



RELATO DE CASO: ESFEROCITOSE HEREDITÁRIA

**Juliana Caroline de Araújo¹, Arthur Oliveira Pinheiro², Larissa Alvim Mendes³,
Lídia Togneri Profilo⁴, Lívia Duarte Souza⁵, Darlei Montes Cunha⁶.**

¹ Graduanda em Medicina, Centro Universitário UNIFACIG, julianna_caroline@hotmail.com.

² Graduando em Medicina, Centro Universitário UNIFACIG, arthuro934@gmail.com.

³ Graduanda em Medicina, Centro Universitário UNIFACIG, mendes_lala@hotmail.com.

⁴ Graduanda em Medicina, Centro Universitário UNIFACIG, lidiatog@hotmail.com.

⁵ Graduanda em Medicina, Centro Universitário UNIFACIG, liviaduarte13@gmail.com.

⁶ Graduado em Medicina pela Universidade Iguazu e Professor do Centro Universitário UNIFACIG da disciplina "Pediatria", darleimontes@hotmail.com.

Resumo: Relato de um caso clínico de esferocitose hereditária, associado a uma revisão bibliográfica, apresentando os sinais e sintomas clínicos, o diagnóstico e o tratamento. A esferocitose hereditária trata-se de uma anemia hemolítica hereditária, resultante de modificações qualitativas e/ou quantitativas das estruturas proteicas das membranas celulares dos eritrócitos causada, provavelmente, por mutações nos genes que codificam o citoesqueleto eritroide. É reconhecida como a doença de maior prevalência e relevância clínica dentre as enfermidades das membranas eritrocitárias. O diagnóstico é dado pela avaliação dos achados clínicos e laboratoriais somados ao histórico familiar, após essa análise faz-se necessária a determinação do grau de gravidade da doença para que o tratamento seja ajustado de acordo com a necessidade apresentada pelo paciente.

Palavras-chave: Esferocitose hereditária; Membrana eritrocitária; Anemia hemolítica

Área do Conhecimento: Ciências da Saúde.

1 INTRODUÇÃO

Sendo descrita pela primeira vez na literatura em 1900 pelo germânico Minkowsky, e recebendo sua clássica definição, atualmente conhecida, em 1910 pelo francês Chauffard, a Esferocitose Hereditária (EH), hoje é reconhecida como a doença de maior prevalência e relevância clínica dentre as enfermidades das membranas eritrocitárias (FERREIRA, 1998).

Segundo Soares (2009), trata-se de uma anemia hemolítica hereditária, resultante de modificações qualitativas e/ou quantitativas das estruturas proteicas das membranas celulares dos eritrócitos. Sendo descritas por Rodgers e Young (2018), como modificações resultantes de mutações nos genes que codificam o citoesqueleto eritroide, mais comumente encontradas na combinação deficiente entre as proteínas anquirina e espectrina.

Por se tratar de uma doença hereditária, se faz necessário o reconhecimento do padrão de transmissão da EH. Apresentando-se em 75% dos quadros como autossômico dominante, e os demais 25% associados à mutações ou como padrões recessivos (SOARES, 2009). Além desta discriminação dos traços genéticos, a doença é tipicamente classificada como ligeira, moderada ou grave, tendo como base parâmetros clínicos e laboratoriais (BOLTON-MAGGS, 2004).

Dessa forma, o diagnóstico da Esferocitose Hereditária se baseia principalmente na história e no relato clínico, além da ocorrência de fragilidade osmótica das membranas dos esferócitos e a expressão microcítica dessas células no esfregaço de sangue periférico do paciente acometido pela doença. (SANTOS, 2015).

Sendo assim, no presente estudo, objetivamos relatar o caso de um paciente com esferocitose familiar. Além de ressaltar a importância sobre conhecer a clínica do paciente para um diagnóstico e tratamento eficazes.

2 METODOLOGIA

O presente trabalho trata-se de um estudo de caso associado a uma revisão bibliográfica e tem como objetivo enfatizar os sinais e sintomas clínicos da Esferocitose Hereditária, como também a forma de diagnóstico e tratamento, além de reunir informações de outros trabalhos já publicados sobre a patologia e repassá-las de uma forma mais simples e eficaz possível.

