

Anemias Microcíticas e Hipocrônicas

ADC e

Talassemias

Profa. Alessandra Barone
Prof. Archangelo Fernandes
www.profbio.com.br

Anemia de Doença Crônica

Alessandra Barone

Archangelo Fernandes

Marco A. Federige

Anemia de Doença Crônica

- ✓ Anemia presente em:
 - Distúrbios infecciosos crônicos,
 - Doenças auto-imunes e inflamatórias
 - Câncer/Neoplasias

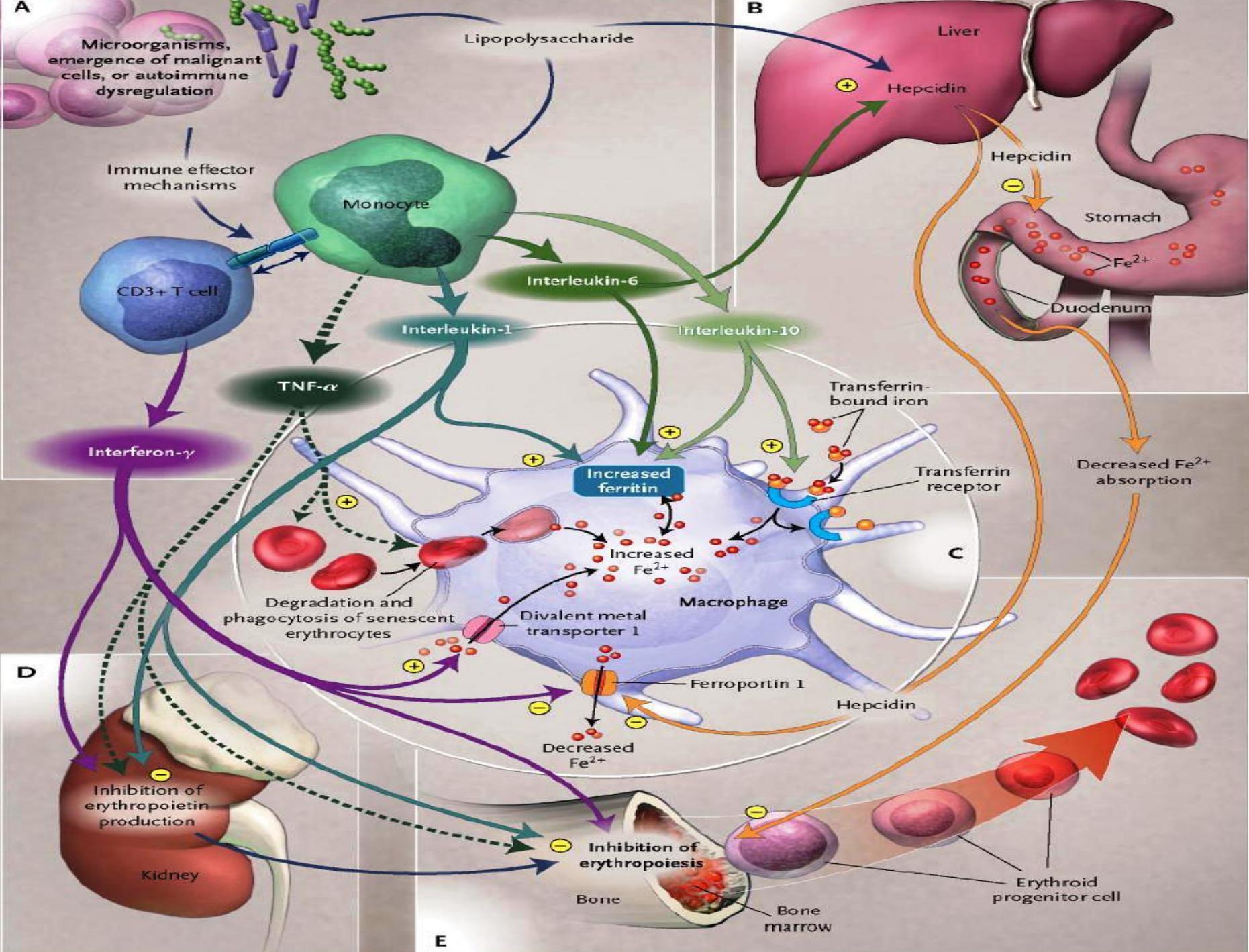
- ✓ 2^a causa mais frequente de anemia
- ✓ Causa mais frequente de anemia em internados
- ✓ Falha da MO em aumentar a eritropoese para compensar a menor sobrevida dos G.V

