

Esferocitose Hereditária Esplenectomia e Colectectomia Experiência de um Hospital Pediátrico

Susana Soares¹, Berta Bonet², Ferreira Sousa², Carlos Enes², Cidade Rodrigues², Marika Bini Antunes³, José Barbo³

RESUMO

Objetivos: Avaliar as indicações para a esplenectomia e colectectomia, os seus resultados e complicações em crianças com esferocitose hereditária.

Material e Métodos: Realizou-se uma revisão retrospectiva das crianças com diagnóstico de Esferocitose Hereditária (EH) seguidas na consulta de Hematologia entre Janeiro de 1992 e Agosto de 2007. Os parâmetros avaliados foram: idade actual; sexo; grau de gravidade da EH avaliado de acordo com os critérios publicados pela *British Society for Haematology* em 2004; co-hereditariedade de síndrome de Gilbert; doentes submetidos a esplenectomia e colectectomia; idade à data da cirurgia; método cirúrgico usado (laparotomia/laparoscopia; esplenectomia total/parcial); parâmetros relevantes na decisão de esplenectomia e/ou colectectomia (anemia, reticulocitose, esplenomegalia, dependência transfusional, litíase vesicular, hematopoiese extramedular e outras); parâmetros analíticos pré e pós-cirúrgicos (hemograma, contagem de reticulócitos, bilirrubina total e bioquímica do ferro); atitudes profiláticas relativas a complicações de esplenectomia (vacinação prévia, antibioterapia profilática e terapêutica) e registo de possíveis complicações (sépsis, trombose, litíase vesicular) nos doentes submetidos a esplenectomia. Procedeu-se a análise

estatística com recurso ao Software SPSS® versão 13.

Resultados: O número de doentes com o diagnóstico de EH foi de 52. Destes 19 eram classificados como EH ligeira, 24 como EH moderada e nove como EH grave. Em 15 doentes foi efectuada esplenectomia total (ET) e em três doentes esplenectomia parcial (EP). Os motivos mais relevantes na decisão da esplenectomia foram: anemia com elevada reticulocitose (n=14), esplenomegalia severa (n=14), dependência transfusional (n=4), litíase vesicular (n=5) e pancreatite litíásica (n=2). O incremento médio de hemoglobina pós-esplenectomia foi de 4,95 g/dl (1,6-10,1). A erradicação de hemólise, entendida como correcção da anemia, reticulocitose e valor de bilirrubina total, após a esplenectomia, verificou-se em 11 casos, três mantiveram reticulocitose moderada (2EP+1ET), dois reticulocitose severa (1ET+1EP). Não foram observadas complicações graves pós-esplenectomia. Em seis doentes observou-se trombocitose sustentada. Cinco das dezoito crianças submetidas a esplenectomia realizaram esplenectomia com colectectomia concomitante, por litíase vesicular. Nove doentes realizaram apenas colectectomia num único tempo cirúrgico.

Conclusões: As opções seguidas estão de acordo com as recomendações da literatura, ou seja, a maioria das EH graves foram esplenectomizadas precocemente, apenas algumas EH moderadas mais tardiamente, enquanto que os casos ligeiros não foram esplenectomizados. A colectectomia isolada, realizada em nove doentes, contraria a generalidade da literatura, que recomenda face a indicação para colectectomia, a reali-

zação em simultâneo, de esplenectomia. Esta recomendação fundamenta-se num eventual risco de recorrência de litíase nas vias biliares.