O relato de caso foi descrito em ordem cronológica dos acontecimentos e repassado aos responsáveis pelo menor afim de obter autorização, por meio do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, para posterior publicação e divulgação do caso.

Como base para a confecção desse estudo foram utilizados trabalhos publicados sobre a Esferocitose e as pesquisas realizadas na biblioteca virtual em saúde LILACS, portal de periódicos CAPES, no banco de dados da Scielo e Google acadêmico. Através das palavras de busca: Esferocitose, Esferocitose Hereditária, Anemia Hemolítica, Diagnóstico da Esferocitose e Tratamento da Esferocitose. Foram incluídos nesse estudo os trabalhos publicados, de acordo com o Qualis CAPES, na área de avaliação Medicina II no intervalo de 1998 a 2018 e excluídos os que não se encaixaram nesses critérios.

3 RELATO DE CASO

G.C.A., sexo masculino, pardo, 11 anos, morador da zona rural. Portador de esferocitose em uso de ácido fólico 5 mg, uma vez ao dia.

Deu entrada em Unidade de Pronto Atendimento no dia 16 de setembro de 2019, às 21h50, com queixa de dor abdominal com início no mesmo dia, após ingestão alimentar, nega diarreia. Ao exame, na admissão, apresentava-se hipocorado (3+/4+), icterico (4+/4+), abdome livre e dolorido à palpação periumbilical. Mãe relatou um episódio de cefaleia, associado à sangramento nasal e vômito no dia 15/09/19. Foram solicitados exames laboratoriais e prescrito SF 0,9% 500 ml 40 gotas por minuto em via endovenosa e Buscopam composto 1 ampola mais 20 ml de ABD (água bidestilada) também por via endovenosa. Ao hemograma apresentava Hemoglobina de 9,4 g/dl; Hemácias $3,30 \times 10^6/\text{mm}^3$; Hematócrito 24,6%; VCM 74,6 fl; HCM 28,4 PG; CHCM 38,1%; RDW 18,7%; Leucócitos 14.160/ul; Segmentados 71,5%; Linfócitos 18,7% e Plaquetas 222.600/ mm^3 .

Os demais exames laboratoriais apresentavam bilirrubinas elevadas (Bilirrubina total de 4,4 mg/dl; Bilirrubina direta 1,7 mg/dl e Bilirrubina indireta 2,7 mg/dl), Gama GT 117,0 u/l e AST/TGO de 95,0 u/l, também elevados. As dosagens de Fosfatase alcalina, Ureia, Creatinina, Amilase e ALT/TGP encontravam-se dentro da normalidade.

Por motivo das alterações encontradas ao exame físico e laboratoriais, ainda no dia 16/09/2019, foi solicitada a internação no Hospital César Leite de Manhauçu (HCL) e o acompanhamento com o hematologista.

No dia 17/09/19, pela manhã, ao exame apresentava mucosas hipocoradas (3+/4+), icterico (4+/4+), mucosa nasal hiperemiada, ausculta cardíaca e respiratória normais. Ao exame abdominal apresentava dor à palpação profunda em hipocôndrio esquerdo com maciez à percussão local e baço palpável à 3 cm do rebordo costal esquerdo. Fígado normal.

Mãe relata ter descoberto a esferocitose no primeiro ano de vida por meio de um esfregaço de células sanguíneas, solicitado pelo pediatra devido ao histórico familiar da criança. Refere uma transfusão aos 6 anos de idade. Atualmente é acompanhado pelo hematologista no Hemominas de Manhauçu. Realiza ultrassonografia abdominal para controle de esplenomegalia de 6 em 6 meses.

Mãe também portadora de esferocitose passou por esplenectomia aos 10 anos de idade. Dos três filhos, além do paciente, o filho mais novo, de 9 anos, também é portador.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Segundo Da Cruz, Antunes (2018), a esferocitose hereditária (EH) é uma anemia hemolítica hereditária que acarreta alterações na membrana celular originando, posteriormente, eritrócitos biologicamente doentes, chamados de esferócitos. De acordo com Rodgers e Young (2018), a doença é causada, provavelmente, por mutações nos genes que codificam do citoesqueleto eritroide (alfa ou beta-espectrina, anquirina, banda 3, e proteína 4.2), tornando o eritrócito mais frágil.

