ alterações
- Genit: Masculina, testículos tópicos, pênis s/ alterações.
- Extremidades e Sistema Nervoso s/ alterações.

Exames laboratoriais

(prévios 'a consulta)

- GV: 3.800.000 (VR: 3.900.000 – 5.300.000)
- Hb: 11,3g/dl (VR:11,5 – 13,5 g/dl)
- Ht: 36% (VR: 34 – 40 %)
- VCM: 70 (VR: 75 – 87)
- HCM: 21 (VR: 24 – 30)
- RDW: 18 (VR: 11,5 – 14,5)
- Séries Branca e Plaquetária normais.

Hipóteses Diagnósticas

- Eutrofia
- Bom DNPM
- Estado vacinal atualizado
- Anemia leve hipocrômica microcítica a esclarecer:
 - Ferropriva por perda?
 - Alfa talassemia?
 - Beta talassemia menor?
 - Hemoglobina Lepore?

Exames Solicitados

◆ Hemograma c/ reticulócitos

- GV: 3.900.000
- Hb: 11,7
- VCM: 69
- HCM: 21
- RDW: 17,5
- Ret: 2%

◆ **HPLC**: A₁: 97%

A₂: 2%

F: 1%

◆ **Ferritina**: 56 µg/dl

Evolução

- Hipocromia + microcitose com ou sem anemia a esclarecer

-Secundários a α talassemia?

- Afastada deficiência de Fe
- Afastado β talassemia menor
- Afastado presença de Hb anômala
- Pouco provável anemia de doença crônica, anemia sideroblástica congênita e intoxicação por Pb

Pesquisa Familiar

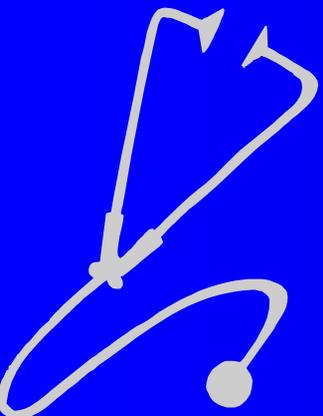
Pai

- GV: 4,7 (4,5 – 5,9)
- Hb: 14 (13,5 – 17,5)
- Ht: 42 (41 – 53)
- **VCM: 72** (80 – 100)
- **HCM: 23** (26 – 34)

Mãe

- GV: 4,5 (4 – 5,2)
- Hb: 13,5 (12 – 16)
- Ht: 40 (36 – 46)
- VCM: 99 (80 – 100)
- HCM: 31 (26 – 34)

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL
DE ANEMIAS MICROCÍTTICAS E
HIPOCRÔMICAS**



AVALIAÇÃO INICIAL

História clínica

Exame físico

Exames Laboratoriais

- Hemograma – parâmetros variam de acordo idade e sexo

HEMOGRAMA: Valores Normais para Idade

Idade	Hb (M /-2DP)	VCM (M / -2DP)	HCM (M /- 2DP)
1-3d	18,5/14,5	108/95	34/31
1sem	17,5/13,5	107/88	34/28
2sem	16,5/12,5	105/86	34/28
1mês	14,0/10,0	104/85	34/28
2m	11,5/ 9,0	96/77	30/26
3-6m	11,5/ 9,5	91/74	30/25
0,5-2a	12,0/11,0	78/70	27/23
2-6a	11,5/12,5	81/75	27/24
6-12a	13,5/11,5	86/77	29/25
• 12-18a			
Masc	14,5/13,0	88/78	30/25
Fem	14,0-12,0	90/78	30/25

CAUSAS DE ANEMIA MICROCÍTICA E HIPOCRÔMICA

- Deficiência de Ferro
- Talassemias
- Anemia de Doença Crônica
- Anemia Sideroblástica
- Intoxicação pelo Chumbo
- Hemoglobinopatias (HbC, Lepore)

ANEMIA FERROPRIVA

ANEMIA POR DEFICIÊNCIA DE FERRO

- ✓ Causa mais comum de anemia em todo o mundo;
- ✓ Muito freqüente nos dois primeiros anos de vida;
- ✓ Causas: dieta deficiente em ferro, absorção diminuída, aumento das necessidades, perda sangüínea, seqüestro de ferro.

