

# **ANEMIA ESFEROCITOSE HEREDITÁRIA, UM DISTÚRBO DA MEMBRANA DOS ERITRÓCITOS CAUSADORA DE HEMÓLISE CRÔNICA.**

**Ana Carolina Borges Monteiro<sup>1</sup>, Daniel Henrique Dorigatti<sup>1</sup>, Aline Gritti Rodrigues<sup>2</sup> Joyce Beira Miranda da Silva<sup>3</sup>**

## **RESUMO**

Anemia é uma síndrome caracterizada pela diminuição da massa eritrocítica total, podendo ter sua etiologia relacionada à hemólise, doenças autoimunes, secundária a outra patologia, hemorragia, ou genética. Dentre as anemias de causas genéticas, podem-se observar alterações em genes responsáveis pela formação, desde as cadeias de globina até as proteínas de membrana. Nos casos de alterações de membrana eritrocítica, pode-se citar a esferocitose hereditária, também conhecida como anemia esferocitose, sendo geralmente caracterizada por hemólise, icterícia e esplenomegalia, que podem surgir na infância ou apenas na vida adulta. Seu tratamento é flexível, de acordo com a idade, sexo, alterações no hemograma, taxas de hemólise e icterícia.

**Palavras chaves:** Esferocitose / Eritrócito / Anomalias de membrana / Hematologia

**Área do Conhecimento:** Ciências da Saúde.

## **ABSTRACT**

Anemia is a syndrome characterized by total erythrocyte mass decreased, and its etiology may be related to hemolysis, autoimmune diseases, secondary to another disease, hemorrhage, or genetics origins. Among the genetic causes of anemia, it is possible observe alterations in genes responsible for the formation from globin chains to the membrane protein. In cases of erythrocyte membrane changes, the hereditary spherocytosis may be mentioned, also known as anemia spherocytosis, usually characterized by hemolysis, jaundice with splenomegaly, which may arise in childhood or only in adulthood. Its treatment is flexible according to the age, gender, alterations in blood count, jaundice and hemolysis rates.

**Keywords:** Spherocytosis / Erythrocyte / Membrane Anomalies / Hematology

## INTRODUÇÃO

A esferocitose hereditária é um tipo de anemia hemolítica não autoimune, responsável por alterações qualitativas e ou quantitativas das proteínas de membrana dos eritrócitos, podendo assim observar alterações morfológicas como: alta fragilidade osmótica, aumento de densidade e formato esférico, gerando a diminuição da sobrevivência das hemácias, devido à acentuada degradação realizado pelo baço (BEHRMAN *et al*, 2005; FAILACE R., 2009; GRANJO *et al*, 2003).

A prevalência é elevada nas populações do norte da Europa (aproximadamente 50/1000000), menor nas populações brancas latinas (20 a 30/100000) e ainda menores em negros e orientais. Nas famílias com defeito de B- espectrina, vários esferócitos são espiculados (esferoacantócitos); no defeito da proteína banda – 3, há esferócitos em forma de ampulhetas, como se tivessem sido pinçados no centro (BEHRMAN *et al*, 2005; GRANJO *et al*, 2003).

A esferocitose hereditária é uma patologia de caráter genético, do tipo autossômica dominante, sendo pouco frequente sua manifestação na forma autossômica recessiva. Entretanto, cerca de 10% dos afetados não apresentam nenhum tipo de histórico familiar referente à doença, nesse caso a patologia é proveniente de algum tipo de mutação. Essas alterações genéticas, por sua vez geram modificações nas proteínas de membrana do eritrócito, sendo as principais afetadas a espectrina, a anquirina e a proteína banda – 3 e a proteína 4.2. (GRANJO *et al*, 2003; FAILACE R., 2009; SOARES *et al*, 2009).

