

Esferocitose Hereditária: Pensar no Diagnóstico

Hereditary Spherocytosis: Consider the Diagnosis

Joana Macedo¹, Emília Costa², Esmeralda Cleto², José Barbot², Cláudia Neto¹
 1. Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar do Alto Ave, Unidade de Guimarães, Guimarães
 2. Unidade de Hematologia Pediátrica, Centro Hospitalar do Porto, Porto

Acta Pediatr Port 2015;46:148-51

Resumo

A esferocitose hereditária é uma anemia hemolítica hereditária relativamente comum, que envolve alterações na membrana celular. A sua expressão clínica é heterogénea, variando desde uma anemia grave, dependente de transfusões, até formas clinicamente silenciosas com hemólise crónica. A doença é diagnosticada em apenas um terço dos lactentes afetados durante o primeiro ano de vida, apesar de alguns recém-nascidos poderem apresentar-se com anemia hemolítica grave como episódio inaugural, podendo posteriormente evoluir para formas ligeiras a moderadas da patologia. Os autores apresentam o caso clínico de um recém-nascido de termo com uma anemia hemolítica grave no contexto de incompatibilidade ABO, que persistiu além do período habitual de hemólise. São discutidos aspetos clínicos, laboratoriais e terapêuticos da esferocitose hereditária. A importância do seu diagnóstico diferencial com incompatibilidade ABO é enfatizada.

Palavras-chave: Anemia Hemolítica; Icterícia Neonatal; Incompatibilidade de Grupos Sanguíneos; Esferocitose Hereditária

Abstract

Hereditary spherocytosis is a common inherited haemolytic anaemia involving cell membrane alterations. Its clinical expression is heterogeneous, ranging from severe transfusion-dependent anaemia to clinically silent forms with well-compensated chronic haemolysis. Some newborn patients, even those who later manifest mild or moderate forms of the disease, can present with a very severe phenotype. The disease is diagnosed in only one third of affected infants during the first year of life. The authors present a case report of a term newborn with severe haemolytic anaemia in the context of ABO incompatibility, which persisted over time. Clinical, laboratory, and therapeutic aspects of hereditary spherocytosis are discussed. The importance of differential diagnosis with ABO incompatibility is emphasized.

Keywords: Haemolytic Anaemia; Neonatal Jaundice; ABO Incompatibility; Hereditary Spherocytosis.

Introdução

A anemia é uma entidade patológica muito comum, quer na infância, quer no período neonatal. As suas etiologias agrupam-se em três grandes causas: hemorragia, hemólise e défice na produção de eritrócitos. Quando a anemia surge precocemente e/ou de uma forma

intensa, as causas hemolíticas devem ser de imediato equacionadas.^{1,2}

A anemia hemolítica, definida por um processo que reduz a sobrevida do eritrócito, tem a particularidade de adquirir maior gravidade no recém-nascido (RN), consequência da menor sobrevida fisiológica dos eritrócitos neste período e da menor reserva medular para uma eritropoiese compensatória.

A incompatibilidade sanguínea materno-fetal ABO está maioritariamente limitada a mulheres do grupo O com fetos do grupo A ou B; ocorre em 15% das gravidezes, mas origina doença hemolítica em apenas 3-4% dos casos² (0,5-0,6% de todas as gravidezes), porque muitos dos anticorpos anti-A e anti-B que atravessam a placenta serão absorvidos por outros tecidos ou substâncias solúveis no plasma.²⁻⁴

Por sua vez, a esferocitose hereditária (EH) é a anemia hemolítica congénita não imune mais frequente, com uma prevalência aproximada de um em cada 5000 indivíduos no Norte da Europa.^{1,5} Trata-se da perturbação hereditária mais frequente da membrana eritrocitária.¹ Apresenta um padrão de hereditariedade autossómica dominante em 75% dos casos, sendo os restantes 25% recessivos ou associados a mutações de novo.^{1,2} No contexto de uma anemia, na maioria das vezes associada a uma reticulocitose importante, os achados laboratoriais mais importantes são a presença de esferócitos no esfregaço de sangue periférico (ESP) e um aumento quer da concentração de hemoglobina

corpuscular média (CHCM), quer da fragilidade osmótica dos eritrócitos.^{1,5,6} Estas características mantêm-se constantes após a primeira semana de vida, sendo esse facto essencial para o diagnóstico diferencial.² A CHCM, que na maioria das vezes está aumentada, é o índice eritrocitário mais útil no diagnóstico diferencial, traduzindo a destruição da membrana e a desidratação consequente do eritrócito (CHCM superior a 35 g/dL para valores de referência entre 31-34 g/dL).^{2,4}

No período neonatal, frequentemente a EH manifesta-se com anemia e icterícia precoce, mas pode haver casos assintomáticos.⁵ A palidez e a esplenomegália podem não estar presentes, o que contribui para a dificuldade diagnóstica.^{1,2,5} A coexistência de outras causas de hemólise pode agravar a anemia neste período. A existência de história familiar sugestiva do diagnóstico é fundamental para a consideração do diagnóstico de EH, podendo desde logo direccionar a investigação etiológica e evitar a realização de alguns exames complementares de diagnóstico.