Palavras chave: Esferocitose hereditária, esplenectomia, colectectomia

Nascer e Crescer 2009; 18(2): 73-77

INTRODUÇÃO

A Esferocitose Hereditária (EH) constitui a causa mais frequente de hemólise e anemia hemolítica não imune^(1,2,3). Trata-se de uma patologia que resulta de alterações quantitativas e/ou qualitativas das proteínas da membrana do eritrócito⁽⁴⁾. Apresenta um padrão de transmissão autossómico dominante em 75% dos casos, sendo os restantes 25% recessivos ou associados a mutações de novo^(1,2,5). Tradicionalmente esta patologia é classificada como ligeira, moderada ou grave na base de parâmetros clínicos e laboratoriais^(1,2,6). A anemia e a litíase vesicular constituem as duas componentes principais da morbidade da doença^(1,2). A co-hereditariedade com o Síndrome de Gilbert aumenta o risco de desenvolvimento de litíase vesicular nestes pacientes⁽³⁾. Muito frequentemente a doença manifesta-se no período neonatal com icterícia precoce. No primeiro ano de vida a necessidade de suporte transfusional é mais frequente dada a diminuída capacidade do recém-nascido de compensar a hemólise com resposta eritropoiética adequada^(5,7). As formas ligeiras correspondem ao grupo mais numeroso e não necessitam geralmente de nenhum tipo de intervenção terapêutica. O recurso a esplenectomia é de ponderar nas formas

¹ Serviço de Pediatria do Centro Hospitalar do Alto Ave, Guimarães

² Serviço de Cirurgia Pediátrica da Unidade do Maria Pia, CHP

³ Serviço de Hematologia da Unidade do Maria Pia, CHP

moderadas e é obrigatório nas formas graves^(1,2,5). Os riscos inerentes a este procedimento podem tornar difícil a sua decisão. A esplenectomia se por um lado erradica/diminui o processo hemolítico, assim como as complicações que lhe são inerentes, está associada a riscos a curto e a longo prazo. A complicação mais temida refere-se ao risco acrescido de sépsis por bactérias capsuladas. A possibilidade de ocorrência de fenómenos de carácter tromboembólico é também de considerar^(1,2,5). Neste contexto pode tornar-se difícil estabelecer uma relação risco/benefício em que seja clara a oportunidade de realização da esplenectomia. A sua indicação será indiscutível mesmo, em grupos etários pré-escolares, nas formas mais graves em que existe dependência transfusional^(1,2,5,8). No extremo oposto encontram-se as formas ligeiras ou assintomáticas em que a esplenectomia terá o único objectivo de prevenir a litíase vesicular. Neste contexto os riscos do procedimento poderão exceder os benefícios. Nas formas moderadas sintomáticas a indicação do procedimento poderá ser clara embora possam persistir dúvidas na altura da sua realização^(1,5). De referir, contudo, que a mortalidade estimada por sépsis refere-se a estudos retrospectivos realizados antes da introdução sistematizada da vacinação antipneumocócica e da profilaxia antibiótica^(2,9).

A eficácia destas vacinações tem sido documentada em estudos recentes que referem uma clara diminuição da mortalidade por sépsis pós-esplenectomia quando os doentes são vacinados^(2,9). No entanto a emergência de estirpes pneumocócicas penicilino e multi-resistentes traz novas preocupações.

Em crianças em idade pré-escolar e com esferocitose hereditária severa uma opção possível poderá ser a esplenectomia parcial (ou quase total) com o objectivo de preservar a função imunológica do baço diminuindo, contudo, o grau de hemólise^(10,11,12,13).

A cirurgia laparoscópica em relação à cirurgia convencional parece relacionar-se com menos dor e desconforto, internamentos hospitalares de menor duração e maior rapidez no regresso à actividade diária^(5,14,15).

