

Traço drepanocítico com nevrite óptica bilateral? — um quadro clínico raro

Bilateral optic neuritis in a sickle cell anaemia carrier? – a rare clinical presentation

Paulo Rodrigues*, Fernando Maltez**, João Machado***, Rui Proença^f

Resumo

A drepanocitose é das hemoglobinopatias há mais tempo conhecidas, sendo também a mais disseminada no Mundo e numericamente a mais importante. O polimorfismo das síndromes falciformes é grande, revelando-se por quadros clínicos com largo espectro de gravidade e de complicações. A doença grave só é comum na anemia de células falciformes (homozigotia SS) e nos estados de dupla heterozigotia, sendo o traço drepanocítico habitualmente assintomático. Relativamente às suas manifestações oculares, elas são frequentes na anemia de células falciformes e na doença SC, sendo muito raras na heterozigotia AS. Os autores descrevem um caso de traço drepanocítico numa mulher jovem que se revestiu de grande gravidade e com manifestações oculares acompanhantes excepcionais (nevrite óptica bilateral).

Palavras chave: traço drepanocítico, nevrite óptica

Abstract

Sickle cell anaemia is one of the oldest known haemoglobinopathies, occurs frequently and is spread worldwide. The syndrome is highly polymorphic with clinical features ranging from mild symptoms to severe presentations. Severe forms of the diseases are only frequent in the homozygotic form (SS) and double heterozygotes, while sickle cell carriers are generally asymptomatic. Ocular manifestations are fre-

quent in sickle cell anaemia and SC disease, occurring very rarely in heterozygotes, as stated. The authors describe a severe clinical case of sickle cell trait in a young female patient, with exceptional ocular manifestations (bilateral optic neuritis).

Key words: sickle cell trait, optic neuritis

Introdução

A drepanocitose é das hemoglobinopatias há mais tempo conhecidas. Descrita por Herrick em 1910, data de 1949 a descoberta da migração electroforética anormal da hemoglobina S (Itano e Pauling) e de 1957 a anomalia bioquímica que a suporta - substituição da valina pelo ácido glutâmico na posição 6 da cadeia β (Ingram). Para além de ser antiga, ela é a mais disseminada e a numericamente mais importante no Mundo, com prevalência elevada nas populações africana e afro-americana (25 a 30% no Gana e Nigéria; 11% na Jamaica; 8% nos negros norte-americanos), mas ocorrendo também noutras zonas do Globo, como na Índia ou nos países mediterrânicos. A prevalência em Portugal é de 0,36%.¹

O polimorfismo das síndromes falciformes é grande, revelando-se por quadros clínicos com largo espectro de gravidade e de complicações.

Habitualmente a doença grave só ocorre em indivíduos que são homozigóticos (hemoglobina SS) e nos quais 70 a 98% da hemoglobina é do tipo S. Os estados de dupla heterozigotia (doenças S β , SC e SD) têm gravidade clínica muito variável e o traço drepanocítico é descrito, por seu lado, como uma situação benigna e assintomática que confere, até, protecção contra a infecção pelo *Plasmodium falciparum*.²

O caso clínico que se descreve parece-nos raro, pela gravidade inabitual de que se revestiu, pelas intercorrências surgidas e pelas manifestações oculares acompanhantes.

Caso clínico

Doente do sexo feminino, de 19 anos de idade, raça negra, natural e residente na Ilha do Fogo (Cabo Verde), doméstica, internada por febre e poliartralgias com 6 dias de evolução. Em aparente estado de saúde, referia, três meses antes do actual internamento, perda súbita da visão à direita e, uma semana mais tarde, à esquerda, acompanhada de cefaleias frontais, que aumentavam de intensidade com os movimentos oculares. Negava, à data, alterações do estado de consciência, da força muscular ou da sensibilidade, bem como tonturas, vertigens ou febre. Recorre ao Hospital da Ilha do Sal, tendo sido transferida para um Serviço de Neurologia de Lisboa. Após exames complementares que incluíram punção lombar, tomografia axial computadorizada, ressonância magnética crâneo-encefálica e ainda potenciais evocados auditivos, visuais e somatos-

