

Esferocitose hereditária no período neonatal: relato de caso e revisão de literatura

Danielle Baptista Reis¹
Kátia Aparecida de Brito Eid²
Luiz Maria Pinto³
Márcia Maria Alves Glycerio Lemos Neumann¹

RESUMO

Relatam um caso clínico de esferocitose hereditária no período neonatal, bem como uma revisão de literatura. Comentam os aspectos clínicos, laboratoriais, evolutivos e terapêuticos. Destacam, ainda, a importância do diagnóstico diferencial com a doença hemolítica por incompatibilidade ABO.

Unitermos: icterícia neonatal, esferocitose hereditária, recém-nascido.

INTRODUÇÃO

A esferocitose hereditária (EH) caracteriza-se pela presença de hemácias de forma esférica, que apresentam resistência osmótica anormal decorrente de um defeito intrínseco. A prevalência desta doença na população geral é estimada em 1 : 5 000⁶; sabe-se, porém, que formas leves são comuns e freqüentemente não diagnosticadas².

Embora transmitida de forma dominante, 25% dos casos são autossômicos recessivos, apresentam penetrância incompleta ou decorrem de novas mutações. Do ponto de vista clínico, as formas dominantes geralmente são mais leves; as autossômicas recessivas mais graves^{2,5,8,12}.

O conhecimento em nível molecular trouxe explicação para a grande variabilidade clínica observada desde o portador assintomático até o doente com anemia severa¹.

No período neonatal pode haver manifestações clínicas da EH. Antecedente de icterícia neonatal está presente em aproximadamente 50% dos casos e usualmente manifesta-se nas primeiras 48 horas de vida. Em 20% dos casos, a icterícia só é observada após a primeira semana de

vida^{2,7}. Quando muito acentuada, a hiperbilirrubinemia pode levar ao kernicterus.

O achado de anemia e icterícia no período neonatal não está relacionado à severidade da doença; esta condição melhora rapidamente nas primeiras semanas de vida. Palidez e esplenomegalia não são achados constantes no recém-nascido o que dificulta muitas vezes o diagnóstico neste período¹⁰. A anemia apresenta-se de forma discreta no início, raramente com níveis de hemoglobina abaixo de 10g/dl; a reticulocitose é variável (entre 5% e 15%) e os níveis de bilirrubina podem chegar a 20mg%.

Alguns fatores podem influir no grau de anemia neste período, como a sepses e a síndrome de desconforto respiratório^{9,10}. Também observou-se a correlação entre gravidade de hemólise no período neonatal e prematuridade.

Na série estudada por TRUCCO¹⁰, houve variações nos níveis de anemia, reticulocitose e icterícia na primeira semana de vida. Em aproximadamente 50% dos casos, a concentração corpuscular média da hemoglobina (CCMH) é superior a 36%, devido à reticulocitose⁷. Geralmente o esfregaço de sangue periférico revela a presença dos esferócitos característicos desta afecção. Pode ocorrer, no entanto, que quantidades apreciáveis de esferócitos estejam freqüentes somente após o 2º ou 3º mês de vida. Os esferócitos, além de parecerem mais espessos e se tingirem mais intensamente que as hemácias normais, possuem diâmetro significativamente menor (Figura 1).

(¹) Residentes do 2º ano do Departamento de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da PUCAMP.

(²) Médica do Serviço de Hematologia do Hospital e Maternidade Celso Pierro da PUCAMP.

(³) Professor Titular do Departamento de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da PUCAMP.

Figura 1. Presença de esferócitos no sangue do RN.

Na EH a confirmação diagnóstica é dada pelos exames laboratoriais realizados no caso suspeito, bem como nos seus familiares. Para OSKI⁷, o melhor elemento para diagnóstico é a comprovação da esferocitose em um dos genitores.

Quanto à história familiar, nos sete casos observados por TRUCCO¹⁰, somente em um não havia história familiar prévia ao nascimento. Análise retrospectiva das famílias revelou que em cinco dos sete casos a mãe era portadora do gene.

Numa revisão de 100 casos de EH, KRUEGER⁴ relatou história familiar positiva para HE em 75% dos pacientes.