MATERIAL E MÉTODOS

No presente estudo realizamos uma revisão retrospectiva das crianças com diagnóstico de Esferocitose Hereditária (EH) seguidas na consulta de Hematologia entre Janeiro de 1992 e Agosto de 2007. Procedemos a uma análise estatística com recurso ao *software* SPSS® 13. Avaliamos prioritariamente as indicações que conduziram à esplenectomia e colecistectomia, assim como os seus resultados e complicações. Os parâmetros avaliados foram: idade actual; sexo; grau de gravidade da EH avaliado de acordo com os critérios publicados pela *British Society for Haematology* em 2004; co-hereditariedade de síndrome de Gilbert; doentes submetidos a esplenectomia e colecistectomia; idade à data da cirurgia; método cirúrgico usado (laparotomia/laparoscopia; esplenectomia total/parcial); parâmetros relevantes na decisão de esplenectomia e/ou colecistectomia (anemia, reticulocitose, esplenomegalia, dependência transfusional, litíase vesicular, hematopoiese extra-medular e outras); parâmetros analíticos pré e pós-cirúrgicos (hemograma, contagem de reticulócitos, bilirrubina total e bioquímica do ferro); atitudes profiláticas relativas a complicações de esplenectomia (vacinação prévia, antibioterapia profilática e terapêutica) e registo de possíveis complicações (sépsis, trombose, litíase vesicular) nos doentes submetidos a esplenectomia. Procedeu-se a análise estatística com recurso ao *Software* SPSS® versão 13.

RESULTADOS

A população em estudo incluiu cinquenta e duas crianças com EH (34 do sexo masculino e 18 do sexo feminino). A idade média à data da última observação era de 11 anos. Dezanove crianças eram classificadas como EH ligeira, 24 EH moderada e 9 EH grave segundo os critérios publicados pela *British Society for Haematology* em 2004 (ver Tabela 1).

A esplenectomia foi realizada em 18 crianças. Em 5/18 havia história familiar de EH e em 2/18 Síndrome de Gilbert associada.

Quanto à classificação da EH nos esplenectomizados, 10/18 correspondiam a EH moderada e 8/18 a EH grave.

A média de idade na data da esplenectomia foi de 8 anos (min. 3 e máx. 18) . Seis doentes com EH grave foram esplenectomizados antes dos seis anos. Nove doentes tinham entre seis a doze anos e três acima de doze anos.

Como pode ser observado na Tabela 2, as indicações mais referidas para a esplenectomia foram: anemia com elevada reticulocitose, esplenomegalia severa, dependência transfusional, litíase vesicular e pancreatite litíásica .

Em 15 doentes foi efectuada esplenectomia total (ET) e em 3 doentes esplenectomia parcial (EP). Este último procedimento cirúrgico foi realizado em três crianças com idade inferior ou igual a seis anos com um processo hemolítico exuberante. Quatro realizaram cirurgia por laparoscopia (3ET+1EP) e quatorze por laparotomia (12ET+2EP).

Cinco dos dezoito realizaram esplenectomia com colecistectomia concomitante, por litíase vesicular. De referir que 9/52 doentes realizaram apenas colecistectomia num único tempo cirúrgico, sendo que dois vieram a realizar esplenectomia posteriormente (por anemia grave com elevada reticulocitose caso nº 11 e 13) e um já havia realizado esplenectomia total anteriormente (caso nº 6- criança com anemia grave dependente de transfusão).

O tempo médio de seguimento pós-esplenectomia foi de 5,38 anos .

O incremento médio de hemoglobina pós-esplenectomia foi de 4,95 g/dl (intervalo:1,6-10,1). O decréscimo médio do valor de bilirrubina total foi de 13,99 µmol/L.

A erradicação de hemólise após esplenectomia entendida como correcção da anemia, reticulocitose e bilirrubinemia, verificou-se em 11 casos. Três mantiveram reticulocitose moderada (2EP + 1ET caso), dois reticulocitose severa (1ET + 1EP caso). Esta informação não estava disponível em dois casos.

O doseamento de ferritina média no ano anterior ao da esplenectomia era de 220 ng/ml (intervalo: 54 –1027), com valores mais elevados obtidos nas 4 crianças inicialmente dependentes de transfusões. Ocorreu a normalização deste parâmetro após esplenectomia.

Todos os doentes submetidos a esplenectomia total ou parcial efectuaram vacinação pneumocócica adequada pré-esplenectomia e profilaxia com penicilina oral após esplenectomia (125 mg, 2 x dia se < 3 anos; 250 mg, 2 x dia se > 3 anos).

