

---

## Alfa-talassemia deve ser considerada no diagnóstico diferencial de anemia na criança

---

Prezado Editor,

Lemos com muito interesse o artigo recentemente publicado na revista no qual as autoras analisaram a contribuição relativa da deficiência de ferro na prevalência de anemia em uma coorte aninhada de crianças gaúchas, em dois momentos distintos, aos 12-16 meses e entre 3 e 4 anos de idade<sup>1</sup>.

Parabenizamos as autoras pela qualidade do artigo e por fornecerem subsídios para a compreensão de uma questão muito frequente na prática pediátrica: em crianças assintomáticas, com idade acima de dois anos, não é incomum que o pediatra se depare com um quadro de anemia leve, com microcitose e/ou hipocromia discretas, ou mesmo apenas alterações dos índices hematimétricos, sem anemia, detectados em hemograma de rotina. Resultados "normais" em exames que avaliam a cinética de ferro ou mesmo o insucesso de uma prova terapêutica com ferruginosos fazem com que o pediatra tente encontrar uma explicação para o quadro.

No artigo em questão, as autoras encontraram, como esperado, que 95% dos casos de anemia nos lactentes (hemoglobina < 11 g/dL) estavam associados à deficiência de ferro (ferritina < 15 µg/L). Já na idade entre 3 e 4 anos, esta proporção foi de apenas 19,3%. Na discussão, as autoras, baseadas em outros estudos, arrolam várias hipóteses, como deficiência de ácido fólico, retinol, riboflavina ou vitamina C. Quanto às hemoglobinopatias, inclusive "talassemias", as autoras afastam-nas como relevantes pela baixa frequência com que foram detectadas na triagem neonatal no estado sulino<sup>1</sup>. A possibilidade de essas crianças estarem com infecções quando da coleta sanguínea foi afastada pela dosagem da proteína C-reativa (notar que há um erro de digitação nos *Métodos*, pois as crianças com valores de PCR superiores – e não inferiores – a 6 mg/L é que foram excluídas do estudo). Um dado interessante que falta ao artigo é a frequência com que os 114 pré-escolares "anêmicos" também foram considerados "anêmicos" quando lactentes.

Aventamos duas hipóteses adicionais para a diferença de prevalência da etiologia ferropriva nos dois grupos etários.

A primeira pode dever-se à questão da definição estatística de anemia e, em especial, de deficiência de ferro, pois a distribuição dos valores dos exames que os definem é um *continuum*, sendo arbitrária a definição dos pontos de corte. Como as crianças foram testadas em idades diferentes, é provável que a distribuição dos valores não seja a mesma para as duas faixas etárias. A definição da deficiência de ferro poderia ser mais específica caso tivesse sido planejada a determinação de

ferro sérico, da saturação da transferrina e dos receptores de transferrina.

A segunda – que nos parece plausível e, talvez, a principal – é a de alfa-talassemia com um ou dois genes codificadores da alfa-globina inativos, situação muito frequente no Brasil e em outros países, como será demonstrado a seguir. A detecção segura dessas duas formas pela triagem neonatal não é factível. A inatividade de três ou quatro genes alfa leva à doença da hemoglobina H e à hidropsia fetal, respectivamente<sup>2</sup>. A triagem neonatal demonstra elevação da concentração da hemoglobina de Bart.

A prevalência da deleção  $\alpha^{3,7}$ , o tipo mais comum de alfa-talassemia no Brasil, varia conforme a região, mas situa-se, quase sempre, acima de 20%. Em estudo realizado em Minas Gerais, demonstramos que a co-herança de alfa-talassemia ocorreu em 30% das crianças com anemia falciforme provenientes de amostra aleatorizada originária da triagem neonatal<sup>3</sup>. Essa prevalência se repete em outros estados<sup>4,5</sup> (também, citações 9, 37 e 38 da referência<sup>3</sup>). Em grupos caucasianos ela também é elevada, como em Ontário (Canadá), onde a prevalência de alguma forma de deleção  $\alpha^{3,7}$  foi de 24,4% em pacientes adultos encaminhados para investigação de microcitose, definida como volume corpuscular médio (VCM) < 80 fL, após exclusão de ferropenia<sup>6</sup>.

Em Campinas, um estudo envolvendo 339 adultos sem anemia, mas com microcitose (VCM  $\leq$  80 fL) e hipocromia (hemoglobina corpuscular média, HCM  $\leq$  27 pg), afastada a deficiência de ferro pela dosagem de ferritina, demonstrou que 69,8% dos 98 afrodescendentes pesquisados possuíam deleção  $\alpha^{3,7}$ . Já entre os 241 caucasianos, a prevalência foi de 39,4%<sup>4</sup>.