Frequente entre indivíduos brancos (Europa Setentrional) a EH pode ser encontrada em todas as raças⁷.

Os rápidos avanços nos conhecimentos da estrutura molecular da membrana da hemácia e a introdução recente das técnicas de DNA recombinante no estudo dos genes da membrana protéica levaram a uma nova era no conhecimento da membrana do eritrócito em condições normais e patológicas, com grande contribuição para o entendimento dos defeitos moleculares na EH².

CASO CLÍNICO

Criança do sexo masculino, não branca, nascida em 21/2/96 no Hospital e Maternidade Celso Pierro da

Pontifícia Universidade Católica de Campinas (HMCP/PUCCAMP). Mãe com 24 anos, não branca, gestações II, paridade I, um abortamento espontâneo. Gestação sem intercorrências, a termo, parto cesárea por sofrimento fetal, APGAR de 6 e 8 nos 1º e 5º minutos de vida; peso ao nascimento de 3 620g.

Ao exame físico, bom estado geral, corado, anictérico e fígado e baço não palpáveis. Tipo sanguíneo materno: O, fator Rh positivo. Tipo sanguíneo do RN: O, Rh positivo. Coombs direto negativo, VDRL de cordão: não reagente.

Com 13 horas de vida apresentou icterícia; colhidos exames laboratoriais: BT: 8,9mg%, BD: 0,6mg% e BI: 8,3mg%, Hb: 13,3g/dl, Ht: 39%. Reticulócitos: 11,9%. Instituída fototerapia contínua e repetidos os exames com 24 horas de vida: BT: 11,0mg%, BD: 0,8 mg% e BI: 10,2mg%, Hb: 14,7g/dl, Ht: 43% e Reticulócitos: 11,2%.

Com 48 horas de vida estava em bom estado geral, em fototerapia mantendo os mesmos índices hematológicos e observados esferócitos no sangue periférico.

Novas investigações laboratoriais revelaram: curva de fragilidade osmótica (sangue fresco): desvio à direita (Figura 2) dosagem de G6PD: normal; Hb: 13,8g/dl, Ht: 39,1%. Leucócitos totais: 9 400, Seg.47, eosino 80%, linfócitos 38% e monócitos 7%. Moderada anisocitose, macrocitose e policromasia. Frequentes esferócitos.

Figura 2. Curva de fragilidade osmótica do RN.

Dados maternos: A mãe apresentou no 4º dia de puerpério, icterícia (+/4+) palidez, não acompanhada de febre, acolia fecal ou colúria. Referia icterícia intermitente, embora a negasse em familiares. Hb: 7,8g/dl, Ht: 21,9%, Reticulócitos: 20,8% , BT: 3,34mg%, BI: 1,15mg, BD: 2,19mg%. Transfundida 1 U standard de concentrado de hemácias. Outros exames laboratoriais: reações sorológicas para citomegalovírus, mononucleose, toxoplasmose foram negativas; eletroforese de hemoglobina = AA; G6PD = normal. Prova de fragilidade osmótica com sangue fresco; desvio à direita. Pesquisa de esferócitos: positiva.

O RN recebeu alta hospitalar com cinco dias de vida, com icterícia discreta, corado e sem hepatoesplenomegalia, em amamentação.

Com 26 dias de vida compareceu no Ambulatório de Puericultura do HMCP, sem intercorrência, aleitamento materno exclusivo. Ao exame: peso de 4 250g, corado, hidratado, anictérico. Abdome sem anormalidades.

Aos 3 meses apresentava palidez discreta e o baço palpável 0,5 cm do RCE. Solicitado hemograma.

Em 29/8/96, retornou com 6 meses (a mãe viajou para interior do Paraná), pesando 8 900g e apresentando varicela. Ao exame: anictérico, pálido, fígado 4cm do RCD e baço à 6cm do RCE Hemoglobina 7,6g/dl. Hematócrito: 23%. Frequentes esferócitos. BT: 0,9mg/dl, BD: 0,1mg/dl, BI: 0,8mg/dl. Introduzido 5mg/kg/dia de ácido fólico.