Relativamente às complicações pós-esplenectomia, não foram observados casos de sépsis. Em seis doentes foi observada trombocitose sustentada, sendo que em nenhum destes foi prescrita profilaxia de tromboembolismo. Em nenhum dos casos foram documentadas complicações tromboembólicas.

DISCUSSÃO

As formas de EH situadas nos pólos opostos do espectro de gravidade clínica são as que apresentam maior consensualidade em termos de atitude terapêutica. Este facto verifica-se de forma natural no conjunto de doentes analisados: as EH graves foram esplenectomizadas de forma sistemática e precoce em quanto que as formas ligeiras não o foram de todo.

É nas formas moderadas que a esplenectomia se torna mais controversa e a percentagem de casos moderados submetidos a esta cirurgia (42%) comprova a dificuldade em ponderar a razão risco/benefício deste procedimento.

No grupo dos esplenectomizados apenas 28% tinha história familiar de EH enquanto que no grupo dos não-esplenectomizados esta estava presente em 74% dos casos, o que está concordante com a literatura (as formas mais graves têm hereditariedade recessiva ou esporádica).

Os motivos que conduziram à esplenectomia nos dez doentes com EH moderada pode ser visualizado na tabela 2 (casos 2,4,7,8,9,11,13,16,17,18). Três apresentaram litíase vesicular como motivo principal para a esplenectomia.

Razões como referência a astenia e crescimento inadequado também interferiram na decisão. De referir que se trata de um contexto em que factores de ordem psicossocial podem de alguma maneira interferir na decisão. É o caso de efeitos negativos da icterícia na autoimagem dos doentes, assim como na dificuldade em admitir os riscos a longo prazo da esplenectomia por parte de pais

Tabela 1 – Classificação da esferocitose e indicações para esplenectomia

Classificação	Traço	Ligeiro	Moderado	Severo
Hemoglobina (g/dl)	Normal	11-15	8-12	6-8
Contagem de reticulócitos %	Normal	3-6	> 6	>10
Bilirrubina (µmol/l)	<17	17-34	> 34	>51
Espectrina por eritrócito (% of normal)	100	80-100	50-80	40-60
Esplenectomia	Não necessária	Geralmente não necessária durante a infância/adolescência	Necessária durante a idade escolar antes da puberdade	Necessária protelar até aos 6 anos, se possível

Traduzido de: Bolton–Maggs PHB, Stevens RF, Dodd NJ, Lamont G, Tittensor P, King MJ. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis. *British Journal of Hematology* 2004;126:455-474.

Tabela 2

Caso número (*Idade esplenectomia)	Anemia com elevada reticulocitose	Esplenomegalia severa	Dependência transfusional	Litíase vesicular/ Pancreatite litíásica
1 (*4)	X	X		X / -
2 (*10)				X / X
3 (*6)	X	X	X	
4 (*6)	X			
5 (*4)	X	X	X	
6 (*4)		X	X	
7 (*13)	X	X		
8 (*18)				X / X
9 (*6)	X			
10 (*4)	X	X		X / -
11 (*10)	X	X		
12 (*3)			X	
13 (*8)	X	X		
14 (*9)	X	X		
15 (*5)	X	X		
16 (*12)	X	X		X / -
17 (*13)	X			
18 (*11)	X	X		

que foram objectos desta intervenção há muitos anos sem qualquer complicação.

De salientar que apenas 4 doentes realizaram esplenectomia por via laparoscópica.

Esta discrepância relaciona-se sobretudo com a disponibilidade da cirurgia laparoscópica à data da esplenectomia.

Em nove doentes foi efectuada colecistectomia isoladamente. Esta atitude contraria a generalidade da literatura que recomenda face a indicação para colecistectomia, a realização em simultâneo, de esplenectomia. Esta recomendação baseia-se num eventual risco de recorrência de litíase nas vias biliares se o processo hemolítico não for erradicado através da esplenectomia.

