



SERVIÇO DE MEDICINA III

Director: Dr. Nuno Bragança

Orientador: Dra. Susana Heitor

HEMOGLOBINOPATIAS

05/07/2012

CASO CLÍNICO

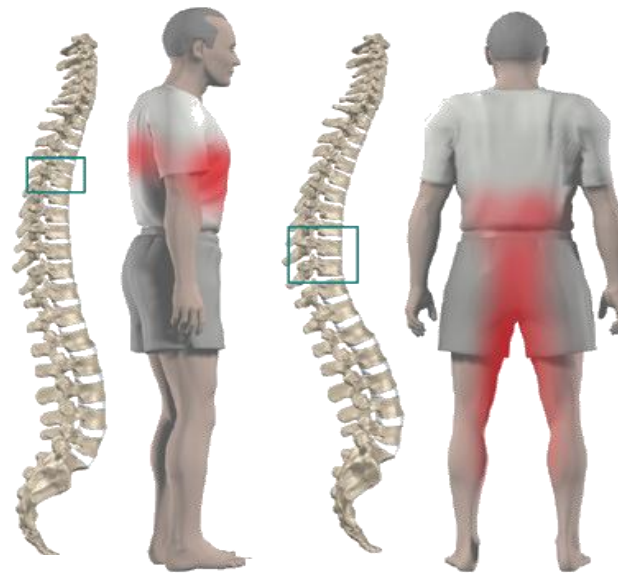


- J.S., sexo masculino, 50 anos.
- Raça negra.
- Natural da Guiné-Bissau. Reside em Portugal há 12 anos.
- Antecedentes Pessoais:
 - Extracção de corpo estranho (fragmento metálico) da articulação tibio-társica direita e úmero direito, em 2009.
 - **Sem** hábitos tabágicos e/ou alcoólicos. **Nega** alergias.
- **Nega** medicação em ambulatório.

CASO CLÍNICO

➤ Recorreu ao SU:

- 20 de Julho de 2011
- Lombalgia com irradiação aos MI's e toracalgia, com 3 dias de evolução.



CASO CLÍNICO

➤ Exame objectivo (SU):

- Vigil, calmo, orientado e colaborante. Muito queixoso.
- Apirético (35,5°C); PA: 162/90 mmHg; FC: 68 bpm
- Mucosas pálidas. Desidratado.
- Escleróticas sub-ictéricas
- ACP: sem alterações
- Abdómen: livre
- MI's: sinais de insuficiência venosa bilateralmente

CASO CLÍNICO

➤ Exames complementares de diagnóstico (SU):

- Analiticamente (20/07):

Análise	Resultado	Unidade	V. referência
Hemoglobina	6.9	g/dL	13-18
Hematócrito	19.1	%	40-54
VGM	77	fL	79-99
HGM	27.8	pg	27-32
Leucócitos	21.9	10 ³ /μL	4-11
Neutrófilos	61 (13.4)	%	1.5-6.9
Eritroblastos	2.1	/100 Leuc	< 0.8
Plaquetas	342	10 ³ /μL	150-400
INR	1.1		< 1.2
D-dímeros	4400	μg/L	< 500
AST	70	UI/L	15-37
LDH	709	U/L	85-227
Creatinina	0.90	mg/dL	0.80-1.30
PCR	1.58	mg/dL	0.05-1.00
CK-total	754	UI/L	39-308

CASO CLÍNICO

➤ Exames complementares de diagnóstico (SU):

- ECG: ritmo sinusal (FC: 57 bpm), sem alterações da repolarização.
- Radiografia de tórax: sem alterações pleuro-parenquimatosas significativas.



- 1 UCE (sem complicações e com bom rendimento)
- TAC de tórax com protocolo TEP
 - “ausência de defeitos de repleção a nível da circulação arterial pulmonar seguramente atribuíveis a fenómenos de tromboembolismo;
 - ausência de derrame pleural;
 - heterogenidade da estrutura de alguns corpos vertebrais a nível dorsal baixo (osteoporose?)”

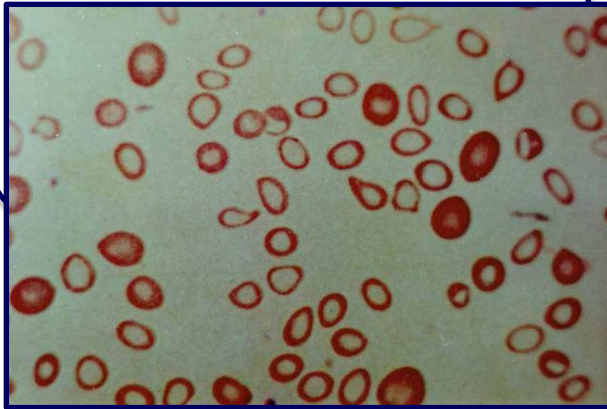
CASO CLÍNICO

➤ Serviço Medicina III (22/07):

D1

Série Eritrocitária Anisopoiquilocitose moderada.
Policromatofilia.
Alguns eritroblastos.

▪ Dores ósseas generalizadas (+)



Análise	Resultado	Unidade	V. referência
Hemoglobina	8.2	g/dL	13-18
VGM	78.9	fL	79-99
HGM	28.4	pg	27-32
Leucócitos	15.7	$10^3/\mu\text{L}$	4-11
Neutrófilos	71.8	%	1.5-6.9
Eritroblastos	187.9	/100 Leuc	< 0.8
Reticulócitos	0.04	$\times 10^6/\mu\text{L}$	0.05-0.10
Plaquetas	286	$10^3/\mu\text{L}$	150-400
VS	93	mm	< 13
D-dímeros	27778	$\mu\text{g/L}$	< 500
LDH	3868	U/L	85-227
Bilirrubina T	3.53	mg/dL	0.3-1.0
PCR	29.97	mg/dL	0.05-1.00
CK-total	1167	UI/L	39-308
Ferro	91	$\mu\text{g/dL}$	65-175
Ferritina	5667	ng/mL	22-322
Ácido fólico	3.63	ng/mL	3-17
Vit. B12	704	pg/mL	193-982

CASO CLÍNICO

➤ Serviço Medicina III:

▪ Admitiu-se:

- ✓ Hemólise
- ✓ Processo infeccioso (coluna?)
- ✓ Fenómenos trombóticos
- ✓ Rabdomiólise
- ✓ Leucemia ?

ECD

- Análises de seguimento
- TAC coluna lombo-sagrada
- HCs e UC
- Haptoglobina
- Teste de Coombs
- Teste HPN
- Mielograma
- G6PD
- Electroforese Hbs
- Auto-anticorpos
- Serologias Bacterianas (*Borrelia*, *Mycoplasma*, *Coxiella*, *Legionella*).
- Serologias virais (HIV, EBV, CMV, Parvovírus B19)