As proteínas de membranas, associadas à bicamada lipídica têm a função de fornecer rigidez e integridade à membrana do eritrócito, entretanto devido à alteração genética ocorrem microvesiculações, que diminuem a área de superfície, sem que haja alterações no volume celular. Com a diminuição do pH, das concentrações de glicose, de ATP e o aumento do número de radicais livres circulantes, é comum haver modificações mais acentuadas na membrana eritrocítica, como: aumento da perda de resistência, alta taxa de deformação, perda de elasticidade e dificuldades na passagem pelas células endoteliais e pelo baço, havendo assim uma grande congestão vascular esplênica (GRANJO *et al*, 2003; FAILACE R, 2009; REIS *et al*, 1996).

Quando se trata de padrões do tipo recessivo da doença, podem-se observar alterações nas espectrinas e nas proteínas 4.2, sendo essas raramente observadas. Dentre as alterações de caráter autossômico dominante, a proteína mais afetada é a anquirina, cuja função é realizar a ligação com a bicamada lipídica. Assim quando o indivíduo é acometido pela esferocitose hereditária, a alteração de anquirina, afeta secundariamente as espectrinas, proteína banda- 3 e proteína 4.2. (GRANJO *et al*, 2003; FAVERO *et al*, 2004; LIMA *et al*; 2004; REIS *et al*, 1996).

Indivíduos com déficit de banda-3 têm reduções protéicas na ordem de 20 a 40%, com défices secundários de proteína 4.2. O padrão de transmissão é dominante e o quadro clínico é de anemia ligeira ou moderada. Nos portadores de deficiência de banda- 3 observam-se no esfregaço de sangue periférico, alguns eritrócitos com a forma de “cogumelos”. Estes eritrócitos são muito específicos nesse subgrupo da esferocitose hereditária e desaparecem após esplenectomia (GRANJO *et al*, 2003, LIMA *et al*; 2004; FAVERO *et al*, 2004; RIBEIRO, 2004).

A esferocitose pode ser classificada em leve, moderada ou grave, de acordo com os parâmetros clínicos apresentados. Os indivíduos afetados podem ser assintomáticos sem anemia e com hemólise mínima, ou podem ter uma anemia hemolítica grave (BEHRMAN *et al*, 2005).

## **OBJETIVO**

O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão bibliográfica a respeito da anemia esferocitose hereditária, com a finalidade de esclarecimento a respeito desse distúrbio hematológico causador de hemólise hereditária.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

Artigo elaborado através de levantamento bibliográfico de artigos disponíveis no Scielo, sites referentes ao tema abordado e consulta a livros presentes na biblioteca do Centro Universitário Amparense – UNIFIA.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

O grau de severidade da anemia esferocitose hereditária é muito variável, sendo relacionado ao tipo de mutação que acomete o indivíduo. Cerca de um quarto dos acometidos apresentam hiperplasia medular e hemólise moderada. Entretanto, nos

quadros de maior gravidade, logo no período neonatal, cerca de 50% dos acometidos necessitam de transfusões sanguíneas (GRANJO *et al*, 2003; REIS *et al*, 1996).

Durante a infância, não se deve descartar a hipótese de anemia esferocitose perante quadros de anemia longa e prolongada, hemólise com icterícia e valores de bilirrubina aumentados. Apresenta-se baço palpável, geralmente aumentado e cálculos de pigmentos (bilirrubina) podem se formar aos 4 – 5 anos de idade, também são sintomas comuns a fadiga, palidez, intolerância ao exercício físico. Contudo outras crianças permanecem assintomáticas até a vida adulta (CUNNINGHAM *et al*, 2009; TRUCCO *et al*, 1967).

Quando os sintomas são existentes durante a vida adulta é comum icterícia crônica, dermatite crônica de membros inferiores e até mesmo gota. Há casos onde a patologia se manifesta de forma mais grave, porém, apresenta menor intensidade e frequência se comparada aos casos de talassemia alfa. Alterações do tipo megaloblásticas também podem ocorrer. Já no caso das mulheres acometidas, essas geralmente passam bem durante a gestação, geralmente possuem uma inadequada reposição de folatos, sendo então recomendada a suplementação de ácido fólico (CUNNINGHAM *et al*, 2009; SOARES *et al*, 2009; BEHRMAN *et al*, 2005).