*Assistente Hospitalar de Medicina Interna

**Chefe de Serviço de Medicina Interna

***Assistente Graduado de Medicina Interna

^fDirector de Serviço

Serviço de Medicina 1 do Hospital Curry Cabral, Lisboa

Recebido para publicação 09/12/02

sensoriais, teve alta com o diagnóstico de nevrite óptica bilateral idiopática, tratada com pulsos de metilprednisolona e ACTH. Sem grande melhoria, refere, uma semana após a alta, início insidioso de adinamia e poliartralgias intensas, simétricas e aditivas (joelhos, coxo-femorais e cotovelos) sem rigidez ou outros sinais inflamatórios e, três ou quatro dias depois, febre vespertina (38,5-39,5°C), com calafrio, sendo reinternada no nosso Serviço. Negava tosse, expectoração, dispneia, dor torácica ou abdominal, bem como alterações do trânsito intestinal, icterícia, colúria ou acolia. Negava queixas genito-urinárias, mucocutâneas ou outras.

Nos antecedentes pessoais referia a ocorrência 10 anos antes, de amaurose súbita bilateral, com recuperação total e espontânea da visão em cerca de 15 dias. História gineco-obstétrica: menarca aos 11 anos; gesta 1; pára 1, com parto eutócico e filha de nove meses saudável. Os antecedentes familiares eram irrelevantes. Residia em casa com saneamento básico. Negava ingestão de água não canalizada, queijos frescos ou leite não pasteurizado. Negava paludismo, transfusões, toxicod dependência ou promiscuidade sexual. Recentemente viajara de avião para Lisboa.

Ao exame objectivo: estava orientada, mas prostrada e febril (39°C). Pulso-108 ppm; TA-140/80 mmHg (braço direito). Eupneica. Mucosas descoradas e escleróticas anictéricas. Orofaringe sem alterações. Não tinha adenomegalias palpáveis. Na auscultação cardíaca: sopro sistólico parasternal esquerdo (II/VI), sem irradiação. Auscultação pulmonar sem alterações. Abdómen depressível, indolor, sem organomegalias. Murphy renal presente bilateralmente. Apresentava 2 úlceras cicatrizadas, com 2 cm de diâmetro, na face lateral de ambas as pernas. A mobilização activa e passiva das grandes articulações estava limitada por dor intensa, mas sem outros sinais inflamatórios. O exame neurológico revelava amaurose à direita e acuidade visual muito diminuída à esquerda (contava os dedos a 0,5 m). Reflexo fotomotor directo ausente à direita, com consensual presente. Reflexo fotomotor directo presente à esquerda, com consensual ausente. Fundoscopia: palidez de ambas as papilas. Sem sinais meníngeos. Restante exame sem alterações.

Os exames laboratoriais à entrada mostravam anemia (Hb de 11,9 g/dl), normocrómica (29,7 pg), normocítica (92,2 fl); leucócitos de 8300/mm³, (neutrófilos - 60,4%; linfócitos - 31,7%) e plaquetas de 208000/mm³; a bilirrubina total e a LDH estavam elevadas (1,9 mg/dl e 575 U/l, respectivamente). As provas de função hepática, bem como a glicemia, ionograma, ureia e creatinina eram normais. A análise de urina mostrava 1+ de proteínas e de bilirrubina e 2+ de urobilina e de hemoglobina, raras células e alguns eritrócitos, leucócitos e piócitos. As radiografias do tórax e das grandes articulações não mostravam alterações e o electrocardiograma era normal. Admitiram-se como hipóteses diagnósticas mais prováveis:

- sépsis
- hemoglobinopatia, em doente com nevrite óptica.