Condições patológicas associadas à ADC

Infecções crônicas (fúngicas, bacterianas, virais)	Tuberculose, abcesso pulmonar, pneumonia Endocardite, miocardite, osteomielite, meningite Doença inflamatória pélvica Infecção pelo HIV
Doenças inflamatórias crônicas	Artrite reumatóide, febre reumática, lupus eritematoso sistêmico, vasculites, Doença de Crohn, sarcoidose
Doenças neoplásicas	Linfoma, mieloma múltiplo, carcinoma

Mecanismos patológicos associados

- 1) Diminuição da sobrevida da hemácia
- 2) Resposta medular inadequada
- 3) Distúrbio da metabolismo do ferro



Mecanismos patológicos associados

- A hepcidina é uma proteína produzida pelo fígado que faz parte do sistema imune inato.
- Desempenha um papel fundamental na regulação da homeostase do ferro
- Inibe a absorção do Fe pelos enterócitos e interrompe sua liberação pelos macrófagos através da degradação da ferroportina, o único exportador de Fe.

Mecanismos patológicos associados

- A hepcidina interage diretamente com a ferroportina, a qual é expressa em enterócitos, macrófagos e hepatócitos.
- O complexo hepcidina-ferroportina é internalizado nos domínios da membrana basolateral das células e a ferroportina é degradada, bloqueando a liberação do ferro dessas células

Mecanismos patológicos associados

- Citocinas pró-inflamatórias estimulam a expressão da hepcidina, e esta leva às manifestações típicas da anemia da doença crônica.

Sequência de eventos

Ativação do Sistema Imune

Liberação de Citocinas

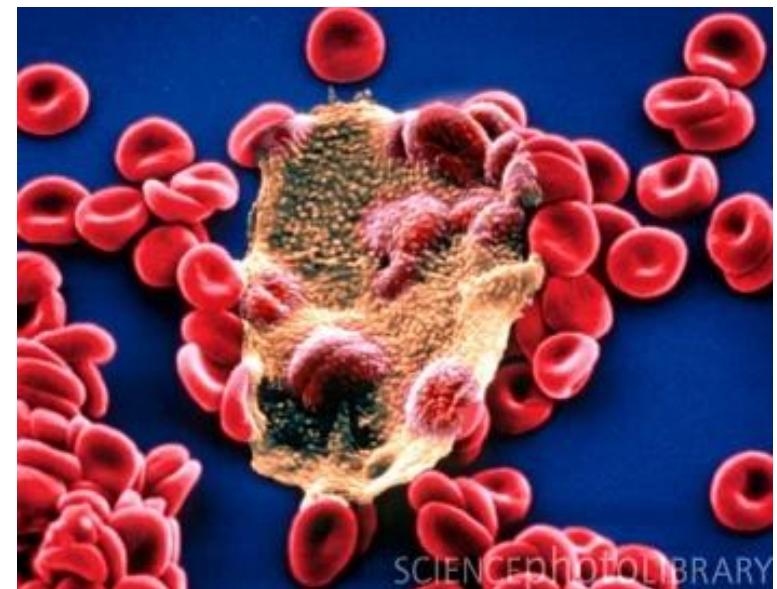
Retenção de Ferro nos Macrófagos

Diminuição da Hb circulante

Produção inadequada de EPO

Diminuição da sobrevida das hemárias

- ✓ Hiperatividade do SMF ($\uparrow m\emptyset$)
- ✓ Remoção precoce dos G.V.circulantes
 - 80 a 90 dias
- ✓ Outros fatores:
 - ✓ Febre
 - ✓ Hemolisinas
 - ✓ Toxinas bacterianas



Resposta medular inadequada

- ✓ Secreção ↓ de EPO (\uparrow citocinas)
- ✓ ↓ resposta da medula óssea à EPO
- ✓ ↓ Eritropoese devido à menor oferta de ferro à medula óssea