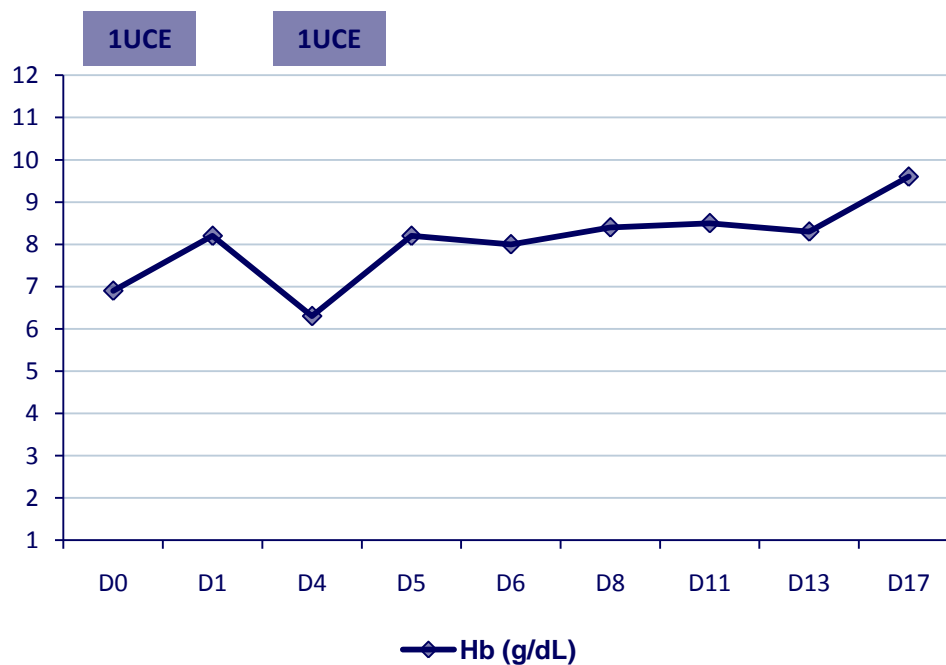
CASO CLÍNICO

➤ Serviço Medicina III:

▪ Evolução clínica e analítica:

- Melhoria gradual e espontânea das queixas álgicas.
- Estabilização dos valores de **Hb**.

Fluidoterapia
Analgesia
Antiagregação



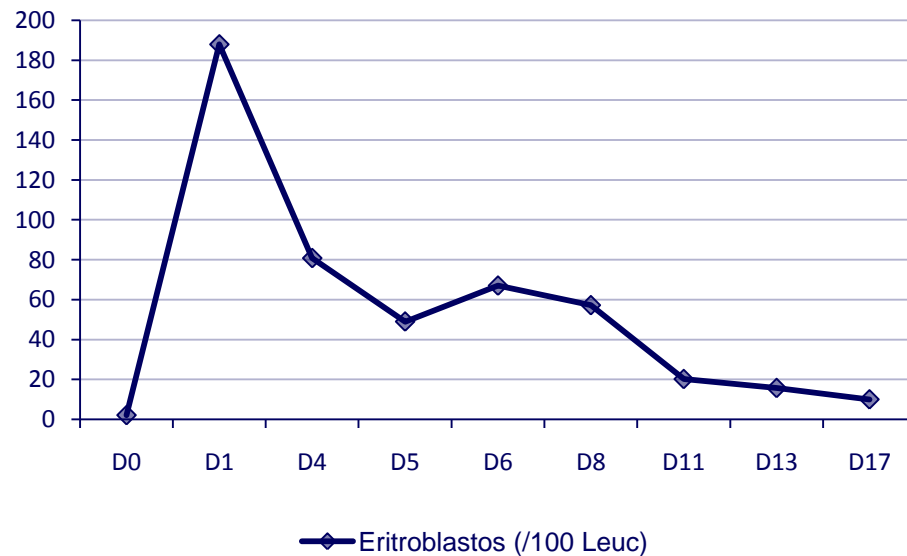
CASO CLÍNICO

➤ Serviço Medicina III:

▪ Evolução clínica e analítica:

- Diminuição do valor de **eritroblastos** no sangue periférico.

Fluidoterapia
Analgesia
Antiagregação

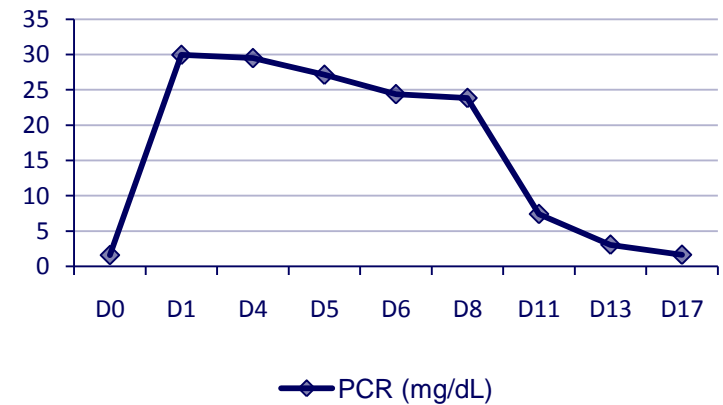
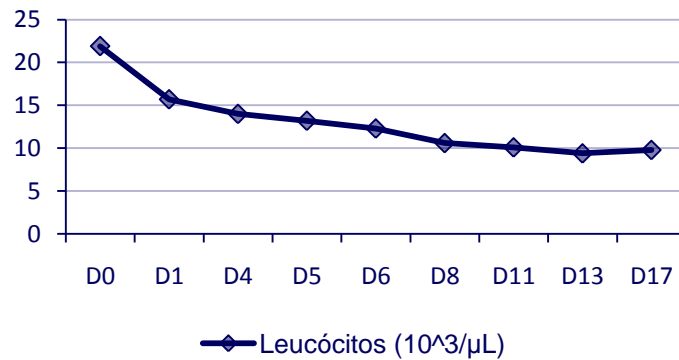


CASO CLÍNICO

➤ Serviço Medicina III:

- Evolução clínica e analítica:
 - Diminuição dos **parâmetros inflamatórios**.

Fluidoterapia
Analgesia
Antiagregação

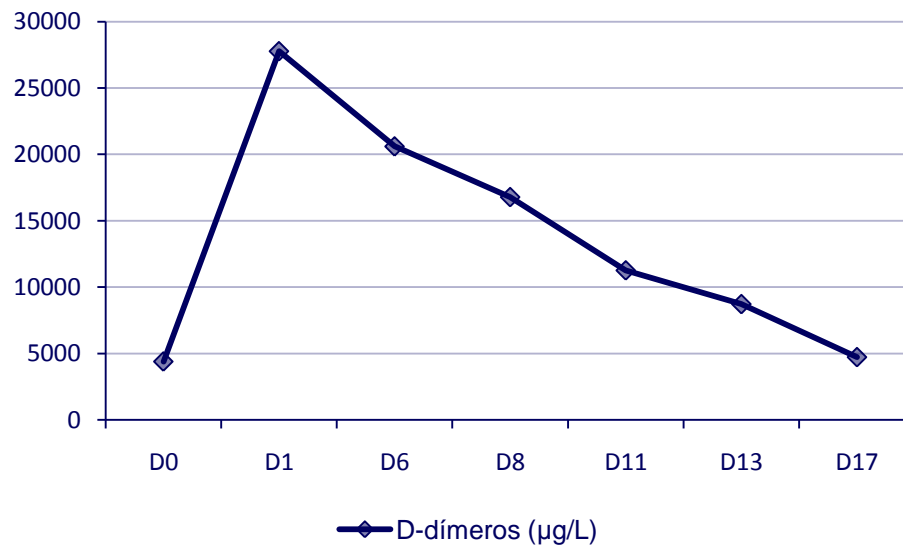


CASO CLÍNICO

➤ Serviço Medicina III:

- Evolução clínica e analítica:
 - Diminuição dos valores de **D-dímeros**.