ACHADOS CLÍNICOS

- ✓ Sintomas da anemia (fadiga fácil, taquicardia, taquipnéia aos esforços);
- ✓ Alterações de pele e mucosas (língua lisa, unhas quebradiças, queilose angular);
- ✓ Disfagia (formação de membranas esofágicas – Síndrome de Plummer-Vinson);
- ✓ Pica (apetite incomum por alimentos específicos).

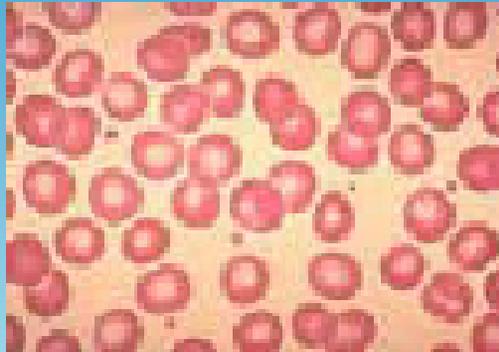
DIAGNÓSTICO

ACHADOS NO HEMOGRAMA

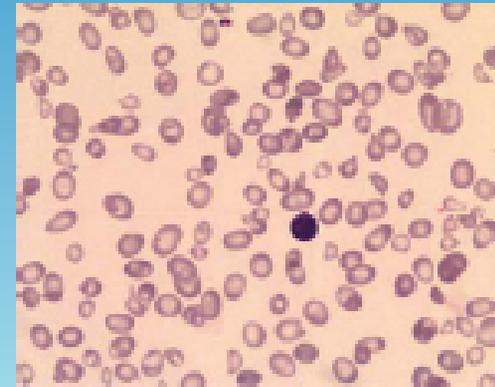
- ✓ Microcitose e Hipocromia
- ✓ Reticulocitopenia;
- ✓ RDW elevado ($>16\%$);
- ✓ Esfregaço periférico = microcitose, hipocromia, anisocitose, poiquilocitose. Células-alvo, células hipocrômicas com aspecto de bastão (cigar cell) e eritrócitos nucleados, se anemia intensa.

Morfologia de sangue periférico:

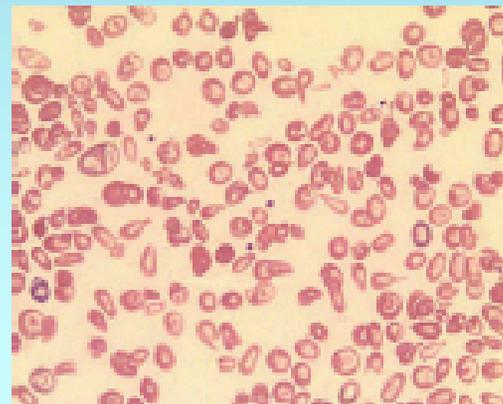
normal



anisocitose



poiquilocitose



DIAGNÓSTICO

ESTUDO DO FERRO SÉRICO E SUAS PROTEÍNAS TRANSPORTADORAS:

- ✓ Ferritina sérica – diminuída ($< 12\text{ng/dL}$);
- ✓ Transferrina sérica – aumentada;
- ✓ Saturação de Transferrina – diminuída ($< 12\%$);
- ✓ Ferro sérico – diminuído;
- ✓ Capacidade de ligação de ferro – aumentada.

DIAGNÓSTICO

- ✓ Na anemia da doença crônica os níveis de ferritina e transferrina estão aumentados e o ferro sérico é baixo.

Estes exames só são úteis quando não há processo inflamatório presente.

DIAGNÓSTICO

DE CERTEZA:

- ✓ Visualização direta dos estoques de ferro na MO (hemossiderina)
- ✓ Resposta ao teste terapêutico com sulfato ferroso (↑ da Hb em 4 semanas ou ↑ de reticulócitos até o 7º dia de tratamento)

ANEMIA DA DOENÇA CRÔNICA

ANEMIA DA DOENÇA CRÔNICA

ASPECTOS GERAIS

- ✓ Mais comum em pacientes hospitalizados;
- ✓ Anemia moderada, bem tolerada;
- ✓ Normocítica normocrômica em 60-70% dos casos, no restante , microcítica hipocrômica.

ANEMIA DA DOENÇA CRÔNICA

- ✓ Ferritina sérica e reservas de ferro da MO aumentadas;
- ✓ Capacidade de ligação do ferro diminuída;
- ✓ Hipoferremia:
 - Incorporação desproporcional do ferro à ferritina (reagente de fase aguda);
 - Competição dos microorganismos e processos malignos pelo ferro;

ANEMIA SIDEROBLÁSTICA

ANEMIA SIDEROBLÁSTICA

- ✓ Causa pouco comum de anemia hipocrômica;
- ✓ Produção alterada do componente HEME da Hb;
- ✓ Defeito na produção de Protoporfirina → desequilíbrio entre suprimento de ferro e incorporação no HEME → sobrecarga de ferro nas mitocôndrias.