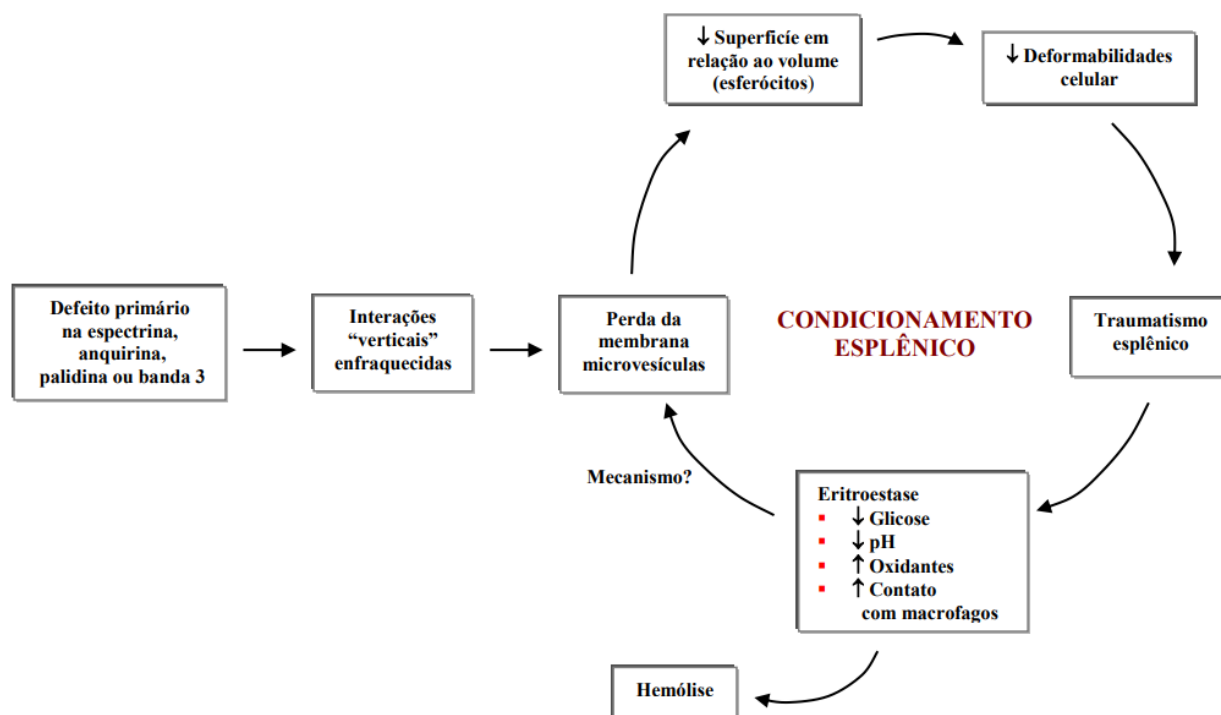
Na circulação sanguínea, os glóbulos vermelhos precisam ser flexíveis e resistentes, pois é necessária a passagem destas células através de capilares estreitos e, no difícil e turbulento trajeto dos cordões esplênicos. Ao longo da vida, as células vermelhas passam pelos cordões esplênicos cerca de 14 mil vezes, com tempo médio de trânsito de 30 a 40 segundos (FERREIRA, 1998).

Nos pacientes com esferocitose hereditária os eritroblastos produzidas na medula óssea são normais, apesar de possuírem um citoesqueleto defeituoso, e quando passam pela circulação esplênica são deformadas pelo seu trajeto turbulento. Este esferócito, mesmo se tratando de uma célula doente, consegue oxigenar os tecidos. No entanto, por apresentar uma membrana esquelética fragilizada, demonstra maior probabilidade de hemólise ao atravessar a vagarosa circulação esplênica. Diferentemente dos eritrócitos, esses esferócitos levam de 15 a 150 minutos para transitar pelo baço (FERREIRA, 1998).