Fluidoterapia
Analgesia
Antiagregação



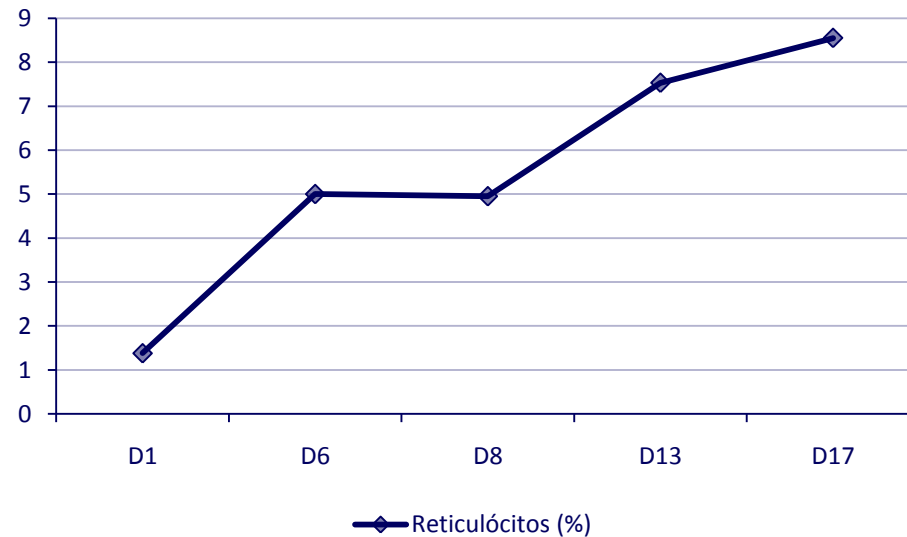
CASO CLÍNICO

➤ Serviço Medicina III:

▪ Evolução clínica e analítica:

- Aumento da % **reticulócitos**.

Fluidoterapia
Analgesia
Antiagregação

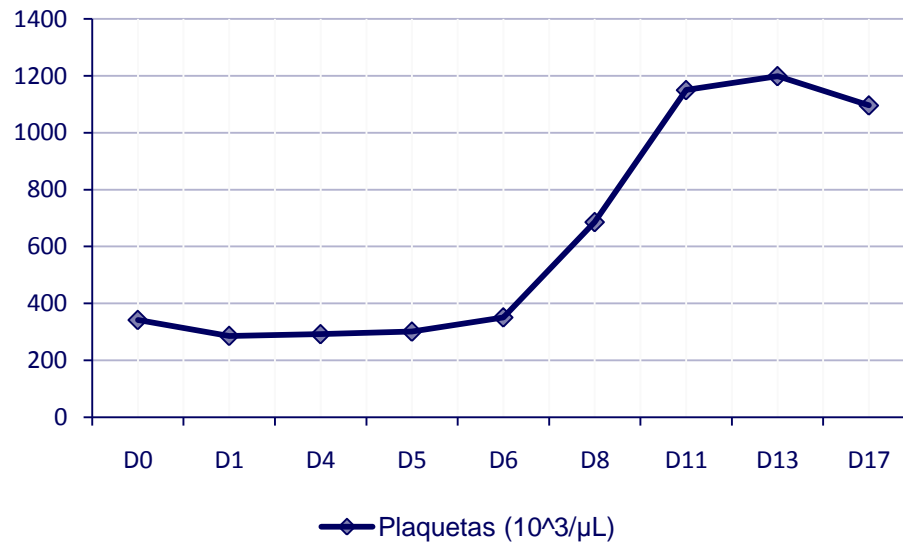


CASO CLÍNICO

➤ Serviço Medicina III:

- Evolução clínica e analítica:
 - Aumento do número de **plaquetas**.

Fluidoterapia
Analgesia
Antiagregação



CASO CLÍNICO

➤ Serviço Medicina III:

▪ Resultados de ECD:

✓ TAC coluna lombo-sagrada

- *“Procidencia discal difusa a nível dos discos intersomáticos L3-L4 e L4-L5 não se excluindo conflito de espaço com as raízes nervosas L3 e L4. Protrusão discal postero-mediana nível de L5-S1, não se excluindo conflito de espaço com as raízes nervosas;*
- *Osteofitose antero-marginal a nível de L3-L4. Os muros somáticos posteriores encontram-se alinhados nos segmentos estudados, havendo, na posição em estudo, uma retificação da normal lordose lombar.*
- *Canal raquidiano constitucionalmente estenótico.*
- *Tecidos paravertebrais sem alterações morfodensitométricas evidentes no presente estudo.”*

✓ HCs e UC: negativas

✓ Haptoglobina: 138 mg/dL (30-200)

✓ Teste de Coombs: negativo

✓ Teste HPN: normal

✓ Mielograma

- *“escassos grumos medulares; amostra composta quase exclusivamente por sangue medular;*
- *celularidade insuficiente; predomínio de linfócitos e PMN;*
- *conclusão: inconclusivo.”*

CASO CLÍNICO

➤ Serviço Medicina III:

▪ Resultados de ECD:

✓ G6PD: 8.9 U/gHb (4.6-13.5)

✓ Electroforese de Hbs:

• Hb A2: 3.3% (1.7-3.5)

• Hb fetal: 1.5% (<2.0)

• Hb S: 29%

• Hb C: 24%

• Observações: Perfil electroforético com picos correspondentes às Hbs A, F, A2, S e C.

Hemoglobinopatia SC

CASO CLÍNICO

➤ Serviço Medicina III:

▪ Resultados de ECD:

✓ Auto-anticorpos: negativos

✓ Serologias bacterianas: negativas

✓ Serologias virais:

• HIV, EBV, CMV: negativos

• Ac Anti-Parvovírus B19 (IgG): POSITIVO (2.00)

• Ac Anti-Parvovírus B19 (IgM): POSITIVO (3.80)

Infecção aguda por *Parvovírus B19*.

CASO CLÍNICO

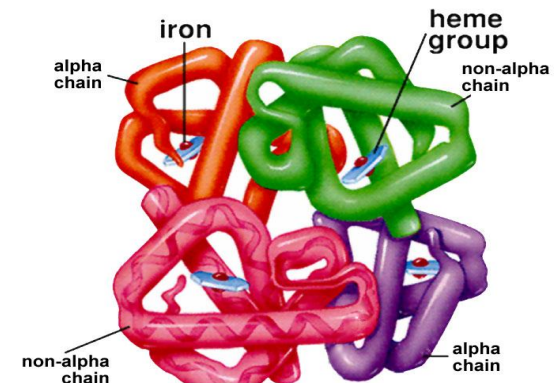
- Serviço Medicina III:
 - Diagnóstico de saída (08/08/2011):

**Crise aplásica e hemolítica por
Parvovirus B19 em doente com
hemoglobinopatia SC.**

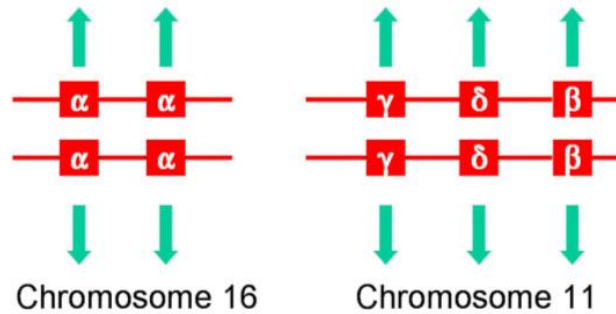
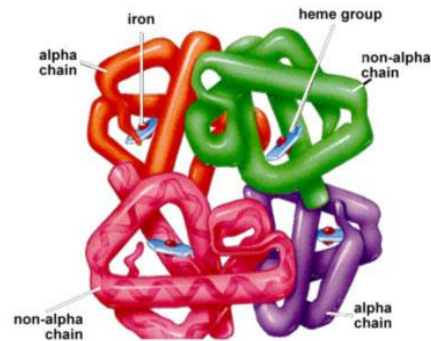
HEMOGLOBINOPATIAS