Distúrbio do metabolismo do ferro

“Caracteriza-se por hipoferremia na presença de estoques adequados de ferro e por diminuição da capacidade total de ligação do ferro”

Distúrbio do metabolismo do ferro

- ✓ IL-1 → ↑ síntese da lactoferrina → compete com a transferrina
- ✓ Lactoferrina: Produzida pelos neutrófilos
- ✓ A lactoferrina se liga ao ferro com alta afinidade e assim têm um alto poder antioxidante contra radicais livres produzidos durante a resposta inflamatória.
- ✓ Macrófagos e monócitos possuem receptores para lactoferrina

Distúrbio do metabolismo do ferro

✓ Diferenças entre lactoferrina e transferrina:

- Lactoferrina tem maior afinidade pelo ferro em \downarrow pH
- Lactoferrina não transfere o ferro aos eritroblastos
- Lactoferrina é “retida” rápida eativamente pelos macrófagos

Diagnóstico laboratorial

✓ Hemograma

✓ Hb 9 a 12g/dl

✓ Ht 25 a 40%

✓ Morfologia Eritrocitária:

-Normocítica, normocrômica -70% dos casos

-Hipocrômica -50% dos casos

-Microcítica -30% dos casos

✓ Reticulócitos (normal ou ↑)

Diagnóstico laboratorial

- ✓ Ferro Sérico (diminuído)
- ✓ Saturação da Transferrina (diminuído)
- ✓ Ferritina Sérica (normal ou ↑)
- ✓ Receptor da Transferrina (normal ou ↓)
- ✓ Análise do Ferro medular (↓ ou normal)

Diagnóstico laboratorial diferencial entre Anemia de Doença Crônica e Anemia Ferropriva

<i>Teste Laboratorial</i>	<i>ADC</i>	<i>Anemia Ferropriva</i>
Ferro sérico	diminuído ou normal	diminuído
Transferrina sérica	diminuída ou normal	aumentada
Índice de saturação da transferrina	diminuída ou normal	diminuído
Ferritina sérica	normal ou aumentada	diminuído
Receptor da transferrina	normal	aumentada

Tratamento

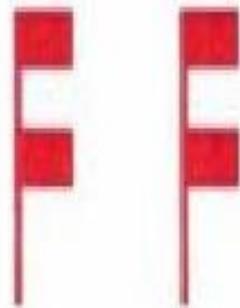
- ✓ Tratamento da doença de base
- ✓ Administração de EPO e Ferro
- ✓ Transfusão de concentrado de hemácias

TALASSEMIA

Padrão Normal

Cromossomo 16
proveniente do

Pai Mãe

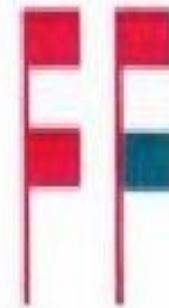


Representação
Genética:

($\alpha\alpha/\alpha\alpha$)

Formas de Talassemias Alfa

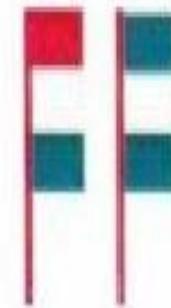
Um gene
afetado



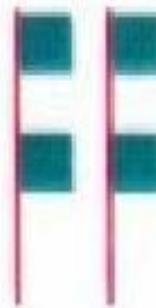
Dois genes
afetados



Três genes
afetados



Quatro genes
afetados



($\alpha\alpha/\alpha-$)

($\alpha\alpha/-/-$)

($\alpha-/--$)

($--/-/-$)

Portador assintomático
de talassemia alfa

Doença
de HbH

Hidropsia
fetal

QUADRO 7.2 Características laboratoriais e clínicas da hidropsia fetal, da doença da hemoglobina H, α -talassemia menor e portador silencioso