No sangue periférico é notada a ocorrência de reticulócitos levemente esferoidais, sendo assim, a forma esferocítica definitiva adquirida na circulação, sendo convencionada como principal causa das manifestações clínicas o condicionamento esplênico (FERREIRA, 1998).

O dano à membrana do esferócito ocorre por conta do aspecto extremamente hostil do órgão, onde são encontradas baixas doses de glicose e ATP, baixo pH e altos níveis locais de radicais livres produzidos pelas células fagocitárias. Com isso, esferócitos lesados constantemente por longos períodos na microcirculação esplênica (eritroestase esplênica) estão submetidos a lesões celulares e à hemólise, por ação de macrófagos, tendo como fator causal o condicionamento esplênico (FERREIRA, 1998). Esse mecanismo é demonstrado na Figura 1.

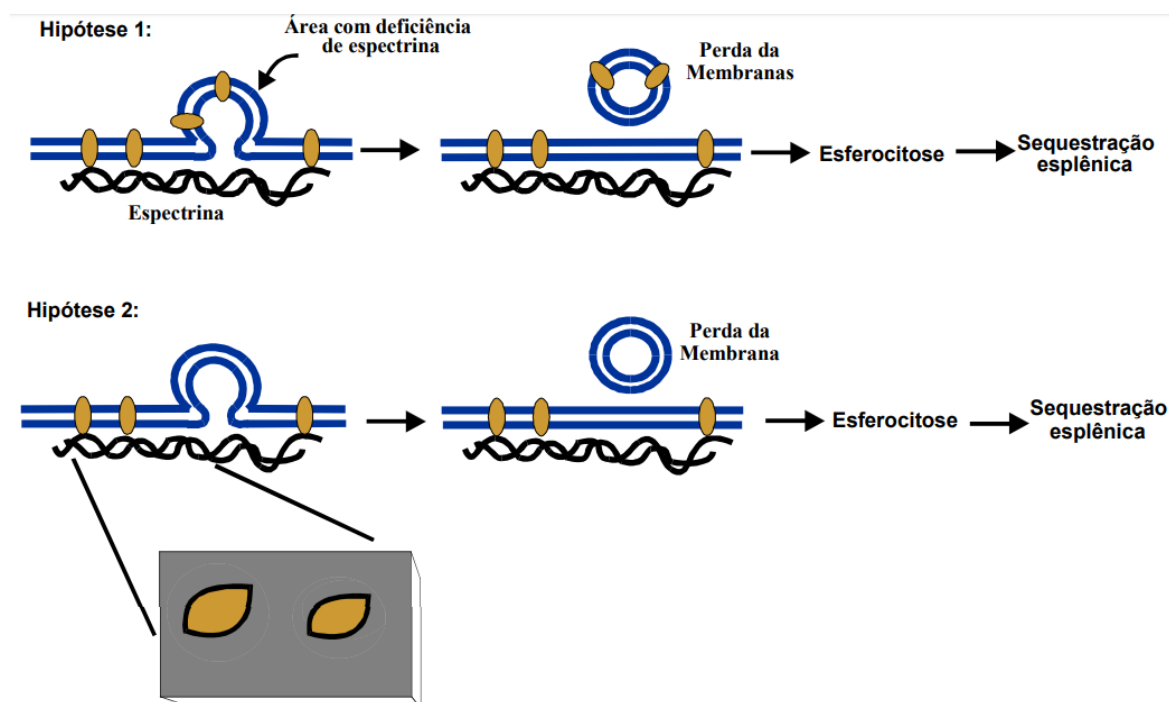
Figura 1 - Condicionamento Esplênico.



Fonte: FERREIRA, 1998, p. 25.

Sabe-se que a EH apresenta base molecular heterogênea e, que o que ocorre em comum com relação à fragilidade celular, independente da causa, são as deficiências das "interações verticais" entre a bicamada lipídica e as proteínas do esqueleto celular (FERREIRA, 1998). Duas hipóteses justificam a ocorrência da fragilidade dessas "interações verticais", são elas: (1) a diminuição da superfície celular pela perda de vesículas, provocada pela deficiência de espectrina e/ou anquirina, originando o esferócito e a (2) perda da superfície de membrana pela deficiência ou depleção de banda 3, originando o esferócito, sendo a primeira a mais comum (FERREIRA, 1998). Essas hipóteses são simplificadas na Figura 2.