➤ Conceito

- Alterações na estrutura ou síntese da molécula de hemoglobina, que resultam de defeitos genéticos.
- Quantitativas: diminuição ou ausência de produção de uma ou mais cadeias de globina.
 - Talassemias: alfa, beta, delta, outras
- Qualitativas: produção de hemoglobina anormal
 - Hemoglobinas S, C, D, E e outras



HEMOGLOBINAS



Hemoglobina	% no RN	% Adulto
Hb A ($\alpha_2\beta_2$)	0-20	96-98
Hb A2 ($\alpha_2\delta_2$)	0-1	2-3,7
Hb F ($\alpha_2\gamma_2$)	80-100	0,2-1,5

HEMOGLOBINOPATIAS

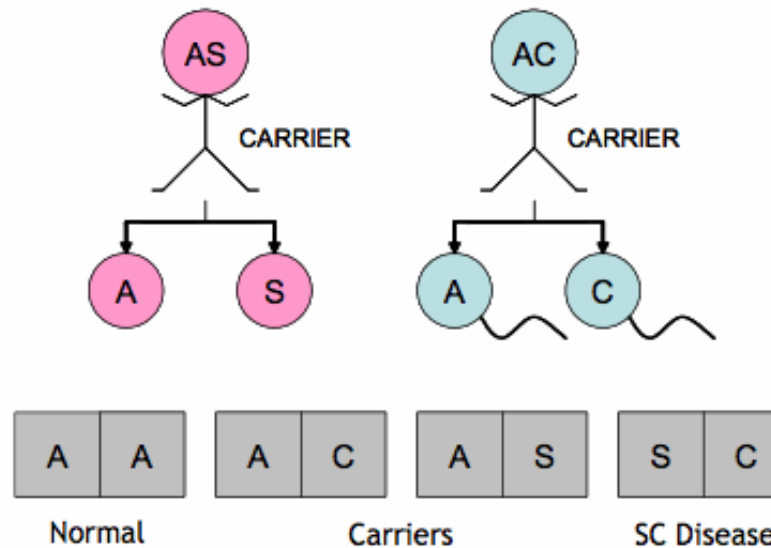
➤ Qualitativas

- Afectam estruturalmente a formação das cadeias polipeptídicas.

Hb variantes	Alt genética	Genótipos	Efeitos nos eritrócitos
S	β 6 Glu-Val	AS, SS, SF, SD, <u>SC</u>	Falciformação
C	β 6 Glu-Lis	AC, CC, CF, <u>SC</u>	Cristais de Hb
D	β 121 Glu-Gli	AD, DD, SD	Hemólise
E	β 26 Glu-Lis	AE,EE	Hemólise
Kansas	β 102 Asn-Tre	A + Kansas	Metahemoglobina
Lepore	Fusão δ/β	A + Lepore	Microcitose

HEMOGLOBINOPATIA SC

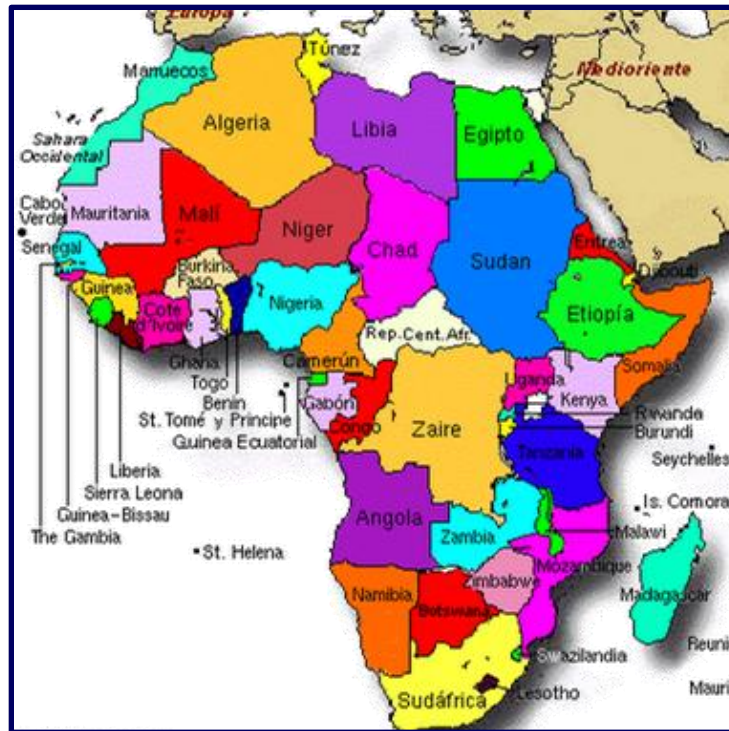
- Doença falciforme
- Heterozigotia
- Eritrócitos contêm = concentração HbS e HbC (não existe HbA)



HEMOGLOBINOPATIA SC

➤ Epidemiologia

- Incidência: 1/833 nascimentos em Afro-Americanos.
- Gana, Burkina Faso e Nigéria: ¼ população Hb SC

