

## Eritrocitose secundária a produção autónoma não-tumoral de eritropoietina

Erythrocytosis secondary to autonomous non-tumoural production of erythropoietin

J.L. Ducla-Soares\*, F. Araújo\*\*, F. van Dunen\*\*\*, A.G. Palma-Carlos\*\*\*\*

### Resumo

**Describe-se o caso de um homem de 24 anos, que apresentava eritrocianose desde o nascimento. A investigação permitiu excluir outras causas de eritrocitose secundária e demonstrar níveis elevados de eritropoietina não dependentes de flebotomias isovolémicas.**

**Palavras chave: eritrocitose, eritropoietina**

### Abstract

**The case of a 24-year-old man, erythrocyanotic since birth, with secondary erythrocyanosis, is described. Investigation identified autonomous (non-tumoural) production of erythropoietin which was unresponsive to isovolemic phlebotomies.**

**Key words: erythrocytosis, erythropoietin**

### Introdução

As eritrocitoses mais frequentemente observadas são as secundárias a hipoxia e a policitemia vera. As outras formas são mais raras e a sua fisiopatologia, sistematização e investigação menos difundidas. A descrição desta entidade, tanto quanto sabemos até agora não identificada entre nós, serve de base à exposição de outras fisiopatologias conducentes a eritrocitose e à sistematização das vias diagnósticas.

### Caso clínico

Apresentamos o caso de um homem, eritrocianótico desde o nascimento, que recorreu à consulta aos 24 anos de idade, sem qualquer outra queixa. Não havia casos semelhantes

na família. O exame objectivo era normal, excepção feita à eritrocianose.

Nessa altura a avaliação apresentava de relevante: Hb 24g/dL, Ht 80%, massa globular 2.700ml (valores de referência 1840-1880), PO<sub>2</sub> 83,1, sat. O<sub>2</sub> 96,1, electroforese das hemoglobinas normal, P<sub>50</sub>O<sub>2</sub> 25,5mmHg (valores de referência 25,5-27), carboxihemoglobina 0,9% (valores de referência <1), 2,3-DPG 11,84μmol/g Hb (valores de referência 10,5-14,14). A avaliação imagiológica exaustiva por TAC e ecografia no sentido de identificar massas tumorais (tumores hepáticos, renais, suprarrenais ou pulmonares, dilatações piolocálicais ou quistos renais e hemangiomas do cerebelo) não evidenciou a existência de lesões.

Iniciou terapêutica com flebotomias periódicas, com bom controlo da Hb e do Ht, mas, após alguns meses, recusou o controlo periódico.

Regressou à consulta 11 anos mais tarde (com 35 anos). Durante este período sofreu um acidente isquémico transitório (parésia braquial direita durando algumas horas), sem sequelas identificáveis.

Avaliámos a dependência da secreção de eritropoietina em relação às flebotomias isovolémicas, removendo 1000ml de sangue no decurso de 3 dias e a correspondente variação dos níveis de eritropoietina. A eritropoietina basal (antes das flebotomias) era de 86,6mU/ml (valores de referência 14 a 26), 50,4mU/ml ao 5º dia e 66,9mU/ml ao 7º dia.

### Discussão

A eritropoiese é controlada pela eritropoietina (EPO). Uma diminuição da pO<sub>2</sub> ou da massa eritrocítica é provavelmente sentida por uma proteína hemínica em conformação desoxi<sup>1</sup> e leva à secreção do *hypoxia-induced factor 1*, que regula positivamente o gene da EPO. A EPO activa um receptor à superfície das células eritróides (EPO-R) promovendo a sua proliferação e diferenciação<sup>2</sup>. As eritrocitoses podem ser devidas a um grande número de perturbações ao longo desta sequência de fenómenos.

A causa mais frequente de eritrocitose é a hipoxia secundária a doença respiratória ou cardíaca. Uma perturbação da libertação de oxigénio para os tecidos por parte de hemoglobinas de alta afinidade para o oxigénio, de que estão descritas um grande número, é um mecanismo bem conhecido<sup>3,4</sup>; esta perturbação pode ser identificada por uma P<sub>50</sub> anormal da curva de dissociação da hemoglobina. O 2,3-DPG influencia a libertação de oxigénio das moléculas de hemoglobina e foi bem demonstrado que níveis diminuídos de 2,3 DPG podem determinar eritrocitoses<sup>5</sup>.

A secreção inapropriada de EPO (não hipoxico-dependente) é uma causa bem conhecida de eritrocitoses. Várias patologias foram associadas a este mecanismo, em particular quistos renais, hidronefroses, tumores renais, hepatocarcinomas, angiomas do cerebelo, miomas uterinos, feocromocitomas, tumores produtores de aldosterona e quistos do ovário<sup>6</sup>. Estão descritos alguns casos de secre-

\*Chefe de Serviço de Medicina Interna

\*\*Interno da Especialidade de Medicina Interna

\*\*\*Assistente Hospitalar de Medicina Interna

\*\*\*\*Director de Serviço de Medicina Interna

Clinica Universitária de Medicina I do Hospital de Santa Maria, Lisboa

Recebido para publicação a 29.03.2000

ção inapropriada de EPO na ausência das patologias acima descritas e, em algumas famílias, foi identificado um padrão de transmissão hereditário dominante<sup>7,8,9,10</sup>. Até agora não foi identificada qualquer mutação do gene da EPO responsável por estes casos. A produção inapropriada de EPO na ausência das patologias acima descritas pode ser subdividida em duas categorias, atendendo à evolução da EPO com flebotomias isovolémicas<sup>10</sup>: em alguns casos os níveis de EPO elevam-se (sugerindo que se mantém activo um mecanismo de regulação adaptativo), enquanto noutros casos os níveis de EPO não se elevam, o que é interpretável como revelador de uma secreção totalmente autónoma; finalmente, foi descrita a hipersensibilidade do EPO-R; nestes casos, como seria de esperar, os níveis de EPO são baixos ou normais, mas nunca elevados<sup>11,12,13</sup>.