Ao 2º dia de internamento a doente mantinha febre (38,5 - 40°C) e poliartralgias de grande intensidade, com marcada impotência funcional. Verificou-se agravamento da anemia (9,1g/dl de hemoglobina), que mantinha características hemolíticas: bilirrubinemia total de 1,9, com directa de 0,4mg/dl e LDH de 484U/l, apesar do primeiro doseamento da haptoglobina ser normal (320mg/dl). Os testes de Coombs directo e indirecto foram negativos e o ferro e a transferrina estavam diminuídos (12µg/dl e 262mg/dl, respectivamente), com ferritina elevada (558 ng/dl). O esfregaço de sangue periférico mostrou drepanócitos e os testes de falciformação e solubilização foram positivos. A electroforese das hemoglobinas demonstrou heterozigotia AS (com 2 bandas: Hb A e Hb S, com HbA2 de 3,2% e HbF não detectável).

Em relação aos estudos serológicos e imunológicos: Widal, Huddleson, Wright e Rosa de Bengala negativos; serologias para hepatites B, C e D, para VIH 1 e 2 e *B. burgdorferi* negativas. As serologias para colagenoses (ANA; anti-DNA; ENA; células LE; anticardiolipina; factor reumatóide; Waller Rose; RA test; ANCA) também eram negativas. A velocidade de sedimentação mantinha-se muito elevada (109 mm1^h), tal como a proteína C reactiva (16,0 mg/dl). O TASO era normal (216 U/l).

Ao 3º dia, as hemoculturas permitiram o isolamento de *Salmonella typhi*, sendo as copro e uroculturas negativas. Estava-se perante um quadro clínico de:

- febre tifóide;
- traço drepanocítico;
- nevrite óptica bilateral.

Adicionou-se à terapêutica instituída (oxigénio, hidratação, bicarbonato e analgésicos) cloranfenicol, com boa evolução clínica (apirexia ao 6º dia de internamento).

As radiografias de crânio, coluna vertebral, grandes articulações, tórax e abdómen não mostravam alterações; as ecografias abdominal, renal e vesical eram normais.

O estudo etiológico da nevrite óptica, que incluiu serologia para colagenoses (ANA, anti-DNA, ENA, anticardiolipina, células LE, Waller Rose, factor reumatóide, RA teste e ANCA), doseamento sérico de vitamina B12, ácido fólico e hormonas tiróideias, bem como pesquisa no sangue e liquor de VDRL, anticorpos para *B. Burgdorferi* e VIH 1 e 2, foi negativo. Foram ainda efectuadas tomografia axial computadorizada crânio-encefálica, que não revelou alterações, e imunoelectroforese do liquor, que não revelou síntese intratecal aumentada de IgG, nem presença de bandas oligoclonais. O exame oftalmológico com retinografia e angiografia fluoresceínica demonstrou apenas palidez papilar bilateral, sem quaisquer outras alterações (*Fig. 1*).

Dado ter voltado a surgir febre (14º dia de internamento), acompanhada de cefaleias e coxalgia esquerda de grande intensidade, com rigidez da nuca e mobilização muito do-