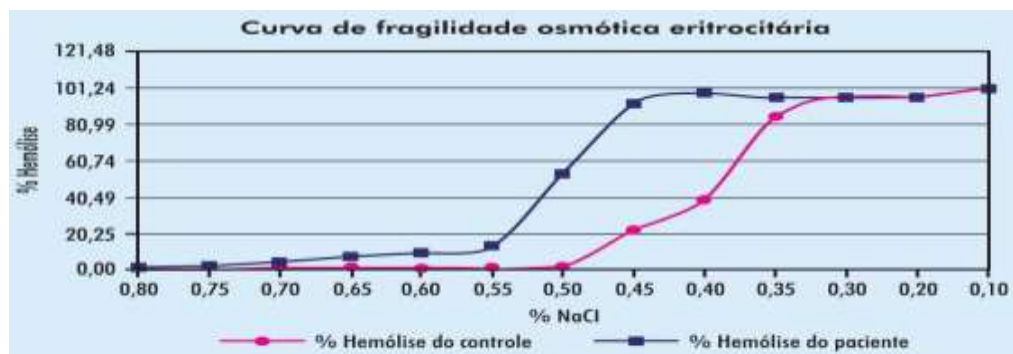
O diagnóstico de esferocitose hereditária é geralmente realizado com base nos dados clínicos, parâmetros hematológicos, percentagem de reticulócitos, doseamento de bilirrubina, esfregaço de sangue periférico, no qual apresenta muitos esferócitos e reticulócitos (FAILACE *et al*, 2009). De acordo com a variação desses índices, a patologia pode ser classificada como:

	Leve	Moderada	Moderadamente severa	Severa
<b>Hemoglobina</b>	11-13%	8 - 11%	6 - 8%	6%
<b>Reticulócito</b>	3 - 8%	≥ 8%	≥ 10 %	≥ 10 %
<b>Bilirrubina Total</b>	1 à 2		2 à 3	≥ 3%
<b>Curva de fragilidade</b>	Normal ou levemente alterada		Claramente Alterada	
<b>Curva de fragilidade incubada</b>	Alterada		Claramente Alterada	

Porém muitas vezes o diagnóstico tem se revelado bastante difícil, mesmo com a ajuda dos parâmetros laboratoriais, sendo necessário recorrer à técnica de eletroforese

em gel de poliacrilamida, para determinar as alterações moleculares, que não manifestam claramente a doença. Alguns pacientes possuem uma redução primária de anquirina, (proteína que promove a ligação do esqueleto proteico à bicamada lipídica através de interações com a proteína transmembranar) sendo que outros têm um padrão de transmissão autossômico dominante, outros um padrão autossômico recessivo e outros em que não é possível identificar o tipo de transmissão (FAILACE et al, 2009; FAVERO et al,2004).

Ainda segundo FAILACE (2009), a presença de esferócitos no sangue pode ser confirmada pelo teste de fragilidade osmótica, o teste de resistência globular à hipotonia osmótica, exige cuidado com a pesagem de NaCl não hidratado, que é difícil de se obter e de se manter. O resultado pode ser expresso em tabela ou gráfico, correlacionando a porcentagem de hemólise a concentrações decrescentes de NaCl,0.9.



Resultado de teste de resistência globular em pacientes com esferocitose.

Fonte: FAILACE, Renato; et al. Hemograma, manual de interpretação. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2009.

## Tratamento

Como já se sabe as hemácias fazem sua degradação no baço, fígado e na própria medula óssea, os esferócitos da anemia esferocitose são quase que exclusivamente degradados no baço causando a esplenomegalia, que é um aumento do volume do baço, devido à respectiva degradação desses esferócitos (SOARES et al, 2009).