ANEMIA SIDEROBLÁSTICA

- ✓ Eritropoese ineficaz → acúmulo de ferro na MO e anemia hipocrômica concomitante;
- ✓ Hiperferremia;
- ✓ Saturação quase total da transferrina
- ✓ Eritrócitos são denominados “Sideroblastos em anel”;
- ✓ Distribuição das mitocôndrias em região perinuclear das cél. em desenvolvimento

ANEMIA SIDEROBLÁSTICA

DIAGNÓSTICO:

(Exame da MO)

- ✓ Hiperplasia eritróide;
- ✓ Depósito de ferro aumentado;
- ✓ Visualização dos sideroblastos em anel (corados com Azul da Prússia).

ANEMIA SIDEROBLÁSTICA

FORMA ADQUIRIDA

- ✓ Associada a fármacos ou toxinas – álcool, chumbo, cloranfenicol, vários agentes antituberculosos.
- ✓ Álcool etílico (↑qtde) interfere no metabolismo da piridoxina – coenzima essencial na síntese da porfirina), além disso, é uma toxina mitocondrial.

ANEMIA SIDEROBLÁSTICA

FORMA HEREDITÁRIA

- ✓ Caráter recessivo ligado ao cromossomo X;
- ✓ Moderada hepatoesplenomegalia devido a sobrecarga de ferro;
- ✓ Respondem a Piridoxina

INTOXICAÇÃO PELO CHUMBO

INTOXICAÇÃO PELO CHUMBO

- ✓ Relacionado a picacismo em crianças (tintas a base de chumbo) e contaminação ambiental;
- ✓ Diminuição na incidência nas últimas duas décadas.

INTOXICAÇÃO PELO CHUMBO

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

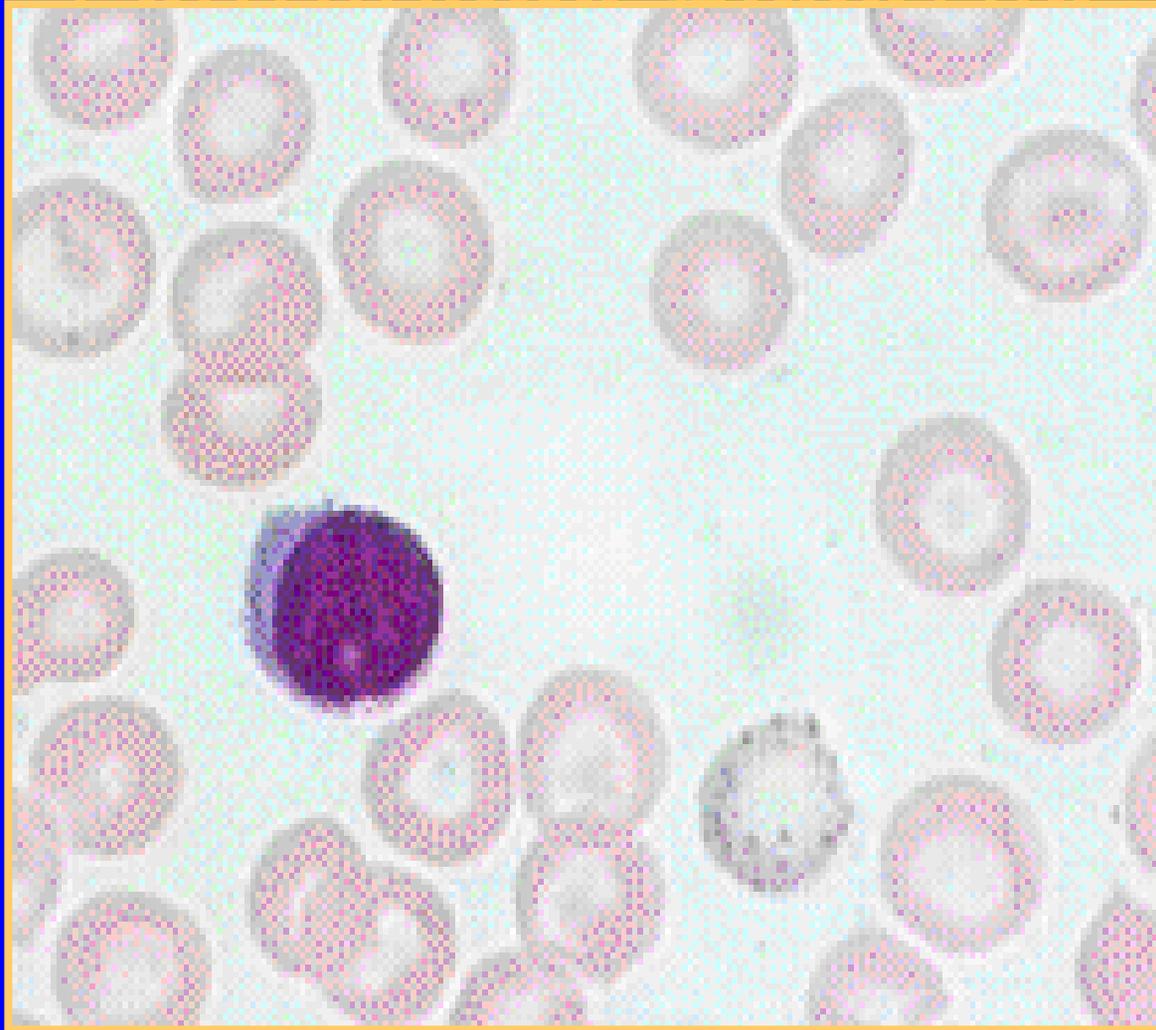
- ✓ TGI – dor abdominal difusa, náuseas, vômitos, anorexia, constipação, ocasionalmente diarreia.
- ✓ Sangue – hemácias com pontilhado basofílico, anemia hipocrômica.
- ✓ SNC – irritabilidade, incoordenação, lapsos de memória, apatia, paranóia, cefaléia, etc.