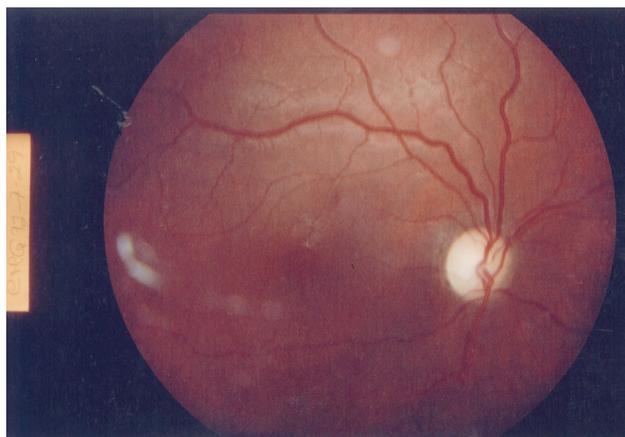


Fig. 1 – Olho direito

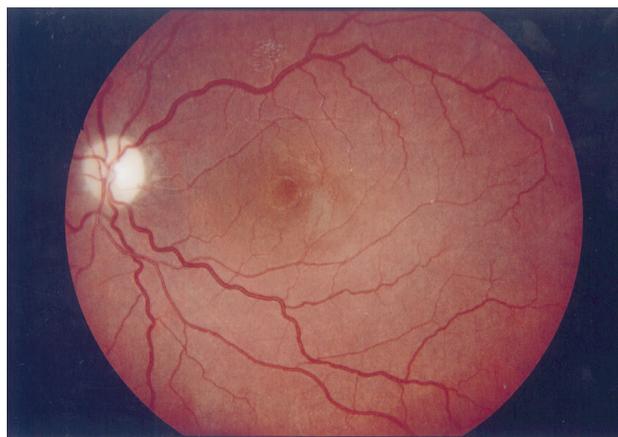


Fig. 1 – Olho esquerdo

lorosa da anca esquerda no exame físico, foram colocadas as hipóteses diagnósticas de meningite e osteomielite tíficas *versus* crises vaso-oclusivas (articular e do sistema nervoso central) com necrose asséptica da cabeça do fêmur. Efectuou punção lombar (1,6 células; glicose-58 mg/dl; proteínas-78 mg/dl; Pandy negativo) e realizou tomografia axial computadorizada crâneo-encefálica que não revelaram alterações. O estudo radiológico e ecográfico das coxo-femorais não demonstrou derrame ou outras anomalias. Pediu-se apoio ortopédico, tendo sido prescrita tração cutânea. Realizou cintigrafia óssea com Gálio (Fig. 2), que, no contexto clínico, sugeria doença infecciosa a nível de ambas as coxo-femorais.

Perante a gravidade do quadro hematológico com reaparecimento de hemólise e agravamento da anemia (Hb-7,1 g/dl, reticulócitos-5,6% e LDH-585U/l) pôs-se hipótese de déficit enzimático associado ou de dupla heterozigotia S, particularmente SC, que se caracteriza por graves manifestações oculares. Por o cloranfenicol ser um fármaco potencialmente oxidante mudou-se a antibioterapia para ceftriaxone. Procedeu-se ao doseamento de glicose-6-fosfato desidrogenase, que foi normal (131,6), e repetiu-se a electroforese das hemoglobinas, que confirmou apenas heterozigotia AS: HbA-58,1% (N:96,1-98,8); HbS-8,7%; HbA2-3,2% e HbF-0,2%.

Teve alta ao 58º dia de internamento, assintomática, mantendo amaurose direita, mas melhorada da acuidade visual esquerda, o que lhe permitia agora ser auto-suficiente. Tinha 12 g/dl de Hb e hemoculturas e coproculturas negativas. A electroforese das Hb da mãe da doente era normal.

Diagnósticos definitivos:

1. Traço drepanocítico (heterozigotia AS)
2. Febre tifóide complicada de osteomielite tífica
3. Nevrite óptica bilateral.

Discussão

Há dois aspectos de particular interesse e raridade que nos surpreendem neste caso clínico. Em primeiro lugar a

