
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 idade¹.

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 sulino¹. 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, respectivamente². 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 neonatal³. Essa prevalência se repete em outros estados^{4,5} (também, citações 9, 37 e 38 da referência³). 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 ferropenia⁶.

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%⁴.

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 elevada². No Rio Grande do Sul, origem do estudo¹, 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 falciforme³, 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 analisa¹, 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-talassemia³. 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 estudo¹, 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 estudo¹.

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^{2,3}. 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 laboratoriais². 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)²⁻³. 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 estudada¹.

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