	Leve	Moderada	Moderadamente severa	Severa
<b>Necessidade transfusional</b>	0 à 1	0 à 2	≥ 3	Regular
<b>Necessidade esplenectomia</b>	Não há	Se houver baixa Vitalidade	Necessária < 5 anos	Necessária < 3 anos

A esplenectomia, (retirada do baço) é recomendada para pacientes após os 5 ou 6 anos de idade, que se apresentem com esplenomegalia, reticulocitose, crises hipoplásicas e aplásicas, déficit de crescimento ou cardiomegalia, para evitar o risco do aumento de sepse pós-cirúrgico. Hoje há uma predileção pela esplenectomia laparoscópica sobre a laparotomia aberta. Também pode ser feita a esplenectomia parcial, em crianças menores de 5 anos, que podem apresentar um aumento de hemoglobina e diminuição de reticulócitos, podendo obter-se uma possível manutenção da fagocitose e função imunológicas esplênicas (SOARES *et al*, 2009; COELHO *et al*, 2004; CUNNINGHAM *et al*, 2009).

Para alguns hematologistas, a esplenectomia, é algo muito contestado, esses profissionais não recomendam esta atividade para pacientes com níveis de hemoglobina que excedam 10g/dl, com reticulócitos que estejam abaixo de 10. Esses pacientes são mais susceptíveis a cepas de microorganismos tais como: Pneumococos sp., Neisserias meningitis, Escherichia coli, Staphylococcus sp., Streptococcus, Haemophilus influenzae. As vacinações têm demonstrado importante papel na diminuição no número de casos de mortalidade por sépsis (septicemia) pós esplenectomia. Como consequência da intervenção cirúrgica, há uma maior incidência de casos de trombose, sendo assim recomendado o uso de AAS (ácido acetilsalicílico), 100mg/dia como forma de prevenção, é comum a trombose apresentar-se nesses casos, porém geralmente esta é resolvida espontaneamente (SOARES *et al*, 2009; COELHO *et al*, 2004; KONRADSEN; HENRICHENK, 1991).

## CONCLUSÃO

Por meio desse estudo realizado para a disciplina de hematologia, foi possível aprofundar e esclarecer o conhecimento e compreender melhor as diversas variantes que um quadro de Anemia Esferocitose pode apresentar.

O diagnóstico para esse tipo de anemia é geralmente realizado com base nos dados clínicos e nos parâmetros laboratoriais: parâmetros hematológicos, porcentagem de reticulocitos, doseamento de bilirrubina, esfregaço de sangue periférico. O tratamento indicado é diferente para cada caso, sendo que em crianças com 5 ou 6 anos de idade para é a esplenectomia (mesmo que esse procedimento não seja unânime), em pacientes com reticulocitose, ou aqueles com crises hipoplásicas e aplásicas, déficit de crescimento ou cardiomegalia. Em casos menos graves o ácido fólico deve ser administrado para prevenção de deficiência secundária.

Dentro das variações nos quadros de anemia, a Esferocitose Hereditária não se apresenta como sendo um dos quadros mais comuns, pois tem como prevalência por regiões como o norte da Europa. Porém, ocorreu uma grande migração de pessoas desta região para nosso país, sendo assim, não é descartada a hipótese que casos venham a ocorrer.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

AGRE P, A.; *et al.* Inheritance pattern and clinical response to splenectomy as a reflection of erythrocyte spectrin deficiency in hereditary spherocytosis. **Rev. N Eng J Med.** 1986; 315:1579-83

AME ITAQUERA. **Abordagem clínica das anemias.** Protocolo Hematologia-Anemias. Disponível em:

[http://extranet.saude.prefeitura.sp.gov.br/areas/crsleste/regulacao/protocolos-arquivos/ame-itaquera/AME\\_Itaquera\\_Protocolo\\_Hematologia-Anemias.pdf](http://extranet.saude.prefeitura.sp.gov.br/areas/crsleste/regulacao/protocolos-arquivos/ame-itaquera/AME_Itaquera_Protocolo_Hematologia-Anemias.pdf)

BERHMAN, E.R. *et al.* **Nelson, tratado de pediatria.** Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.