Figura 2 - Hipóteses para explicar a perda da membrana na EH.



Fonte: FERREIRA, 1998, p. 27.

A expressão clínica da esferocitose é bastante heterogênea (SILVA, 2018). Na maioria dos casos o paciente apresenta a tríade clássica: anemia, icterícia e esplenomegalia. A anemia pode-se manifestar tanto como uma anemia hemolítica grave, em que o indivíduo necessita de transfusões sanguíneas ao longo da vida, tanto em formas assintomáticas com hemólise crônica (RODGERS; YOUNG, 2018). Assim como no quadro clínico relatado, onde o paciente apresentava sinais clínicos como os anteriormente citados: anemia hemolítica, com necessidade transfusional aos 6 anos de idade; icterícia e esplenomegalia (com baço palpável à 3 cm do rebordo costal esquerdo). Além desses achados, o paciente demonstrou importante traço genético da doença, sendo este percebido através do histórico clínico de sua mãe, submetida à esplenectomia na infância, e seu irmão mais novo, que apresenta clínica semelhante.

Dessa maneira, a apresentação clínica da EH varia de acordo com a junção dos achados de esferocitose (teste de lise com glicerol acidificado ou fragilidade osmótica positiva ou ambos) com a hemólise (anemia, reticulocitose, icterícia, litíase e esplenomegalia), somados ao histórico familiar positivo (RODGERS; YOUNG, 2018).

O diagnóstico dessa hemoglobinopatia é realizado de acordo com a clínica do paciente, dados hematológicos, percentagem de reticulócitos, dosagem de bilirrubina e esfregaço de sangue periférico, o qual apresenta muitos esferócitos e reticulócitos (CRUZ, ANTUNES, 2018). O paciente em questão, teve o diagnóstico de EH através do esfregaço de sangue periférico, indicado por seu pediatra, devido ao importante histórico familiar, antes mesmo desse apresentar qualquer manifestação clínica da doença.

A Tabela 1 descreve as manifestações clínicas dos pacientes com Esferocitose Hereditária e a Tabela 2 as características laboratoriais.

Tabela 1 – Manifestações Clínicas da Esferocitose Hereditária

Manifestações Clínicas	Manifestações Clínicas Raras
Anemia	Tumores hematopoiéticos extramedulares
Icterícia Intermitente	Úlceras de pernas
Esplenomegalia	Miocardopatia
Herança genética	Ataxia espinocelular
Crises Aplásticas	

Fonte: FERREIRA, 1998, p. 29.

Tabela 2 - Características Laboratoriais da Esferocitose Hereditária

Características Laboratoriais
Esferocitose
Reticulocitose
Elevação de CHCM (>25g/dL)
Teste de Coombs normal
Aumento da curva de fragilidade osmótica
Diminuição das proteínas de membrana da célula vermelha
Bilirrubinemia indireta

Fonte: FERREIRA, 1998, p. 29.

Nem todos os exames laboratoriais, explicitados na tabela 2, que são relevantes relatos na biografia, foram solicitados ao paciente em questão. Nos exames que foram solicitados, podemos observar que o índice CHCM se apresentou elevado (38,1%); Bilirrubina direta aumentada, às custas de bilirrubina indireta (Bilirrubina total de 4,4 mg/dl; Bilirrubina direta 1,7 mg/dl e Bilirrubina indireta 2,7 mg/dl); sendo esses importantes achados laboratoriais da doença.

Outras alterações apresentadas no hemograma do paciente devem ser consideradas, como a elevação do RDW, leucócitos, segmentados, gama GT e TGO, e os valores de hemoglobina, hemácias, hematócrito, VCM, e linfócitos abaixo do normal. Esses achados são característicos dos sinais e sintomas apresentados pelo paciente.