INTOXICAÇÃO PELO CHUMBO

DIAGNÓSTICO

- ✓ Esfregaço do sangue periférico – pontilhado basofílico;
- ✓ Concentração corpórea de chumbo ($>10\mu\text{g}/\text{dl}$ em crianças);
- ✓ Dosagem de Protoporfirina Eritrocitária e Protoporfirina Zinco no sangue total (indicadores que também estão aumentados na ferropriva).

Pontilhado Basófilo



The background is a dark blue gradient. A thin, light blue curved line starts from the top left and curves towards the center. A larger, light blue shape, resembling a stylized 'C' or a partial circle, is positioned in the lower right quadrant, overlapping the main background.

TALASSEMIA

TALASSEMIAS

TRAÇO ALFA-TALASSÊMICO

- ✓ Anemia discreta;
- ✓ VCM muito baixo;
- ✓ Reticulócitos e parâmetros para ferro normais;
- ✓ Esfregaço periférico – microcitose, hipocromia, células-alvo, acantócitos (alt. discretas);
- ✓ Eletroforese de HB – percentagem normal de HbA2 e HbF

TALASSEMIAS

DOENÇA DA HbH

- ✓ Anemia hemolítica variavelmente grave;
- ✓ VCM muito baixo;
- ✓ Esfregaço periférico – hipocromia, microcitose, células-alvo, poiquilocitose;
- ✓ Reticulocitose;
- ✓ Eletroforese de Hb – HbH = 10-40% (hemoglobina de rápida migração).

Hemoglobina H



TALASSEMIAS

TALASSEMIA BETA-MINOR

- ✓ Anemia discreta;
- ✓ VCM e HCM baixos;
- ✓ Reticulócitos - normal ou levemente aumentado;
- ✓ Esfregaço - pontilhado basofílico pode estar presente;
- ✓ Eletroforese de Hb – HbA2 = 4-8%, HbF pode estar aumentada(1-5%).

TALASSEMIAS

TALASSEMIA BETA-MAIOR

- ✓ Anemia severa;
- ✓ Esfregaço bizarro – poiquilocitose, hipocromia, microcitose, células-alvo, pontilhado basofílico, eritrócitos nucleados;
- ✓ Eletroforese de Hb – pouca ou nenhuma HbA, HbF é a principal.