O nosso doente apresentava eritrocitose desde o nascimento, o que é altamente sugestivo de uma doença congénita. Encontrou-se uma massa globular elevada na ausência de hipoxia. O P50 e o 2,3-DPG eram normais. A EPO esteve marcadamente elevada em todas as determinações executadas. Estes achados excluem a hipoxia, as hemoglobinas de alta afinidade para o oxigénio, anomalias

do metabolismo do 2,3-DPG e a hipersensibilidade dos EPO-R como causas da eritrocitose. Uma avaliação imagiológica exhaustiva excluiu todas as causas conhecidas de tumores produtores de EPO. As flebotomias isovolémicas não foram seguidas de elevação dos níveis de EPO, permitindo o diagnóstico de produção autónoma não-tumoral de eritropoietina.

Até há alguns anos a terapêutica das eritrocitoses secundárias resumia-se à execução de flebotomias de frequência variável, tendo como objectivo a manutenção de um hematócrito inferior a 50 a 52% e, quando era o caso, à ablação de estruturas “tumerais” produtoras de eritropoietina.

Nos últimos anos a teofilina e o enalapril têm sido empregues na terapêutica das eritrocitoses secundárias<sup>14,15,16</sup>. O mecanismo de acção do enalapril não é conhecido, presumindo-se que possa resultar de uma melhor irrigação do tecido renal. A teofilina exerce a sua acção através do bloqueio dos receptores adenosínicos A2, cuja estimulação leva à produção de AMP-cíclico e ao aumento da produção de eritropoietina.

## Bibliografia

- Goldberg MA, Dunning SB, Bunn HF. Regulation of the EPO gene: evidence that the oxygen sensor is a heme protein. *Science* 1988;242:1412-1415.
- Kranz SB. Erythropoietin. *Blood* 1991;77:419-434.
- Adamson JW. Familial polycythemia. *Semin Hematol* 1975;12:383-396.
- Stephens AD. Polycythemia and high affinity hemoglobin. *Br J Hematol* 1977;36:153-159.
- Cartier P, Labie D, Leroux JX, Najman A, Demaugre F. Deficit familial en diphosphoglycerate-mutasee: étude hematologique et biochimique *Nouv Rev Fr Hematol* 1972;12:269-287.
- Erslev AJ. Secondary polycythemia (erythrocytosis). In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps T. *Williams Hematology*, fifth edition. New York, McGraw-Hill Inc, 1995:709-714.
- Withcomb WH, Peschle C, More M, Nitschke R, Adamson JW. Congenital erythrocytosis: a new form associated with an erythropoietin-dependent mechanism. *Br J Haematol* 1980;44:17-24.
- Adamson JW, Stamatoyannopoulos G, Kontras S, Lascari A, Dieter J. Recessive familial erythrocytosis: aspects of marrow regulation in two families. *Blood* 1973;41:641-652.
- Dainiak N, Hoffman R, Lebowitz AI, Solomon L, Maffei L, Ritchey K. Erythropoietin-dependent primary erythrocytosis. *Blood* 1979;53:1076-1084.
- Yomemitsu H, Yamegushi K, Shigeta H, Okuda K, Takaku F. Two cases of familial erythrocytosis with increased erythropoietin activity in plasma and urine. *Blood* 1973;42:793-797.
- Distelhorst CW, Wagner DS, Goldwasser E, Adamson JW. Autosomal dominant erythrocytosis due to autonomous erythropoietin production *Blood* 1981;58:1155-1158.
- Prchal JT, Crist WM, Goldwasser E, Perrine G, Prchal JF. Autosomal dominant polycythemia. *Blood* 1985;66:1208-1214.
- de la Chapelle A, Traskelin AL, Juvonene E. Truncated erythropoietin receptor causes dominantly inherited benign human erythrocytosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:4495-4499.
- Sokol L, Luhovy M, Guan Y, Prchal JF, Semenza GL, Prchal JT. Primary familial polycythemia. A frameshift mutation in the erythropoietin receptors gene and increased sensitivity of erythroid progenitors to erythropoietin. *Blood* 1995;86:15-22.
- Bakris GL, Sater ER, Hussey JL, Fisher JW, Gaber AO, Winsett R. Effects of theophylline on erythropoietin production in normal subjects and in patients with erythrocytosis after renal transplantation. *N Engl J Med* 1990;323:89-89.
- Gaston RS, Julian BA, Diethelm AG, Curtis JJ. Effects of enalapril on erythrocytosis after renal transplantation. *Ann Int Med* 1991;115:954-958.
- OK E, Akcicek F, Toz H, Kursat S, Tobu M, Basci A, Mees EJD. Comparison of the effects of enalapril and theophylline on polycythemia after renal transplantation. *Transplantation* 1995;59:1623-1626.