DISCUSSÃO:

Neste caso, o diagnóstico materno de EH ocorreu no período puerperal, quando apresentou quadro de icterícia e palidez, apesar de antecedentes de episódios de icterícia.

Embora não deva ser considerado neste caso (mãe e RN com o grupo sanguíneo O) o principal diagnóstico diferencial que se impõe frente à hemólise perinatal é o da doença hemolítica por incompatibilidade ABO, por

apresentar numerosos achados clínico-laboratoriais em comum com aquela afecção. Em ambas pode haver esferocitose, diminuição de resistência osmótica das hemácias, anemia, reticulocitose e esplenomegalia discreta⁷. Pode haver inclusive superposição de doença ABO com a EH, segundo o relato de TRUCCO (2 casos)¹⁰.

O diagnóstico de EH simultaneamente à doença hemolítica ABO pode ser extremamente difícil no período neonatal. A persistência de esferócitos após as primeiras semanas de vida, assim como a de uma fragilidade osmótica pode confirmar a hipótese original de ambas as doenças.

Para o diagnóstico diferencial com a doença ABO, os seguintes exames devem ser realizados: determinação do grupo sanguíneo da mãe e do RN, a prova de Coombs direto e o teste do eluato no RN¹³. A presença de esferócitos nessa afecção não significa necessariamente que a incompatibilidade seja a causa responsável pela anemia hemolítica⁷.

Suspeitando de EH, estão indicados no RN, pais e irmãos, os seguintes exames: dosagem hemoglobina, contagem de reticulócitos, pesquisa de esferócitos no sangue periférico e prova de fragilidade osmótica das hemácias. Quando realizadas com o sangue incubado de RN com EH, as provas de fragilidade osmótica quase sempre apresentam resultados anormais. Há outras situações onde a hemólise, mesmo que por outras causas, pode também envolver uma maior fragilidade osmótica; assim, o diagnóstico definitivo de EH não pode ser baseado exclusivamente neste exame.

Neste estudo a prova de fragilidade osmótica das hemácias, tanto no RN como na mãe foram realizadas com sangue fresco e apresentaram resultados anormais. OSKI⁷ destacou que este exame, nessas condições, em 10 a 20% dos casos pode dar resultados normais; quando realizada com sangue incubado, os resultados não serão falso-negativos.

A prova de auto-hemólise costuma ser anormal nas duas situações. KOSTINAS et al.³ são de opinião que esse exame pode ajudar a distinguir entre as duas afecções. A auto-hemólise excessiva pode ser amenizada, graças a adição de glicose ao sangue incubado; a adição de glicose no caso da doença hemolítica ABO não altera o resultado.

Para IOLASCON², no diagnóstico diferencial de EH com a doença ABO os estudos familiares (herança dominante) e/ou a demonstração de deficiência de espectrina pode ajudar no diagnóstico.

A sepses deve ser abordada como diagnóstico diferencial da EH, uma vez que pode cursar com hemólise/icterícia importantes, bem como a tendência para formar esferócitos⁹. A persistência das alterações de hemácias após o período neonatal confirma o diagnóstico de EH superposta à sepses.

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, exsanguineotransfusão¹⁰, que pode ser indicada visando a prevenção de kernicterus. Às vezes é necessária a transfusão sanguínea para melhoria dos níveis de hipóxia, pela anemia que pode vir a se agravar ao final do primeiro mês de vida.

Outras vezes, basta a simples transfusão de sangue para corrigir a anemia que as vezes se agrava no final do primeiro mês de vida. Raramente há indicações para várias transfusões a fim de manter os índices hematimétricos em níveis adequados.

A fototerapia costuma ser eficaz no tratamento de hiperbilirrubinemia na EH. Para WONG¹¹, no entanto, a eficácia da fototerapia em RN com EH não é conhecida. Numa série confirmada de seis RN com EH estudada, houve aumento nos níveis de bilirrubina, apesar da fototerapia apropriada. A comprovada instabilidade da membrana eritrocitária, nestes casos, pode ser agravada pela lipoperoxidação supostamente atribuível à fototerapia. No caso das células eritrocitárias normais, essa superoxidação não é relevante.