Pode-se depreender de todos esses estudos que a prevalência do estado de portador silencioso (um gene deletado) ou de traço alfa-talassêmico (dois genes deletados) na população brasileira é alta. Essa constatação é particularmente válida para os afrodescendentes, representados nos diversos estudos por portadores de doença falciforme ou pela cor negra ou parda da pele, mas é igualmente válida para os "caucasianos" que podem ser, na verdade, representantes da mistura étnica característica do nosso País. Ademais, sabe-se que a prevalência de alfa-talassemia na região mediterrânea é elevada<sup>2</sup>. No Rio Grande do Sul, origem do estudo<sup>1</sup>, a proporção de italiano-descendentes é considerável, o que reforça nossa hipótese.

Outra evidência clínica de que dispomos é que, após a introdução de método molecular para detectar formas delecionais de alfa-talassemia na Fundação Hemominas, necessário para a realização do estudo em crianças com anemia falciforme<sup>3</sup>, muitas crianças atendidas no ambulatório de Hematologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG tiveram sua situação diagnóstica esclarecida. Tratava-se de crianças com persistência de anemia microcítica e/ou hipocrômica leve que "não respondiam" à terapêutica ferruginosa ou que persistiam com alterações sugestivas de ferropenia, apesar da cinética de ferro normal.

A possibilidade de beta-talassemia menor era improvável porque a concentração de hemoglobina A2 encontrava-se normal. Dezenas delas eram portadoras da forma  $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$  e algumas  $-\alpha^{3.7}/-\alpha^{3.7}$ . Duas famílias apresentavam o tipo delecional, mais raro,  $-\alpha^{4.2}$ , e nenhuma, até agora, as formas encontradas no Mediterrâneo ( $--^{MED}/\alpha\alpha$ ) ou no sudeste asiático ( $--^{SEA}/\alpha\alpha$ ).

No estudo que ora se analisa<sup>1</sup>, seria necessário, para provar nossa hipótese, que, pelo menos, os pré-escolares considerados anêmicos sem evidência de ferropenia fossem submetidos a exame genético molecular para detectar alfa-talassemia<sup>3</sup>. É claro que nos lactentes existe a possibilidade de, além da etiologia ferropriva, haver herança de alfa-talassemia. Uma evidência indireta no estudo poderia ser obtida se a média do VCM e/ou HCM nos pré-escolares citados (notar que as autoras não fornecem nos *Métodos* a definição de microcitose e não utilizam HCM) fosse significativamente inferior àquela nos não anêmicos.

Em conclusão, consideramos muito provável que a alfa-talassemia seja uma das razões principais para os resultados encontrados pelas autoras.

#### Marcos Borato Viana

Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG.

#### Benigna Maria de Oliveira

Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG.

doi:10.2223/JPED.2081

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação desta carta.

#### Referências

1. Bortolini GA, Vitolo MR. Relationship between iron deficiency and anemia in children younger than 4 years. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86:488-92.
2. Hartevelde CL, Higgs DR. Alpha-thalassaemia. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:13.
3. Belisario AR, Rodrigues CV, Martins ML, Silva CM, Viana MB. Coinheritance of alpha-thalassemia decreases the risk of cerebrovascular disease in a cohort of children with sickle cell anemia. *Hemoglobin*. 2010;34:516-29.
4. Borges E, Wenning MR, Kimura EM, Gervasio SA, Costa FF, Sonati MF. High prevalence of alpha-thalassemia among individuals with microcytosis and hypochromia without anemia. *Braz J Med Biol Res*. 2001;34:759-62.
5. Bezerra MA, Santos MN, Araujo AS, Gomes YM, Abath FG, Bandeira FM. Molecular variations linked to the grouping of beta- and alpha-globin genes in neonatal patients with sickle cell disease in the State of Pernambuco, Brazil. *Hemoglobin*. 2007;31:83-8.
6. Lafferty JD, Barth DS, Sheridan BL, McFarlane AG, Halchuk LM, Crowther MA. Prevalence of thalassemia in patients with microcytosis referred for hemoglobinopathy investigation in Ontario: a prospective cohort study. *Am J Clin Pathol*. 2007;127:192-6.

## Resposta dos autores

Prezado Editor,

Agradecemos o interesse dos pesquisadores do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) em contribuir com a discussão sobre a etiologia da anemia em crianças. O principal propósito da publicação do nosso estudo foi a de fomentar a discussão de que a deficiência de ferro não é sempre a principal causa da anemia, como classicamente conhecida, e que outras causas, conhecidas e não conhecidas, poderiam estar presentes. Dessa forma, acreditamos que os resultados do estudo<sup>1</sup>, publicado nesta revista, vão subsidiar a prática clínica dos pediatras e outros profissionais de saúde na avaliação e conduta diante do diagnóstico de anemia.

As duas hipóteses colocadas pelos pesquisadores apresentam expressiva fundamentação e enriquecem a discussão dos resultados encontrados em nosso estudo<sup>1</sup>.