Por conseguinte, a EH pode ser classificada em leve, moderada ou grave. Para a determinação da gravidade são utilizadas as concentrações de hemoglobina e bilirrubina, além da contagem de reticulócitos como critérios, de acordo com a tabela 3 (CRUZ, ANTUNES, 2018).

Tabela 3. Classificação do grau de severidade da Esferocitose Hereditária

	Leve	Moderada	Grave
Hemoglobina	Maior ou igual a 10	8 a 10	Menor ou igual a 10
Reticulócitos	3 a 8	Maior ou igual a 8	Maior ou igual a 10
Bilirrubina Total	1 a 2	-	2 a 3

Fonte: CRUZ; ANTUNES, 2018, p. 54.

De acordo com os exames apresentados e a literatura em questão, o paciente se enquadra no grau de severidade como grave, com hemoglobina de 9,4g/d, bilirrubina total de 4,4mg/dL.

Após o diagnóstico e a classificação do grau de severidade da doença, deve-se suceder o tratamento de acordo com a necessidade do quadro clínico apresentado pelo paciente. Transfusões sanguíneas, se necessário, e uso diário de ácido fólico. A Tabela 4 apresenta a relação existente entre o grau de severidade da doença e a necessidade de transfusão e esplenectomia.

Tabela 4 – Necessidade transfusional e de esplenectomia de acordo com o grau de severidade da doença

	Leve	Moderada	Moderadamente severa	Severa
Necessidade transfusional	0 a 1	0 a 2	≥ 3	Regular
Necessidade esplenectomia	Não há	Se houver baixa vitalidade	Necessária < 5 anos	Necessária < 3 anos

Fonte: MONTEIRO, 2016, p. 36.

A suplementação com ácido fólico é recomendada profilaticamente em todos os pacientes. Recomenda-se 1 mg de ácido fólico por dia e transfusões de sangue durante os períodos de anemia grave (MARTINS, 2014). O uso de ácido fólico deve ser realizado após o diagnóstico, e é feito como medida profilática para garantir uma eritropoiese adequada, já que este substrato é essencial para a formação de DNA, atuando na síntese e maturação de hemácias (SOUSA *et al.*, 2018).

O tratamento da anemia será de acordo com a gravidade. Nos pacientes de maior gravidade com necessidade de transfusão associada a sobrecarga do ferro, deve-se realizar a terapêutica de quelação do ferro. Além disso, pode-se avaliar a hipótese de esplenectomia, recomendada em pacientes, após os 5 ou 6 anos, que manifestem reticulocitose, esplenomegalia, cardiomegalia, déficit de crescimento ou crises hipoplásicas e aplásicas, sendo visada a redução dos riscos no período pós-cirúrgico de sepse (MONTEIRO, 2016). A intervenção cirúrgica resulta em cura de quase todos os pacientes, suprimindo a anemia e regularizando a contagem de reticulócitos.

O paciente alvo da discussão, faz uso diário de 5 mg de ácido fólico de 12 em 12 horas, já foi submetido à transfusão de sangue há 5 anos, desde então, apresentava-se estável, sem necessidade, até o presente momento, de uma nova transfusão ou planejamento de esplenectomia, sendo realizado o acompanhamento dos aspectos hematológicos e o crescimento esplênico no Hemominas de Manhuaçu, Minas Gerais. O paciente, devido sua condição clínica, ainda não foi submetido a procedimento cirúrgico. Há acompanhamento do crescimento do baço, atualmente 3 cm do rebordo costal esquerdo. Nos exames laboratoriais é possível observar bilirrubina, Gama GT, AST/TGO elevados. Pode-se sugerir que ele precisará, nos próximos anos, de realizar a esplenectomia. Quando acontecer, deverá ser realizada a profilaxia antibiótica, além da vacinação com antecedência de quatorze dias da cirurgia.

5 CONCLUSÃO

A esferocitose cursa com quadro de anemia hemolítica, assim, este trabalho levanta a importância do monitoramento contínuo em pacientes com esse diagnóstico, atentando para os quadros mais severos da anemia e pelo controle de iatrogenias, causadas pelas transfusões sanguíneas, que podem cursar com sobrecarga de ferro no paciente.