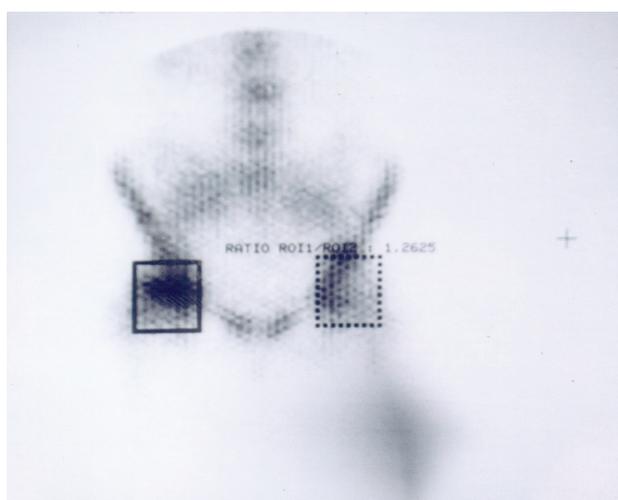


Fig. 2

sua gravidade, já que se tratava apenas de um traço drepanocítico, ou seja dum caso de heterozigotia AS. Por esse motivo se procedeu à repetição da electroforese das hemoglobinas, que o confirmou, não demonstrando a existência de dupla heterozigotia ou de quaisquer outros factores de agravamento, como por exemplo de déficit enzimático associado. Em segundo lugar, a ocorrência na história clínica duma nevrite óptica tida como idiopática, que nos levou a repetir exames para exclusão das suas etiologias e a admitir (atendendo também à sua evolução) a possibilidade de existir uma relação com a doença hematológica e estarmos, assim, perante uma doença única.

Relativamente às manifestações clínicas das síndromes drepanocíticas, elas apenas são descritas como graves na anemia de células falciformes (homozigotia SS) e nos estados de dupla heterozigotia. O doente com traço drepanocítico é habitualmente assintomático e não tem anemia (Quadro 1), obrigando a existência desta a procurar causas secundárias. As crises vaso-oclusivas só ocorrem em circunstâncias extremas de hipoxia e, ainda assim, só são

Quadro I – Diagnóstico diferencial dos síndromas drepanocíticos

	Aspectos clínico-laboratoriais	Esfregaço	Manifestações oculares
Traço drepanocítico (as)	Assintomático Sem anemia Sem esplenomegália	Drepanócitos +	+/- Raras
Anemia de células falciformes (ss)	Anemia de gravidade variável Esplenomegália pouco frequente	Drepanócitos ++ Target cells + Howell Jolly	++ Frequentes
Células falciformes β-Talassémia (s/β)	Anemia de gravidade moderada Esplenomegália habitual Hipocromia e microcitose	Drepanócitos + Target cells ++	+ Pouco frequentes
Doença de hemoglobina sc (Sc)	Anemia de gravidade moderada Esplenomegália habitual Necrose asséptica da cabeça do fêmur	Drepanócitos + Target cells +++	+++ Frequentes Forma de apresentação

frequentes a nível da medula renal, particularmente susceptível à falciformação (pela hipertonicidade e acidez). Os enfartes por vaso-oclusão, embora encontrados noutros órgãos, são descritos como muito raros³. Admitiu-se, no presente caso clínico, que foi a infecção grave a causa inicial da anemia e o factor precipitante das crises vaso-oclusivas, sendo curioso que inicialmente apenas estava presente hipoxemia ligeira. Aliás, esta doente deveria já ter tido crises vaso-oclusivas no passado, responsáveis pela asplenia funcional, a qual terá contribuído para uma febre tifóide grave e complicada.⁴

Relativamente às manifestações oculares das síndromas drepanocíticas, elas ocorrem em cerca de 40% dos doentes, variando no tipo e na frequência conforme a hemoglobinopatia (*Quadro II*).⁵⁻¹⁰ Alguns autores afirmam mesmo que pelas manifestações oculares se pode deduzir a composição da hemoglobina.⁶ São frequentes na anemia de células falciformes e na doença SC, revestindo-se nesta última de particular gravidade, podendo constituir-se como a forma de apresentação da doença.¹¹ Na heterozigotia AS são raras e, quando ocorrem, têm menor gravidade que nas restantes síndromes drepanocíticas. Contudo, foi recentemente confirmada uma diminuição importante da deformabilidade eritrocitária na microcirculação retiniana no traço drepanocítico.¹²