BURMAN, D. Congenital spherocytosis in infancy. Rev. **Pediatric Department, Charing Cross Hospital,** London. December 12,1957

COELHO, J.C. Esplenectomia Laparoscópica. **Rev.Col.Bras.Cir.**Vol.31- N°3: 200-203,Mai/Jun. 2004.

- CUNNINGHAM, *et al.* **Obstetrícia de Williams**. 23. ed. São Paulo: Artmed, 2012.
- FAILACE, R.; *et al.* **Hemograma, manual de interpretação**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2009.
- FAVERO, P.R.; *et al.* Eletroforese de proteínas de membrana eritrocítica no diagnóstico de doença hemolítica por defeito de membrana. **Rev. Acta Bioquim Clín Latinoam** 2004; 38 (3): 313 - 7.
- FIGUEIREDO, M.S.; KERBAUY, J. - Diagnóstico diferencial das anemias. **J.B.M.**, 65(2): 19-30, 1993.
- GRANJO, E. *et al.* Esferocitose hereditária – Prevalência dos défices proteicos da membrana do eritrócito. **Rev. Acta médica portuguesa** 2003; 16:65 -69
- HASSOUN H, P. J: Hereditary spherocytosis: a review of the clinical and molecular aspects of the disease. **Blood Rev.** 1996; 10:129-47
- HUMPHRIES, L.R.; STONE, C. C. **Diagnóstico e Tratamento. Medicina de Emergência**. 7. ed. São Paulo: Artmed, 2013.
- ISBISTER, J.P. **Preoperative haematological and blood transfusion assessment**. Williams & Wilkins and Assoc. PTY Limit, 1988.
- Konradsen HB, Henrichen J. Pneumococcal infections in splenectomized children are preventable. **Rev. Acta Paediatr. Scan** 1991; 80:423-7.
- LEITE, R.C.A. **Deteção de mutações no gene da anquirina eritróide em pacientes portadores de esferocitose hereditária**. 1999. 77f . Dissertação (Mestrado em Farmacologia) – Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas. Campinas SP. 1999.
- LIMA, L., *et al.* Crise aplásica como forma de apresentação de anemia hemolítica hereditária. **Rev. Acta Pediatr. Port.**, 2004, N °1; Vol.35: 71-75.
- LIU, S.G.; DERICK, L.H. – Molecular anatomy of red blood cell membrane skeleton: structure function relationships. **Sem. Hematol.**, 29: 231-243, 1992.



MANATA P, *et al*: Estudio de las proteínas de la membrana del glóbulo rojo en la población portuguesa – experiencia de la Unidade de Hematologia Molecular, **Haematologica**. 2000; 85 supl 3:38

RIBEIRO, M. Doenças hereditárias da membrana do eritrócito. Metodologias de diagnóstico. **Serviço de Hematologia, Centro Hospitalar de Coimbra** 2004

REIS, D.B; *et al*. Esferocitose hereditária no período neonatal: relato de caso e revisão de literatura, **Revista de Ciências Médicas – PUCCAMP, Campinas**, 5 (3): 119-123, setembro/dezembro, 1996.

SOARES, S.; *et al*. Esferocitose hereditária Esplenectomia e colecistectomia Experiência de um hospital pediátrico. **Rev. Nascer e crescer, revista do hospital Maria Pia**, 2009, Vol 28, nº 2

SHAH S,MD,VEJA,M.D. Hereditary spherocytosis. **Pediatr Ver** 2004;25:168-172

TRUCCO, J.I.; BROWN, A.K. Neonatal manifestations of hereditary spherocytosis. *American Journal of Diseases of Children*, Chicago, v.113,p.263-370.Feb.1967.

YOUNG. L.E. Hereditary spherocytosis. **American journal of medicine**, Newton, v.28, p.486-497, Mar. 1955.

Disponível

em:<[http://www.hemorio.rj.gov.br/html/pdf/manuais\\_2010/anemia\\_hemolitica\\_2.pdf](http://www.hemorio.rj.gov.br/html/pdf/manuais_2010/anemia_hemolitica_2.pdf)>

Acesso em 17/02/2015 as 18h00min h.

---