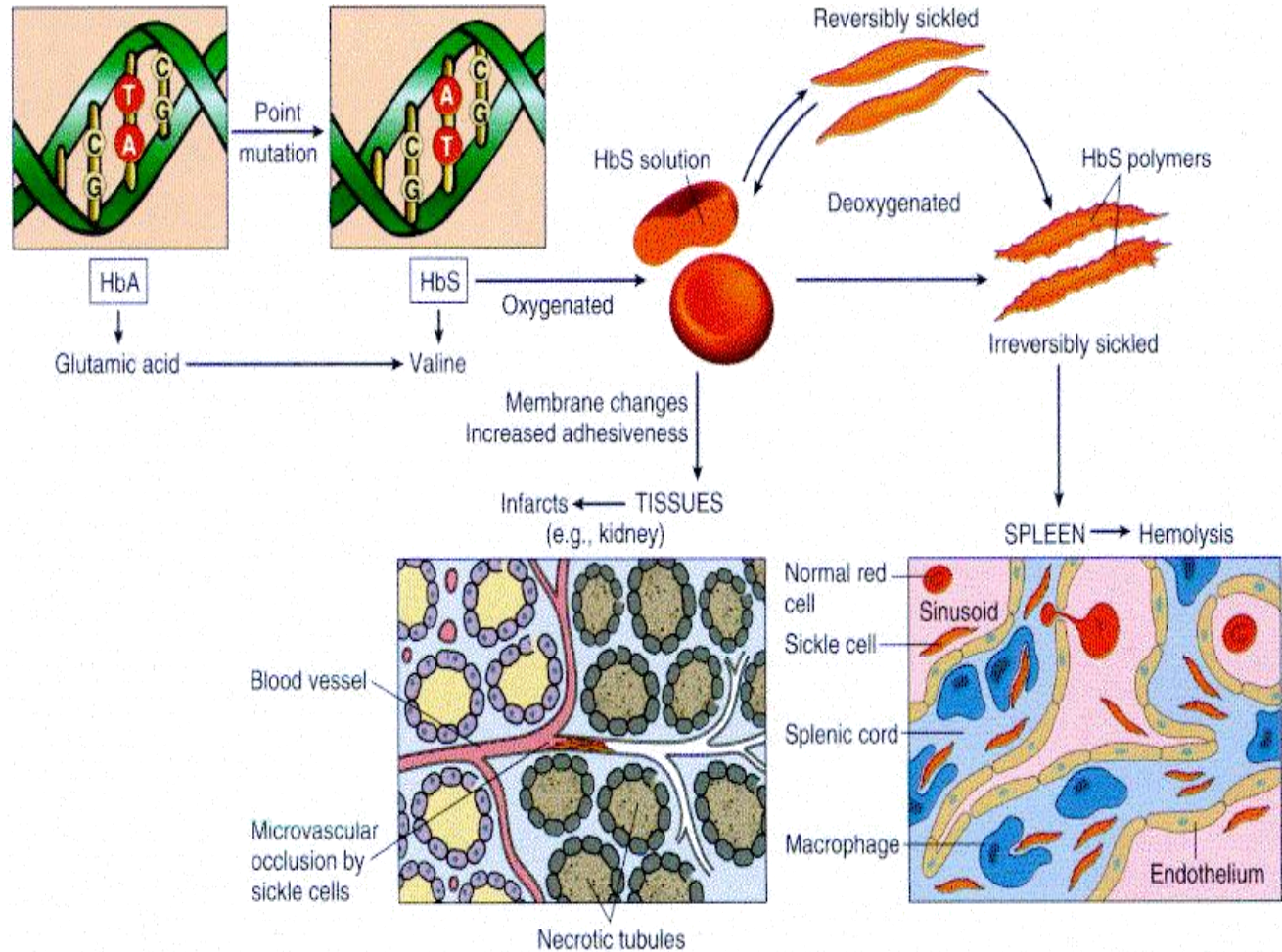






HEMOGLOBINOPATIA SC

➤ Fisiopatologia



HEMOGLOBINOPATIA SC

➤ Fisiopatologia

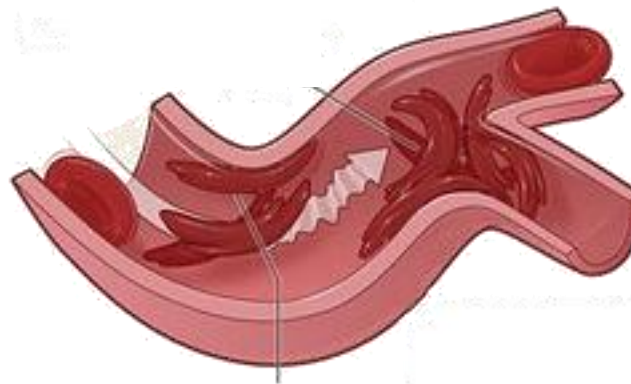


Normal red blood cell



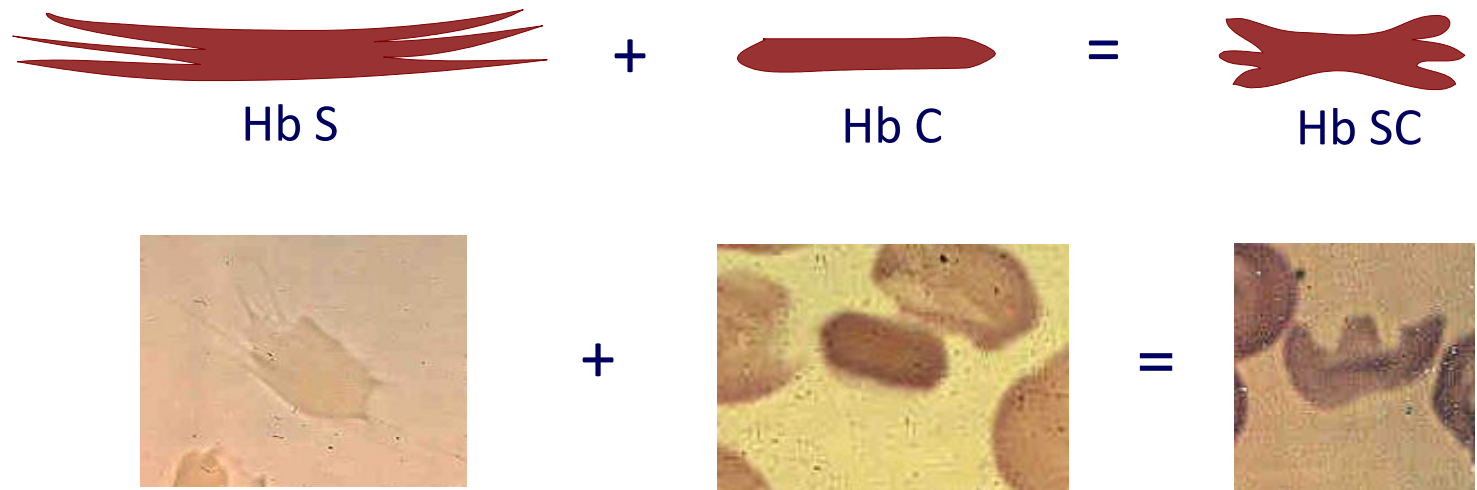
Sickled red blood cell

- Formato de foice
- Frequentemente oclui pequenos vasos sanguíneos
- Semi-vida de 20 dias



HEMOGLOBINOPATIA SC

➤ Fisiopatologia



HEMOGLOBINOPATIA SC

➤ Fisiopatologia

- Hb C aumenta a actividade do co-transportador K-Cl



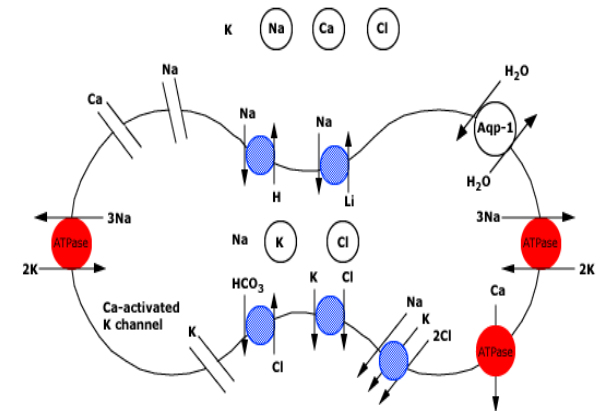
Desidratação celular



Aumento da concentração eritrocitária HbS



Estimula a polimerização da HbS



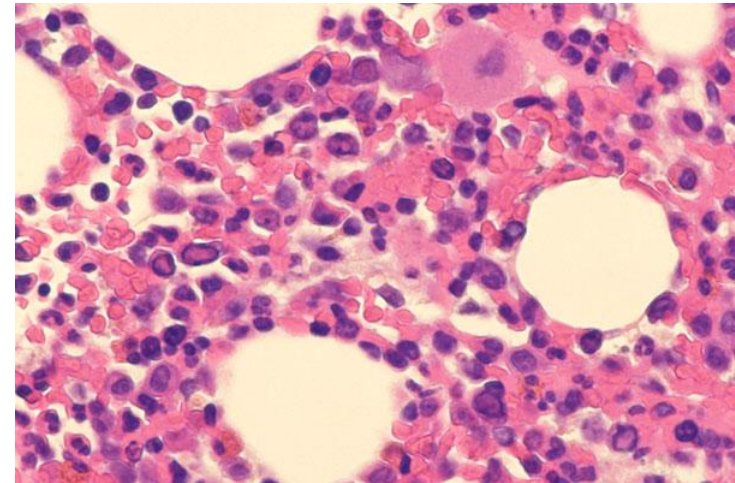
HEMOGLOBINOPATIA SC

➤ Manifestações Clínicas

HEMÓLISE:

- ✓ Anemia crónica
- ✓ Icterícia
- ✓ Colelitíase

- ✓ Crise aplásica (Parvovírus B19)
- ✓ Atraso no crescimento e maturação sexual

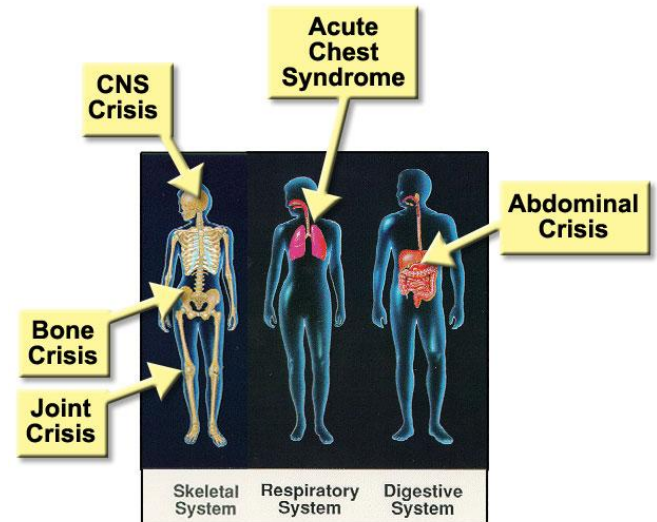


HEMOGLOBINOPATIA SC

➤ Manifestações Clínicas

VASO-OCCLUSÃO:

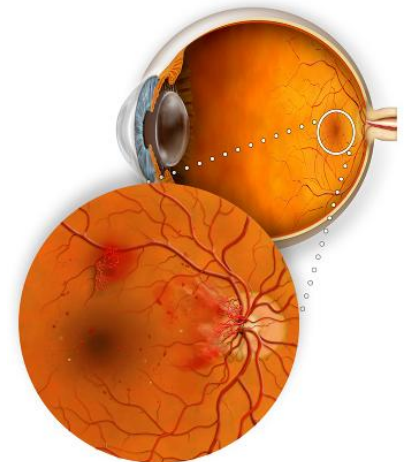
- ✓ Dor aguda recorrente (dactilite, musculoesquelética ou abdominal)
- ✓ Asplenia funcional
- ✓ Sequestro Esplênico
- ✓ Síndrome torácica aguda
- ✓ AVC
- ✓ Hipostenúria e enurese
- ✓ Necrose papilar
- ✓ Nefropatia crônica
- ✓ Priapismo
- ✓ Necrose Avascular
- ✓ Retinopatia proliferativa
- ✓ Úlcera de perna



HEMOGLOBINOPATIA SC

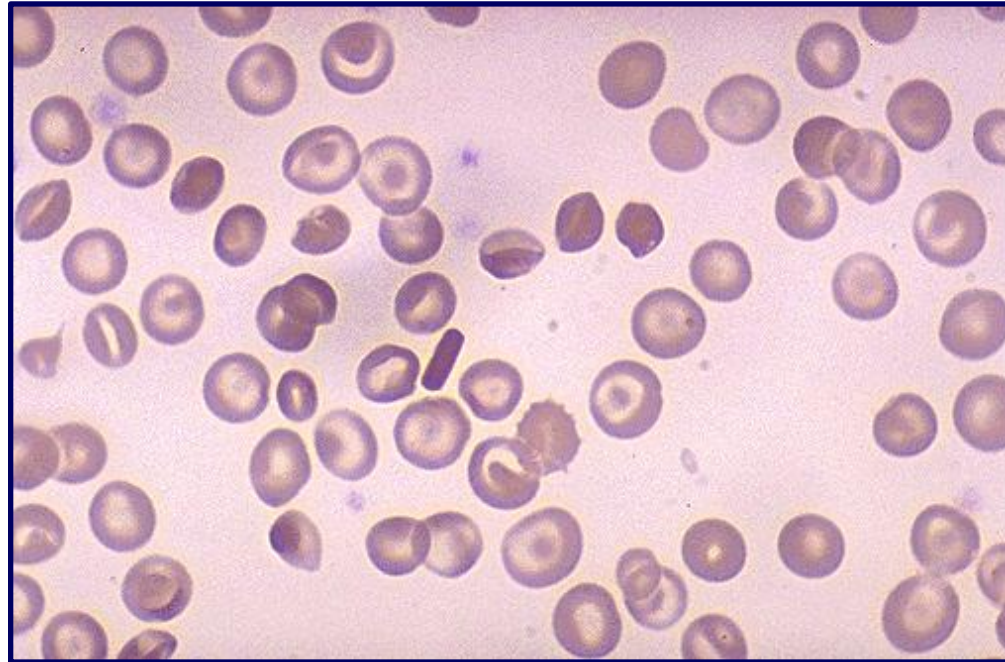
➤ Manifestações Clínicas

- ✓ Mais ligeiras que na drepanocitose.
- ✓ Algumas são mais graves nesta doença:
 - Retinopatia proliferativa
 - Semelhante à retinopatia proliferativa diabética.
 - Progressiva e ocorre frequentemente entre os 15 e 30 anos.
 - Fundoscopia: neovascularização; hemorragia do vítreo; fibrose; descolamento da retina; perda total da acuidade visual.
 - Tratamento: fotocoagulação com laser
 - Osteonecrose
 - Necrose asséptica ou necrose avascular.
 - Locais mais frequentes: articulação coxo-femoral e ombros.



HEMOGLOBINOPATIA SC

➤ Diagnóstico



Esfregaço de sangue periférico de doente com hemoglobinopatia SC:
células em alvo e cristais de Hb C.

HEMOGLOBINOPATIA SC

➤ Diagnóstico (electroforese de hemoglobinas)

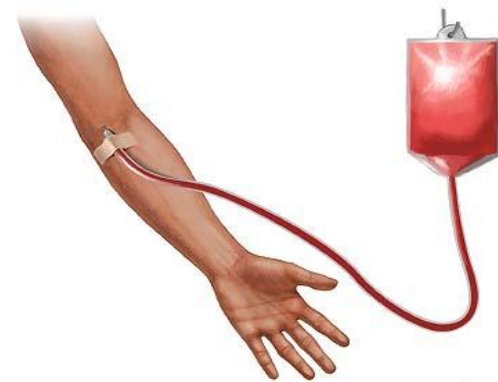
Doença	HbA	HbS	HbA2	HbF	HbC
SS (anemia falciforme)	0%	85-95%	2-3%	5-15%	0%
AS ("traço falcêmico")	55-60%	40-45%	2-3%	1%	0%
SC (hemoglobinopatia SC)	0%	45-50%	2-3%	1%	45-50%
Variante S/b0 –talassemia	0%	70-80%	3-5%	10-20%	0%
Variante S/b+- talassemia	10-20%	60-75%	3-5%	10-20%	0%
Variante S/HPFH	0%	70-80%	1,5-2%	20-30%	0%

HEMOGLOBINOPATIA SC

➤ Tratamento

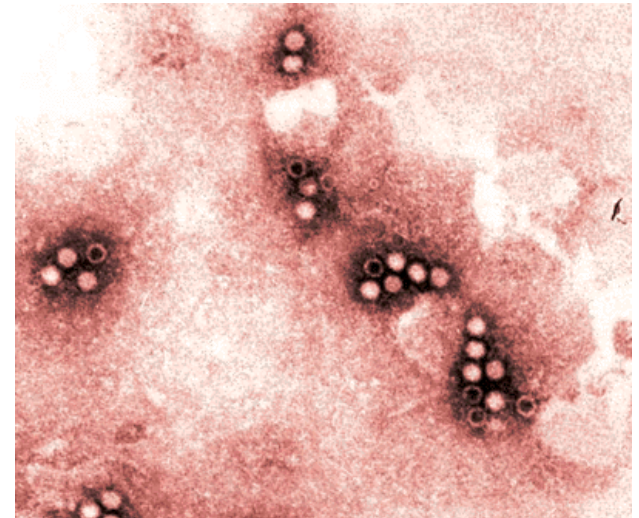
- ✓ Não existe terapêutica específica.