HIDROPSIA FETAL			
-/-/-	<ul style="list-style-type: none"> ▪ VCM e HCM baixos ▪ Presença de eritroblastos ▪ Pecilocitose intensa 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hemoglobina < 7,0 ▪ Hb Bart's = 80-100% ▪ Hb H = até 20% 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anemia grave ▪ Esplenomegalia ▪ Hepatomegalia fatal ▪ Relação cadeias $\alpha:\beta$ - 0:1
DOENÇA DA HEMOGLOBINA H			
α -/-/-	<ul style="list-style-type: none"> ▪ VCM e HCM baixos ▪ Pecilocitose intensa 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hemoglobina < 8,0 a 10 ▪ Hb Bart's = Presença ▪ Hb H = 2 a 40% 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anemia grave ▪ Esplenomegalia ▪ Hepatomegalia ▪ Expectativa diminuída ▪ Relação cadeias $\alpha:\beta$ - 0,4:1
α -TALASSEMIA MENOR			
$\alpha\alpha/\alpha$ -	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Discreta microcitose ▪ Hipocromia ▪ Pecilocitose discreta 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hemoglobina entre 10 e 13 ▪ Hb H = 2 a 5% 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Normal ▪ Anemia discreta ▪ Relação cadeias $\alpha:\beta$ - 0,8:1
PORTADOR SILENCIOSO			
$\alpha\alpha/\alpha\alpha$ -	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Normal 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Normal 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Normal ▪ Relação cadeias $\alpha:\beta$ - 0,9:1

Alfa
talassemia

Diagnóstico laboratorial

- GV, Ht, Hb, VCM, HCM 
- HbA1 
- Eletroforese de Hb em pH alcalino:
 - HbH (crianças e adultos)
 - HbBart's (recém-natos)
- Anisocitose : microcitose
- Hipocromia
- Policromasia
- Codócitos

Beta talassemia

TABELA 7.1 Características das β -talassemias

	CLÍNICA	GENÓTIPO	HbA ₂	HbF	HbA	OUTRAS Hb
β -talassemia mínima	Assintomática	$\beta^{\text{silencioso}}/\beta$	N	N	N	–
β -talassemia menor	Discreta anemia Microcitose intensa	β^+/β	3-7	< 2	N	
		β^0/β	2-3	5-20	N	
		$\delta\beta^0/\beta$	< 2	1-3	N	Hb Lepore (5-15%)
		$\delta\beta^0\text{Lepore}/\beta$				
β -talassemia intermediária	Anemia moderada a intensa	$\beta^+/\beta^+ *$	5-8	40-80	20-30	
		β^0/β	> 3,5	2-10	90-100	
		$\beta^+/(δβ)^0$	< 2	> 5	> 80	
		$\beta^0/(δβ)^0$	< 2	60-90	0	
		β^+ ou $\beta^0/(δβ)\text{Lepore}$	< 2	5-10	N	Hb Lepore (2-5%)
β -talassemia maior	Anemia grave	β^0/β^0	1-6	> 94	0	
		$\beta^+/\beta^+ **$	3-9	20-90	P	
		β^0/β^+	0,6-3,4	> 75	P	
		$(δβ)\text{Lepore}/(δβ)\text{Lepore}$	0	75-92	0	Hb Lepore (8-30%)

TABELA 7.2 Alterações clínicas e hematológicas na β-talassemia

	TALASSEMIAS			
	MAIOR	INTERMEDIÁRIA	MENOR	MÍNIMA
Intensidade	++++	++	+	0
Esplenomegalia	++++	+++/++	+/0	0
Icterícia	+++	++/+	0	0
Alterações ósseas	++++/+++	+/0	0	0
Hemoglobina	< 7	7-10	> 10	N
Hipocromia	+++	++	+	+
Microcitose	+++	++/+++	++/+++	0
Codócitos	+++	++	0/+	+/0
Ponteado basófilo	++	+	+	+/0
Reticulócitos	5-15%	3-10%	2-5%	1-2%
Eritroblastos	+++	+/0	0	0
Hemoglobina A	Ausente	Presente	> 90%	97%
Hemoglobina A ₂	Até 8%	Até 10%	2-8%	< 3,5%
Hemoglobina F	Até 100%	30-100%	1-3%	< 1,0%

Diagnóstico laboratorial β talassemia maior

- GV, Ht, Hb, VCM, HCM ↓
- HbA1 ↓ e HbA2 ↑
- HBF ↑
- Policromasia
- Células em alvo
- Eritroblastos
- Reticulocitose: 5 a 15%