Caso Clínico

Recém-nascido do sexo masculino, raça caucasiana, fruto de uma primeira gestação de termo complicada com diabetes gestacional controlada com medidas dietéticas, nascido por cesariana por paragem de progressão do trabalho de parto, com boa adaptação à vida extra-uterina (índice de Apgar 9/10). A mãe, com 29 anos e saudável até à data, apresentava grupo sanguíneo O fator Rh positivo. O pai, com 35 anos e portador de síndrome de Jacob (47 XYY) e síndrome de Gilbert, tinha sido submetido a esplenectomia e colecistectomia aos 25 anos de idade, dados que apenas referiu mais tarde, quando questionado novamente na anamnese realizada em consulta externa do filho.

No exame físico ao nascimento, o RN apresentava peso, comprimento e perímetro cefálico adequados à idade gestacional, bom estado geral, mucosas cora-

das e ausência de icterícia e fígado ou baço palpáveis. Com 12 horas de vida foi observada icterícia, tendo sido realizados exames laboratoriais, salientando-se: hemoglobina (Hb) 13,2 g/dL (Hb normal no primeiro dia superior a 13,5 g/dL),² hematócrito (Hct) 36,5% (valor médio no primeiro dia 58%), bilirrubina total 9 mg/dL, bilirrubina direta 0,9 mg/dL, 477000 reticulócitos correspondendo a 13,6% (valor médio no primeiro dia cerca de 300000),² grupo sanguíneo B fator Rh positivo e teste de antiglobulina direto positivo. Foi instituída fototerapia contínua, no contexto de hemólise perinatal por incompatibilidade ABO. Manteve hemólise com valor mínimo de hemoglobina no 17º dia de vida (Hb 6,3 g/dL, Hct 18,3%), associado a dificuldade respiratória durante as mamadas, tendo realizado a primeira transfusão de eritrócitos.

Após melhoria franca, o RN teve alta no 19º dia, orientado para consulta de neonatologia e hematologia, onde manteve uma vigilância clínica e laboratorial frequentes. Na Tabela 1 referem-se valores obtidos em alguns controlos analíticos.

Por persistência de hemólise e consequente anemia com repercussão hemodinâmica, fez novo concentrado eritrocitário aos 33 dias de vida e novamente aos 2 meses de idade. A investigação etiológica foi alargada e revelou, a par da anemia hemolítica, uma concentração média de hemoglobina corpuscular (MCHC) aumentada, a presença de anticorpos anti-B, esfregaço de sangue periférico com anisocitose, anisocromia e raros esféricos, histograma com 32% de células hiperocrómicas e teste de fragilidade osmótica com fragilidade aumentada, mas inconclusivo numa primeira avaliação. Posteriormente, este teste foi repetido e conclusivo a favor de esferocitose hereditária. Simultaneamente, foram esclarecidos os antecedentes paternos de colecistectomia e esplenectomia, confirmando-se posteriormente que o pai era portador de EH, ainda sem identificação da mutação genética.

Aos 4 anos de idade, a criança estava clinicamente estável, com valores médios de Hb de 9 g/dL à custa de

Tabela 1. Resultados de hemogramas seriados desde o nascimento até aos 2 meses de vida

Parâmetro [valores de referência]	D1	D17*	D21	2M *
Hb [13,5-19,6 g/dL]	13,2	6,3	11,8	8
Hct [44-62%]	36,5	18,3	34,4	23,6
CHCM [27-34 g/dL]	36,2	34,4	34,3	33,9
Leucócitos [5-15 x 10 ⁹ /mL]	39,9	19,4	12,8	13,3
Esfregaço sangue periférico		Anisocitose, anisocromia Raros esféricos		Anisocitose Alguns esféricos

D, dia; CHCM, concentração de hemoglobina corpuscular média; Hb, hemoglobina; Hct, hematócrito; M, mês.

* Realização de transfusão com concentrado eritrocitário

uma reticulocitose importante, mas sem necessidade de suporte transfusional além do referido e apenas a fazer tratamento com ácido fólico.