- ✓ Suporte:
 - Fuidoterapia
 - Analgesia
 - Suporte transfusional



PARVOVÍRUS B19

- Descoberto em Londres, na década de 70, por Yvonne Cassart
- Família *Parvoviridae*
- Vírus de DNA de cadeia simples
- ≈ 20 nm de diâmetro
- Estrutura icosaédrica
- Sem envelope
- Único patogénico para o ser humano

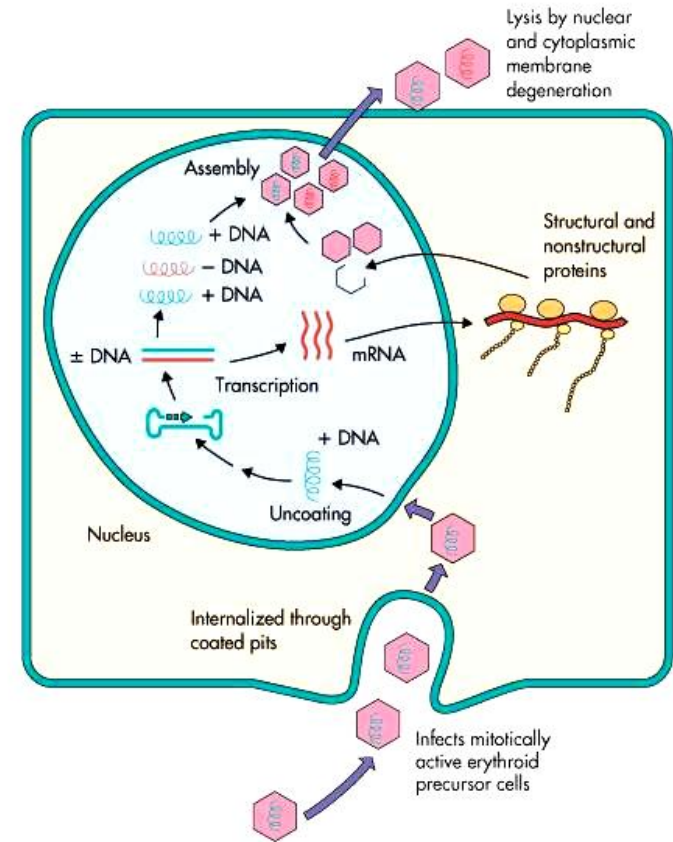


www.wadsworth.org

PARVOVÍRUS B19

➤ Replicação

- Ocorre em precursores eritróides: medula óssea e células hepáticas fetais (células em fase S da mitose).
- Ligação à célula através do antigénio P, existente na membrana eritrocitária.
- Causa apoptose de proeritroblatos e eritroblastos.

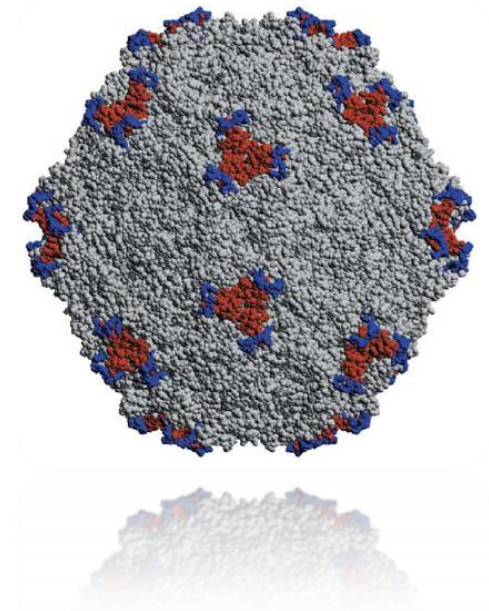


Medical Microbiology, 5th ed., Murray, Rosenthal, Kobayashi & Pfaller, Mosby Inc., 2002, Fig. 56-2.)

PARVOVÍRUS B19

➤ Epidemiologia

- Endêmico em todo o mundo
- Transmissão por via respiratória, parental ou vertical.
- Aos 15 anos, $\geq 50\%$ apresentam Ac IgG +
- $\geq 90\%$ dos idosos apresentam Ac IgG +
- Grupos de risco:
 - Grávidas não imunes
 - Portadores de anemia hemolítica crônica
 - Imunodeprimidos



PARVOVÍRUS B19

➤ Manifestações Clínicas

1. Eritema infeccioso (quinta doença)

- Incubação 7 a 14 dias
- Exantema facial (“face esbofetada”).
- Exantema maculopapular, rendilhado nos MS, MI e tronco.
- Rash representa a resposta imune (complexos imunes nos capilares da pele).
- Exantema pode persistir por mais de 10 dias.
- Recidiva com exposição solar, stress, exercício físico...



2. Síndrome de poliartropatia

- Mais frequente no sexo feminino
- Poliartralgia, eritema, disestesia, prurido...
- Artrite simétrica- pequenas articulações mãos, tornozelos, joelhos....
- Auto-limitada.

PARVOVÍRUS B19

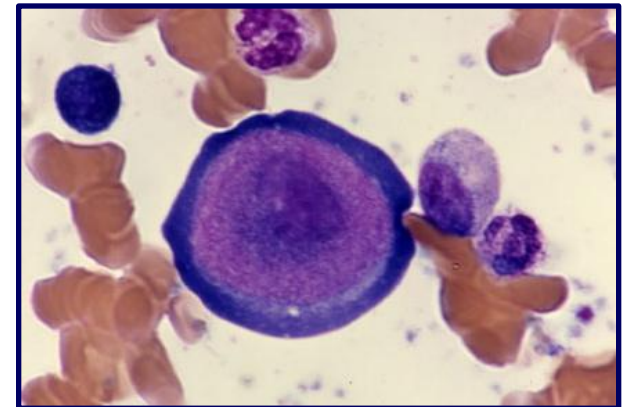
➤ Manifestações Clínicas

3. Crise aplásica transitória

- Doentes com anemia hemolítica crónica (hemoglobinopatias, anemia hemolítica auto-imune)
- ↓ Hb ≥ 1g/dL e reticulocitopenia.
- Autolimitada.

4. Aplasia pura da série eritróide

- Imunodeprimidos (HIV, transplantados)
- Ausência ou baixos níveis de Ac
- Viremia persistente
- Anemia crónica



Mielograma: proeritroblasto gigante com inclusões intranucleares.