A esplenectomia mostra-se uma boa escolha de tratamento para a esferocitose. Entretanto deve-se fazer uma avaliação individual classificando o grau correto da doença e a necessidade do procedimento, devido susceptibilidade à infecções por encapsulados, em curto e longo prazo, pós-esplenectomia.

Dessa forma, a discussão desse tema associado ao relato de caso, possui grande relevância clínica, a fim de facilitar a identificação, entendimento de casos subsequentes e, assim, aumentar a efetividade da terapêutica e melhorar a expectativa e a qualidade de vida dos portadores.

6 REFERÊNCIAS

BOLTON-MAGGS, P. H. B. et al. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis. **British journal of haematology**, v. 126, n. 4, p. 455-474, 2004.

COELHO, J.C. Esplenectomia Laparoscópica. **Rev.Col.Bras.Cir**, v. 31, n. 3, p. 200- 203, 2004.

CUNNINGHAM, et al. **Obstetrícia de Williams**. 23. ed. São Paulo: Artmed, 2012.

DA CRUZ, T. C.; ANTUNES, L. Fisiopatogenia e métodos diagnósticos das anemias hemolíticas: uma revisão integrativa. **Saúde e Desenvolvimento Humano**, v. 6, n. 2, p. 49-61, 2018.

FERREIRA, J. S. Esferocitose hereditária da clínica à biologia molecular. 1998.

FUKUSHIMA, Y. et al. Assignment of the gene for β -spectrin (SPTB) to chromosome 14q23→ q24. 2 by in situ hybridization. **Cytogenetic and Genome Research**, v. 53, n. 4, p. 232-233, 1990.

MARTINS, Sara Daniela Cabete. **Anemias hemolíticas: clínica diagnóstico e terapêutica: uma revisão crítica**. 2014.

MARQUES, Ruy Garcia; PETROIANU, Andy. Infecção fulminante pós-esplenectomia. **Arq. Gastroenterol.**, São Paulo, v.40, n.1, p.47-54,

MONTEIRO, A. C. B. et al. ANEMIA ESFEROCITOSE HEREDITÁRIA, UM DISTÚRBIO DA MEMBRANA DOS ERITRÓCITOS CAUSADORA DE HEMÓLISE CRÔNICA. 2016.

MIRANDA JUNIOR, J. Esplenectomia profilática, suas complicações, riscos e benefícios em pacientes portadores de esferocitose hereditária. **Revista UNIPLAC**, v. 4, n. 1, 2016.

MOURA, B. et al. Associação entre eliptocitose e esferocitose hereditária em um idoso. **Revista de Medicina**, v. 98, n. 3, p. 234-237, 2019.

PALEK, J.; LUX, S. E. Red cell membrane skeletal defects in hereditary and acquired hemolytic anemias. In: **Seminars in hematology**. 1983. p. 189.

CAVALCANTI, A. S. **Protocolos de Tratamento: hematologia e hemoterapia/ Instituto Estadual de Hematologia**, 2 Ed., Rio de Janeiro: **HEMORIO**, 2014.

RODGERS, G. P.; YOUNG, N. S. **Manual Bethesda de hematologia clínica**. Thieme Revinter Publicações LTDA, 2018.

SANTOS, V. R. Estudo de exames laboratoriais para diagnóstico e acompanhamento de esferocitose hereditária. 2015.

SILVA, A. G. Prevalência de anemias nos pacientes atendidos pelo LAPAC no período de 2016 a 2017. 2018. 44 f. **Monografia (Graduação em Farmácia)** - Escola de Farmácia, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2018.

SOARES, S. et al. Esferocitose hereditária. Esplenectomia e colecistectomia. Experiência de um hospital pediátrico. **Nascer e Crescer**, v. 18, n. 18 (2), p. 73-77, 2009.

SOUSA, M.; TRINDADE, S. L.; GONDIM, H.; SANTOS, A.; BRITO, J.; SOUZA, N.; CAPUTO, L. A relevância da reticulocitose na classificação da esferocitose hereditária. **Revista de Medicina**, v. 97, n. 5, p. 498-503, 28 dez. 2018.