A esplenectomia, necessária em muitos casos, não deve ser indicada antes de 4 a 6 anos pelo risco de infecção grave⁷. Raramente há indicação de esplenectomia levada a efeito pela gravidade do quadro anêmico, mesmo se houver necessidade de programa transfusional para manutenção do paciente em condições favoráveis ou com níveis de HB acima de 6g%.

Não há qualquer relação entre o grau de hemólise inicial e a severidade de anemia posterior em um mesmo indivíduo. Algumas crianças com severa hemólise no período neonatal desenvolvem quadro anêmico menos severo no futuro, enquanto outras com hemólise discreta naquele período vão desenvolver anemia acentuada posteriormente.

SUMMARY

Hereditary spherocytosis in neonatal period: a case report and literature review

A clinical case of hereditary spherocytosis in neonatal period as well as a literature review are reported. Clinical, laboratorial, evolutive and therapeutic aspects are discussed. The importance of differential diagnosis with ABO incompatibility hemolytic disease is emphasized.

Keywords: jaundice, neonatal, spherocytosis, hereditary, infant, newborn.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GALLAGHER, P.G., TSE, W.T., FORGET, B.G. Clinical and molecular aspects of disorders of the erythrocyte membrane skeleton. *Seminars in Perinatology*, Philadelphia, v.14, p.351-367, 1990.
2. IOLASCON, A., DEL GIUDICE, E. M., CAMASCHELLA, C. Molecular pathology of inherited erythrocyte membrane disorders: hereditary spherocytosis and elliptocytosis. *Haematologica*, v.77, p.60-72, Jan/Feb. 1992.
3. KOSTINAS, J.E., CANTOW, E.F., WETZEL, R.A. Autohemolysis of cord blood in congenital spherocytosis and ABO incompatibility. *Journal of Pediatrics*, St. Louis, v.70, n.2, p.273-276, 1967.
4. KRUEGER, H.C., BURGERT JR., E.O. Hereditary spherocytosis in 100 children. *Mayo Clinic Proceedings*, Rochester, v.41, n.12, p.821-830, 1966.
5. LUX, S.E. Disorders of the red cell membrane. In NATHAN, D. G., OSKI, E. A. (Ed.). *Hematology of infancy and childhood*. 3.ed. Philadelphia : W.B. Saunders, 1988. p.443-544.
6. MORTON, N. E., MAC KINNEY, A. A., KOSOWER, N. S., SCHILLING, R. F., GRAY, M. P. Genetics of spherocytosis. *American Journal of Human Genetics*, Chicago, v.14, p.170-184, 1962.
7. OSKI, F. A., NAIMAN, J. L. *Hematologia do RN*. 3.ed. São Paulo : Manole, 1984. 380p.
8. STEVENS, R. F., EVANS, D. I. K. Congenital spherocytosis is often not hereditary. *Clinical Pediatrics*, Philadelphia, v.20, n.1, p.47-49, 1981.
9. THURMAN, W. G. Changes in red cell fragility with infection. *American Journal of Diseases of Children*, Chicago, v.100, p.639, 1960.
10. TRUCCO, J.I., BROWN, A.K. Neonatal manifestations of hereditary spherocytosis. *American Journal of Diseases of Children*, Chicago, v.113, p.263-270, Feb. 1967.
11. WONG, W. Y., POWARS, D. R., ABDALLA, C. Phototherapy failure in jaundiced newborns with hereditary spherocytosis. *Acta Paediatrica Scandinavica*, Oslo, v.79, p.368-369, Mar. 1990.
12. YOUNG, L. E. Hereditary spherocytosis. *American Journal of Medicine*, Newton, v.28, p.486-497, Mar. 1955.
13. ZIPURSKY, A., CHINTN, C., BROWN, E., BROWN, E.J. The quantification of spherocytes in ABO hemolytic disease. *Journal of Pediatrics*, St. Louis, v.94, n.6, p.965-967, 1979.

Recebido para publicação em 18 de outubro de 1996 e aceito em 3 de fevereiro de 1997.