PARVOVÍRUS B19

➤ Manifestações Clínicas

5. Hidropsia fetal não imune

- Edema generalizado do feto (diagnóstico ecográfico).
- Risco infecção fetal transplacentária ≈ 30%
- Risco de aborto (> no início do 2º trimestre) ≈9%

IgG	IgM	Risco
+	-	Imune
+	+	Possível risco
-	+	Alto risco
-	-	Não imune

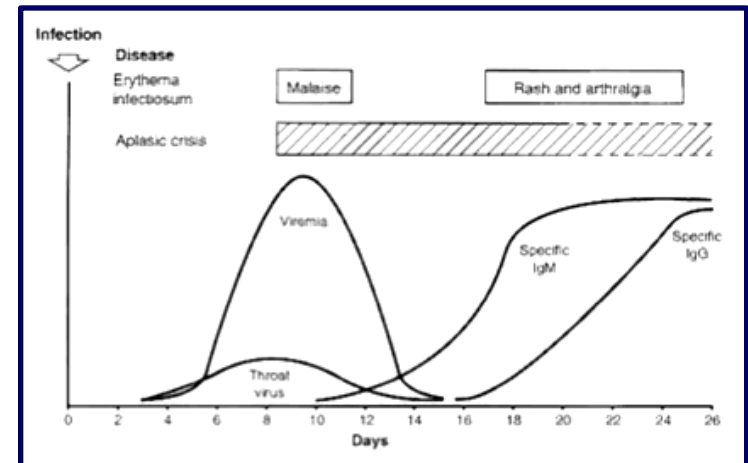
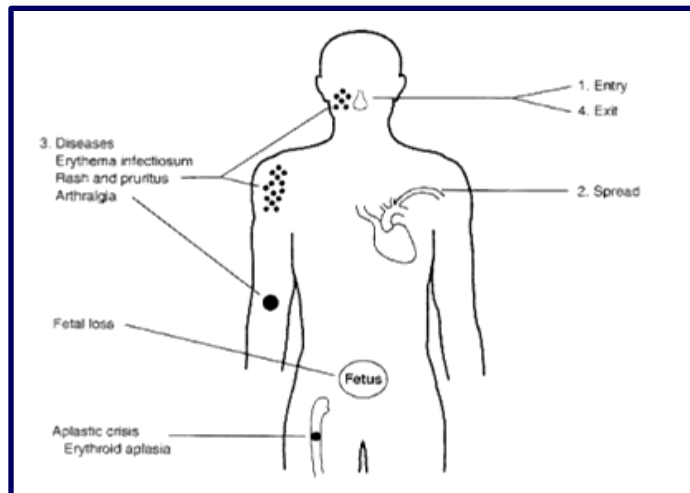


PARVOVÍRUS B19

➤ Manifestações Clínicas

6. Outras

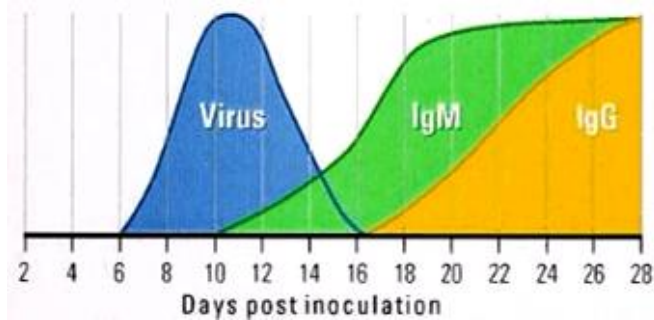
- Síndrome febril
- Artralgias
- Púrpura-vascular
- Manifestações neuro-oftalmológicas



PARVOVÍRUS B19

➤ Diagnóstico

- Serologia: Ac IgM e IgG específicos de B19.



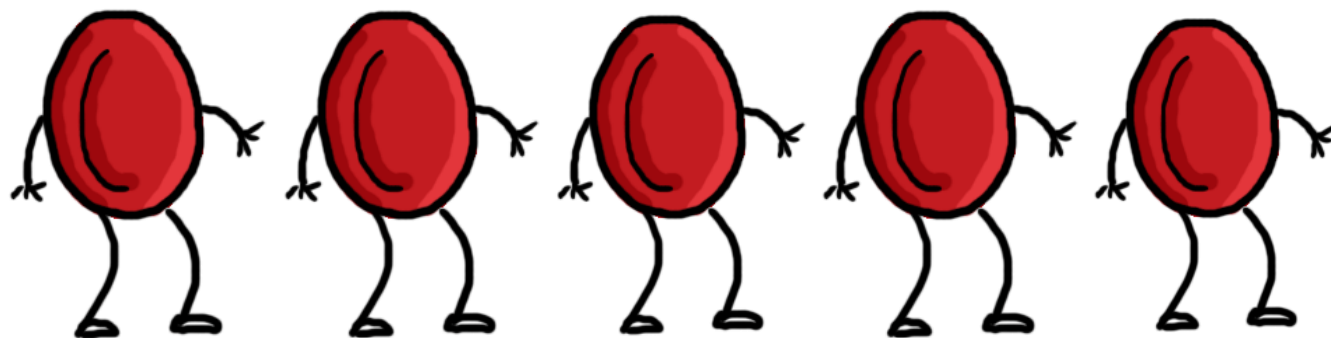
IgG	IgM	Risco
-	-	Sem infecção
+	-	Imunidade
-	+	Inf. recente
+	+	Inf. recente

- Detecção de DNA viral por PCR.
- O vírus não pode ser isolado em cultura.
- Mielograma: medula hipoplásica; proeritroblastos gigantes com inclusões nucleares.

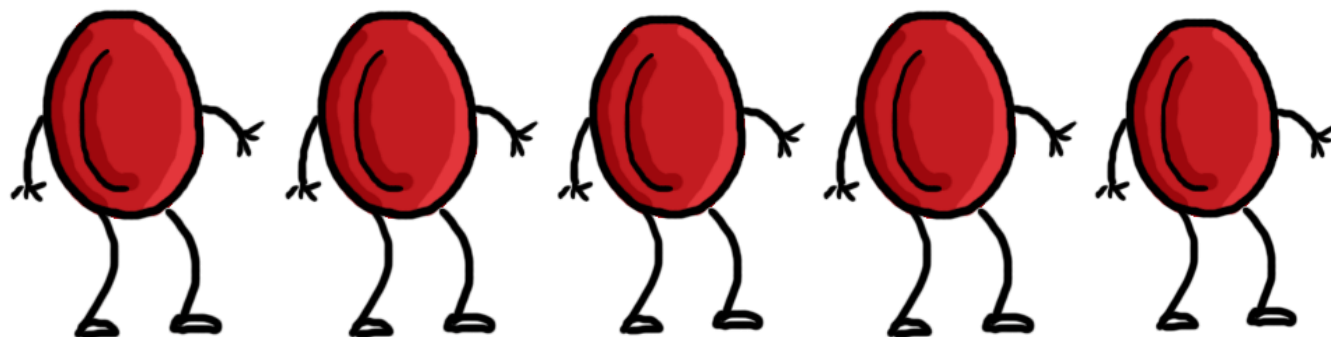
PARVOVÍRUS B19

➤ Tratamento

- Não há terapêutica antiviral específica.
- Suporte
 - Analgesia
 - Antipiréticos
 - Terapêutica transfusional
- Imunoglobulina ev – imunodeprimidos com aplasia pura da série eritróide.
- Não há vacina



**OBRIGADA PELA
ATENÇÃO!**





SERVIÇO DE MEDICINA III

Director: Dr. Nuno Bragança
Orientador: Dra. Susana Heitor

HEMOGLOBINOPATIAS

05/07/2012