Diagnóstico laboratorial

β talassemia menor

- Eritrocitose
- RDW normal com microcitose
- Hipocromia
- CHCM nos limites inferiores
- Pontilhados basófilos
- Bilirrubina indireta 
- Reticulocitose – 2 a 5%

QUADRO 7.3 Fórmulas matemáticas úteis na diferenciação entre a β-talassemia menor e a deficiência de ferro

FÓRMULA

Green-King	$\frac{VCM^2 \times RDW}{Hb \times 100}$	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Coulter® (impedância) ▪ Technicon® H1/H3 (<i>laser</i>) ▪ Sysmex® E-5000 (<i>laser</i>) 	Impedância elétrica ≥ 65 = deficiência de ferro ≤ 65 = β-talassemia
England-Fraser	$VCM - ERI - (5 \times Hb) - 3,4$	Coulter® (impedância)	Dispersão Laser ≥ 73 = deficiência de ferro ≤ 73 = β-talassemia menor
Mentzer	$\frac{VCM}{ERI}$	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Coulter® (impedância) ▪ Technicon® H1 (<i>laser</i>) 	Impedância elétrica ≥ 13 = deficiência de ferro ≤ 13 = β-talassemia
			Dispersão Laser ≥ 14 = deficiência de ferro ≤ 14 = β-talassemia

Exemplo

Eritrograma

RGB	6,62
HGB	12,3
HCT	40,3
VCM	60,9
HCM	19,4
CHCM	31,8
RDW	15,5

Fórmula de
Green-King e
ponteado basófilo

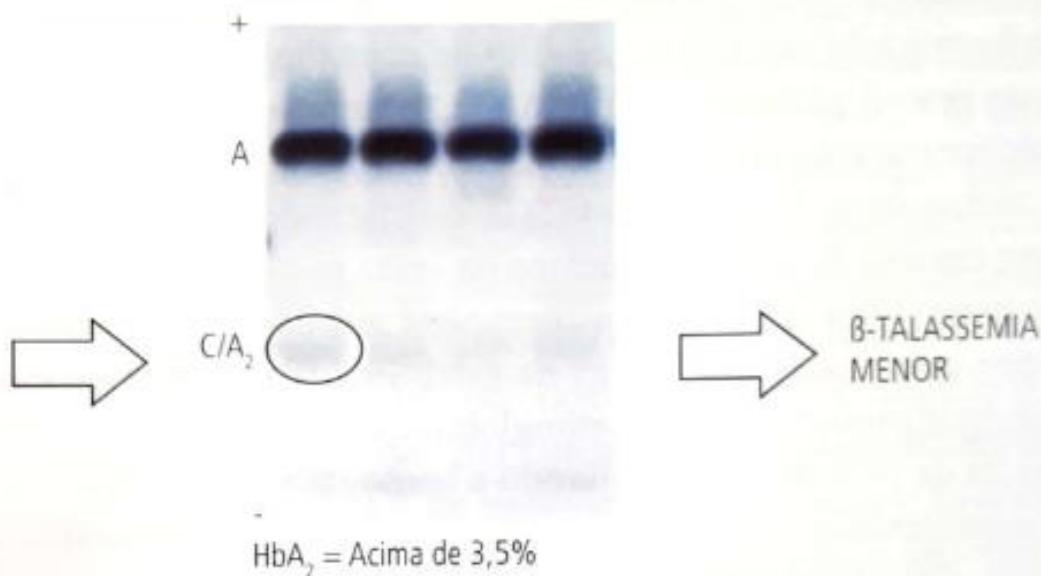


FIGURA 7.15 Fluxograma para o diagnóstico de β-talassemia menor. Eritrograma microcítico sugestivo e uso da fórmula de Green-King são metodologias eficazes. O diagnóstico é confirmado pelo aumento da fração A₂.

TABELA 7.3 Aplicação prática do Índice de Green-King

ERITROGRAMA	INDIVÍDUO 1	INDIVÍDUO 2
RBC	6,11	4,42
HGB	12,5	8,8
HCT	39,0	28,8
VCM	63,7	65,1
HCM	20,4	19,9
CHCM	32,1	30,5
RDW	16,3	19,7