A primeira hipótese referente à possível inadequação dos pontos de corte para anemia e deficiência de ferro é coerente com a complexidade do metabolismo do ferro e a existência de diversos parâmetros hematológicos e bioquímicos que refletem os estágios da carência de ferro. Dessa forma, recomenda-se a combinação dos diferentes parâmetros, com o objetivo de aumentar a especificidade do diagnóstico de deficiência de ferro<sup>2,3</sup>. A escolha do parâmetro a ser utilizado deve levar em consideração as características inerentes ao indivíduo ou grupo populacional, a idade, a prevalência e severidade da deficiência de ferro, a incidência de doenças inflamatórias e infecciosas, a frequência de doenças hematológicas, o volume da amostra de sangue requerido, o custo e a complexidade da metodologia utilizada e a susceptibilidade a erros laboratoriais<sup>2</sup>. A Organização Mundial da Saúde, juntamente com o Centro de Controle de Doenças (CDC) dos Estados Unidos, sugeriu que o melhor indicador para mensurar o estado nutricional de ferro em populações é a combinação da dosagem de hemoglobina, ferritina e receptor solúvel da transferrina somada a parâmetros que avaliam infecção (proteína C-reativa ou alfa 1-glicoproteína)<sup>2-3</sup>. Infelizmente, em nosso estudo, não analisamos o receptor de transferrina, também citado pelos pesquisadores como importante parâmetro diferencial. Concordamos que os pontos de corte utilizados para anemia e deficiência de ferro constituem-se em limitações do estudo e que novas análises devem ser feitas avaliando a distribuição dos valores na amostra estudada<sup>1</sup>.

A segunda hipótese de que as crianças com anemia, mas sem deficiência de ferro, sejam portadoras de alfa-talassemia abre novas perspectivas de investigação nesse campo, incluindo análises genéticas complementares. Conforme sugestão dos pesquisadores, realizamos as análises comparativas das médias de volume corpuscular médio (VCM) e hemoglobina corpuscular média (HCM) entre os grupos de criança com anemia, sem evidência de ferropenia, com as crianças sem anemia. Pode-se observar, pela Tabela 1, que os valores são significativamente menores para o grupo, o que fundamenta a hipótese dos pesquisadores. Para auxiliar na discussão, incluímos a Tabela 2 que apresenta a prevalência de microcitose em crianças com

e sem deficiência de ferro, utilizando o ponto de corte de 74 fL. Podemos observar que 75,5% das crianças com microcitose não apresentavam deficiência de ferro. Diante disso, podemos questionar: existe alguma outra hipótese que justifique essa alta prevalência de microcitose sem deficiência de ferro em crianças de 3-4 anos?

É importante enfatizar que a hipótese de alfa-talassemia poderia explicar parte dos resultados e outra parte pode ser resultante da deficiência de outros micronutrientes que seriam necessários para a mobilização de ferro das reservas em fun-

ção da baixa condição socioeconômica do grupo populacional estudado.

Em conclusão, as considerações adicionais encaminhadas pelos pesquisadores, nesta publicação, agregam novos conhecimentos científicos sobre a etiologia da anemia e também irão contribuir para melhor conduta na prática clínica dessa patologia.

#### **Gisele Ane Bortolini**

Doutoranda, Nutrição Humana, Departamento de Nutrição, Universidade de Brasília, Brasília, DF.

#### **Márcia Regina Vitolo**

Pós-doutorado, Nutrição. Professora adjunta, Departamento de Nutrição, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, RS.

doi:10.2223/JPED.2082

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação desta carta.

**Tabela 1** - Média e desvio padrão dos valores de VCM e HCM das crianças (3-4 anos) com anemia e sem anemia (excluídas as crianças com deficiência de ferro)

	<b>Crianças com anemia (n = 92)*</b>	<b>Crianças sem anemia (n = 158)†</b>	<b>p</b>
HCM	25,6±1,7	26,4±1,2	< 0,001
VCM	73,8±5,2	76,4±4,0	< 0,001

HCM = hemoglobina corpuscular média; VCM = volume corpuscular médio.

\* Hemoglobina < 11 g/dL e ferritina ≥ 15 µg/L.

† Hemoglobina ≥ 11 g/dL e ferritina ≥ 15 µg/L.

**Tabela 2** - Prevalência de microcitose de acordo com a presença ou ausência de deficiência de ferro em crianças de 3-4 anos

<b>DF</b>	<b>Microcitose</b>		<b>p</b>
	<b>Sim*</b>	<b>Não*</b>	
Sim	24,5 (24)	12,0 (24)	0,006
Não	75,5 (74)	88,0 (88)	

DF = Deficiência de ferro.

\* Valores expressos em % (n).

#### **Referências**

1. Bortolini GA, Vitolo MR. Relationship between iron deficiency and anemia in children younger than 4 years. *J Pediatr* (Rio J). 2010;86:488-92.
2. World Health Organization. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention, and control. A guide for programme managers. Geneva: WHO; 2001.
3. World Health Organization/CDC. Assessing the iron status of populations: including literature reviews: report of a Joint World Health Organization/Center for Disease Control and Prevention Technical Consultation on the Assessment of Iron Status at the Population Level. Geneva: WHO; 2004.