Hb-LEPORE

- ✓ Produto da fusão cruzada dos genes das globinas δ e γ ;
- ✓ Mesma mobilidade eletroforética de HbS, em pH alcalino ;
- ✓ Heterozigotos têm anemia leve c/ hipocromia e microcitose e 12% dessa Hb

ALFA TALASSEMIAS

- Hemoglobina Normal do Adulto

HbA = Alfa 2 Beta 2

HbF = Alfa 2 Gama 2

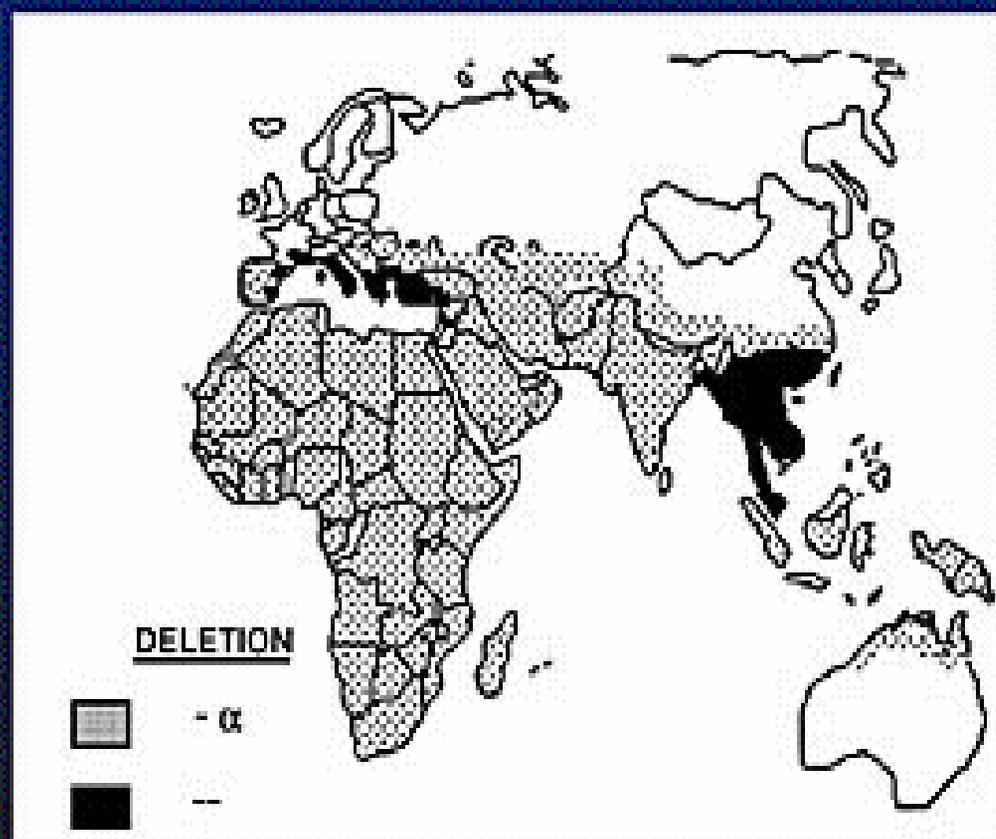
HbA2 = Alfa 2 Delta 2

- Síndromes Talassêmicas: Diminuição ou ausência da síntese das cadeias globínicas.

Alfa + ou Alfa 0

Beta + ou Beta 0

Distribution of α -Thalassemia



From: Hill, A. V. S. (1992) *Baillière's Clinical Hematology* 5:209-238

ALFA TALASSEMIAS

- Síntese das cadeias alfa é controlada por 2 pares de genes (clusters alfa genes) situados no cromossomo 16

- TIPOS DE ALFA TALASSEMIA

Alfa 0 : 4 genes ausentes

ausência de HbA

Formação de tetrâmeros Beta (HbH) e Gama (HbBart)

Hidropsia fetal

ALFA TALASSEMIAS

Alfa + : Formas Heterozigóticas

Ausência de 3 genes : curso mais grave

↓ HbA e excesso de cadeias Beta (HbH)

Menor quantidade de HbBart

Associação entre alfa e beta Talassemias

Associação entre alfa-Thal e HbS

ALFA TALASSEMIAS

Forma Homozigótica: hidropsia fetal

↓ da gravidade quanto menor a deleção : del de 1 gene
quase não há anemia hemolítica

HbH instável → Oxidação → Deformidades do citoesqueleto
→ hemólise → Esplenomegalia
 ↘ Siderose (Alt. Cardíacas, endócrinas, hep.)