Na revisão da literatura apenas encontramos um caso de nevrite óptica bilateral com características semelhantes ao nosso e igualmente de provável natureza isquémica. Tratava-se de um estudante de 21 anos, negro, oriundo do Gabão, com heterozigotia AS, que também não tinha alterações da retina e no qual a nevrite óptica foi reveladora de um traço drepanocítico até aí desconhecido.¹³

Eliminadas, que foram, no presente caso as causas possíveis de nevrite óptica e embora sabendo que a perda binocular da visão por doença bilateral do nervo óptico é mais

Quadro II – Síndromes drepanocíticas: Manifestações oculares

Retinopatia proliferativa	Hemorragia do vítreo Descolamento da retina Amaurose
Sinal conjuntival (sc)	Dilatação dos capilares da conjuntiva bulbar
<i>Black sunburst</i> (ss)	Cicatrizes negras da coróideia e retina

frequentemente causada por doença desmielinizante e, ainda, que mais de 50% dos doentes jovens que inicialmente se apresentam com nevrite óptica ou nevrite retrobulbar, vêm a desenvolver esclerose múltipla, somos levados a admitir, pela história progressiva e evolução do quadro oftalmológico desta doente, pela ausência doutras explicações e pela existência dum caso já descrito na literatura, que a hemoglobinopatia era a causa das suas alterações oculares.

Bibliografia

- Martins MC, Olim G, Melo J, Magalhães HA, Rodrigues MO. Hereditary anaemias in Portugal: epidemiology, public health significance and control. *J-Med-Genet* 1993; 30(3): 235-239.
- Pasvol G, Weatherall DJ. Cellular mechanism for the protective effect against *P. falciparum* malaria. *Nature* 1978; 274: 701.
- Powars D, Wilson B, Imbus C. The natural history of stroke in sickle cell anemia. *Am J Med* 1978; 65: 461.
- Hand WL, King NL. Serum opsonization of salmonella in sickle cell anemia. *Am J Med* 1978; 64: 388.
- Kearney WF. Sickle cell ophthalmopathy. *NY State J Med* 1965; 2677-2681.
- Condon PI, Serjeant GR. Ocular findings in homozygous sickle cell anemia in Jamaica. *Am J Ophth* 1972; 73(4): 533-543.
- Asdourian G, Nagpal KS, Goldbaum M, Patrianakos D, Goldberg MF, Rabb M. Evolution of retinal black sunburst in sickling haemoglobin-

- opathies. *Brit J Ophthal* 1975; 59: 710-716.
8. Fink AI. Vascular fine structure changes in the bulbar conjunctiva associated with sickle cell disease. *Am J Ophth* 1970; 69(4): 563-572.
 9. Goldberg MF, Charache S, Acacio I. Ophthalmologic manifestations of sickle cell thalassemia. *Arch Intern Med* 1971; 128(1): 33-39.
 10. Speakman JS, Crookston JH, Mortimer CB, Robertson GL. Ocular manifestations of hemoglobin S-C disease. *Canad Med Ass J* 1966; 94(10): 465-469.
 11. Moake JL, Cooper WM, Ruiz RS, Adkins AJ. Severe proliferative retinopathy as the only sign of sickle cell hemoglobin C disease. *Am J Ophth* 1976; 81(5): 603-605.
 12. Brandão MM, Fontes A, Barjas-Castro ML et al. Optical tweezers for measuring red blood cell elasticity: application to the study of drug response in sickle cell disease. *Eur J Haematol* 2003; 70(4): 207-211.
 13. Viallefont MM H, Bertrand A, Boudet C, Phillipot M, Janbon F. Manifestations oculaires révélatrices d'une drépanocitose. *Bulletin des Sociétés d'Ophthalmologie* 1966; 66(4): 466-469.