Discussão

Perante um processo hemolítico no período neonatal, têm de ser equacionadas as causas imunes (principalmente a isoimunização ao antigénio D do grupo Rh, anti-génios ABO e outros antigénios eritrocitários menos frequentes), os defeitos da membrana celular do eritrócito (por exemplo, esferocitose e eliptocitose hereditárias) e ainda defeitos enzimáticos eritrocitários.^{1,2,5}

O diagnóstico de anemia hemolítica no período neonatal reveste-se de particular dificuldade, sobretudo quando coexistem várias causas.⁵ A reticulocitose é um indicador de atividade regenerativa eritrocitária, que quando persiste após a primeira semana de vida, em condições de ausência de perdas hemáticas, é no RN o parâmetro mais fiável de hemólise.^{3,4} A icterícia precoce, nas primeiras 36 horas de vida, com níveis séricos de bilirrubina indireta elevados, constitui adicionalmente um dado laboratorial de enorme valor no diagnóstico diferencial.³ No contexto de uma anemia hemolítica familiar, o diagnóstico de EH é realizado, na maioria das vezes, com base na presença de uma anemia hiper-crômica com reticulocitose, presença de esferócitos no esfregaço de sangue periférico e um teste que comprove o aumento da fragilidade osmótica dos eritrócitos.^{1,5,6} Devido à heterogeneidade do fenótipo e gravidade da doença e à sua relação com o tipo de alteração membranária subjacente, as alterações genéticas e moleculares podem ser identificadas e caracterizadas.^{1,5}

No caso presente, houve uma anemia hemolítica grave que obrigou à transfusão de concentrado de eritrócitos. Com maior probabilidade foram equacionados dois diagnósticos diferenciais. Claramente o primeiro foi o de anemia hemolítica por incompatibilidade ABO, que era reforçado por uma positividade do teste de antiglobulina direto (com anticorpos anti-B). Em alternativa colocou-se o diagnóstico de EH, sendo que o teste de fragilidade osmótica aumentada lhe era mais favorável, com o reconhecimento de que pode estar presente em ambas as situações. A evolução clínica e laboratorial após a primeira semana e sobretudo ao longo dos primeiros meses de vida do RN corroborou o diagnóstico de EH. Efetivamente, o processo hemolítico prolongou-se para além dos prazos compatíveis com o carácter transitório de uma incompatibilidade ABO. Adicionalmente, foram esclarecidos os antecedentes paternos.

O tratamento de EH no RN é semelhante ao de outros

tipos de anemia hemolítica. Algumas vezes, como no paciente estudado, pode haver necessidade de fototerapia, raramente de exsanguineotransfusão.^{3,5} O uso de eritropoietina pode ser vantajoso, evitando medidas terapêuticas como suporte transfusional, sobretudo até aos 9 meses de vida.¹ Em alguns casos, a transfusão eritrocitária é indispensável para melhorar os níveis de hipoxia, sendo a única forma de compensar uma anemia grave.^{1-3,5}

Tradicionalmente, esta patologia é classificada como ligeira, moderada ou grave na base de parâmetros clínicos e laboratoriais, como o nível de hemoglobina, valores de bilirrubina, amplitude da reticulocitose e presença de litíase vesicular.^{1,2,6} O grau de anemia e necessidade transfusional e a litíase vesicular constituem os dois principais fatores de morbidade da doença^{1,2} e estão na base da decisão de intervenção terapêutica com esplenectomia nas suas formas graves, o que raramente é equacionado antes da idade escolar.^{2,5} Vários estudos têm mostrado que não há qualquer relação entre o grau de hemólise inicial e a gravidade da anemia posterior no mesmo indivíduo.^{3,4,6} Algumas crianças com hemólise acentuada no período neonatal desenvolvem um quadro anémico discreto no futuro, enquanto outras com hemólise discreta naquele período vão desenvolver anemia grave posteriormente.⁶

Conflitos de Interesse

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Apresentações e Prémios

Apresentado previamente nas Jornadas de Pediatria do Centro Hospitalar do Alto Ave, em maio de 2014.

Correspondência

Joana Andreia Macedo Lopes
macedojoaninha@hotmail.com

Recebido: 09/09/2014

Aceite: 15/01/2015

Referências

1. Bolton-Maggs PH, Langer JC, Iolascon A, Tittensor P, King MJ, General Haematology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis - 2011 update. *Br J Haematol* 2012;156:37-49.
2. Ross MB, Alarcón P. Hemolytic disease of the fetus and newborn. *Neo Reviews* 2013;14:e83-8.
3. Maisels MJ. Jaundice. In: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG, editors. *Neonatology: pathophysiology and management of the newborn*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
4. Kaplan M, Wrong RJ, Sibley E, Stevenson DK. Neonatal jaundice and liver diseases of the fetus and infants. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, editors. *Neonatal perinatal medicine: disease of the fetus and infant*. 9th ed. St Louis: Elsevier Mosby; 2011.
5. Perrotta S, Della Ragione F, Rossi F, Avvisati RA, Di Pinto D, De Mieri G et al. Beta-spectrin Bari: a truncated β -chain responsible for dominant hereditary spherocytosis. *Haematologica* 2009;94:1753-7.
6. Perrotta S, Gallagher PG, Mohandas N. Hereditary spherocytosis. *Lancet* 2008; 372:1411-26.