Hiperplasia medular → alt. ósseas

ALFA TALASSEMIAS

DIAGNÓSTICO:

- Hemograma: anemia microcítica e hipocrômica
aniso e poiquilocitose
hemácias em alvo
eritroblastos circulantes
reticulocitose discreta
- Eletroforese de proteínas

ALFA TALASSEMIAS

Fenótipo	HbAA 4	Psilenc 3	T Talass 2	DHbH 1	H fetal 0
Genes alfa	($\alpha\alpha / \alpha\alpha$)	($\alpha\alpha / \alpha-$)	($\alpha\alpha / --$) ($\alpha- / \alpha-$)	($\alpha- / --$)	($-- / --$)
% HbBart ao nasc.	zero	0 - 2	2 - 10	10 - 40	80 - 100
% de HbH	zero	traços	2 - 5	5 - 20	0 - 20
Precipitado de HbH	zero	1 / 5000	5 / 5000	20 - 100	1000/5000
Microcitose	0	0 / +	+	++ / +++	+++
Hipocromia	0	0 / +	+	++ / +++	+++
Hb	12 - 16	11 - 15	10 - 13	8 - 10	< 7

ALFA TALASSEMIAS

TRATAMENTO

- Evitar uso de ferro e drogas oxidantes
- Quelantes de Ferro: Desferrioxamina EV ou SC
Deferiprone VO
- Transfusões de sangue: manter Hb entre 10-12 e inibir eritropoese exagerada.
- Transplante de medula: sobrevida x medidas de suporte

PREVENÇÃO

- Aconselhamento genético
- Diagnóstico pré-natal : amniocentese

Triagem Neonatal : estudo de hemoglobinopatias em um grupo de recém-nascidos da cidade do Salvador - BA

Elisangela Adorno, Fabio Davi Couto, José P. de Moura Neto, Luciana Abbhunsen, Juliana P. B. Menezes, Mitermayer G. dos Reis, Marilda de S. Gonçalves

- Elevada prevalência de hemoglobinopatias no Brasil
- Bahia : entre as maiores taxas no país
- Diagnostico precoce : impacto significativo em morbidade e mortalidade

Material e Métodos

- Inquérito epidemiológico com 600 RN provenientes de parto normal da Maternidade Tsylla Balbino
- Amostras de sangue do cordão umbilical
- Determinação das hemoglobinas : eletroforese horizontal em gel Agar a 1% em tampão citrato – ácido cítrico pH 6,0
- Confirmada por eletroforese em fitas de acetato de celulose, Tampão Tris – Borato – EDTA pH 8,9

Material e Métodos

- Análise molecular – Dna extraído de leucócitos , pelo método direto GFX Genomic Blood DNA Purification Kit
- Talassemias alfa(3,7 kb) pesquisadas pela Reação de Polimerase em Cadeia – PCR, utilizando – se Primers para as cadeias específicas
- Análise estatística – banco de dados criado no software EPI-INFO versão 6.04

Resultados

Resultados dos padrões de hemoglobinas(592 RN)

538 RN (90,9%) – padrão FA

19 RN (3,2%) – padrão FAC

33 RN (5,6%) – padrão FAS

02 RN (0,3%) – padrão FC

Resultados

Padrão FAS de acordo com a raça (26 RN)

11 RN (42,30%) - mulatos

08 RN (30,77%) - negros

07 RN (26,90%) - brancos

Resultados

Resultados do PCR para a talassemia alfa(3,7kb) em
590 RN

456 RN (77,29 %) – genes alfa normais

120 RN (20,34 %) – portadores heterozigotos

14 RN (2,37 %) – portadores homozigotos

Resultados

30 RN FAS :

- 10 (33,33%) foram heterozigotos para talassemia alfa (3,7 kb)
- 01 (3,34%) foram homozigotos para talassemia alfa (3,7 kb)

16 RN FAC :

- 04 (25%) foram heterozigotos para talassemia alfa (3,7 kb)

- Necessidade de realização de triagem neonatal para hemoglobinopatias
- Segmento clínico dos portadores
- aconselhamento genético às famílias

Juramento Hipocrático

“Tenha, em relação às
doenças, duas coisas
em vista:
seja útil ou,
ao menos,
não prejudique.”

Hipócrates - c430 aC

Hippocrate. Oevres completes
d'Hippocrate. Vol. II Épidémies
premier livre.
Paris: Bailliéré, 1840:635.

“Errar é Humano”...

...E Acertar, também é!



Obrigado