Trata-se, no entanto de uma indicação baseada num baixo grau de evidência científica e que tem um carácter histórico anterior à emergência de cirurgia laparoscópica que veio legitimar de forma clara o eventual recurso às duas cirurgias (colecistectomia e esplenectomia) em tempos diferentes.

Na população em estudo nenhum dos doentes que realizou colecistectomia isoladamente apresentou recorrência de litíase. Isso parece confirmar a necessidade de estudos longitudinais e randomizados para comprovar os benefícios desta recomendação.

CONCLUSÕES

A esferocitose hereditária apresenta uma variabilidade fenotípica e genética sendo importante o seguimento dos doentes em centros especializados.

Em termos gerais, as opções seguidas estão de acordo com as recomendações da literatura: a maioria das EH graves foram esplenectomizadas precocemente, 42 % das EH moderadas foram esplenectomizadas e, sempre mais tardiamente, enquanto que nenhum caso ligeiro foi objecto de esplenectomia.

A colecistectomia isolada efectuada em nove doentes contraria, como já referido, a maioria das recomendações nesta matéria. Estas recomendações defendem a realização em simultâneo da esplenectomia. Fundamentam-se num eventual risco de litíase extravescicular face a um processo hemolítico não erradicado.

Sobre esta questão devemos referir o seguinte:

- Trata-se de uma recomendação histórica, elaborada numa época em que a cirurgia laparoscópica não era disponível. O advento deste tipo de cirurgia veio dar maior legitimidade a uma intervenção em dois tempos, já que uma colecistectomia laparoscópica não cria, em princípio, condições adversas a uma esplenectomia em segundo tempo.
- Os receios inerentes ao risco de sépsis grave pós-esplenectomia vêm aumentando nos últimos anos dada a emergência de estirpes de pneumococos resistentes à penicilina ou mesmo multi-resistentes.
- Não existem estudos longitudinais bem elaborados que demonstrem risco acrescido de litíase extra-vesicular uma vez removida a vesícula biliar, se o processo hemolítico não tiver sido erradicado através da esplenectomia.

A esta recomendação, publicada pela *British Society for Haematology* em 2004¹, é atribuído um grau de evidência IV [recomendação fundamentada em opiniões de especialistas e em experiências clínicas de autoridades reconhecidas] e recomendação de grau C [o que indica uma ausência de estudos clínicos de boa qualidade directamente aplicáveis].

Como tal parece-nos, que face a uma criança com processo hemolítico bem compensado que faz litíase vesicular mesmo que não sintomática, será legítimo proceder à colecistectomia e protelar a esplenectomia, que a iria fragilizar em termos de risco infeccioso.

HEREDITARY SPHEROCYTOSIS. SPLENECTOMY AND COLECISTECTOMY. THE EXPERIENCE OF AN PAEDIATRIC HOSPITAL

ABSTRACT

Objective: To evaluate the indications for splenectomy and cholecystectomy, its results and complications in children with diagnosis of Hereditary spherocytosis (HS).

Material and methods: The authors retrospectively reviewed all cases of HS followed in the Haematology Department of our hospital between January of 1992 and August of 2007. The parameters evaluated were: actual age, sex, HS classification accordingly to the criteria published by the British Society for Haematology in 2004, co-inheritance of Gilbert Syndrome, patients submitted to splenectomy and cholecystectomy; age at surgery; surgical method (laparotomy/laparoscopy; total/partial splenectomy); relevant parameters for splenectomy and cholecystectomy (anemia, reticulocits number, transfusion dependence, splenomegaly, gallstones; extramedullary hematopoiesis and others); analytic results before and after surgery (hemogram, reticulocits count, total bilirubin, iron bioquimics); prophylactic attitude in respect of complications due to splenectomy (previous vaccination, prophylactic and therapeutic antibiotics); assessment of possible complications (sepsis, thrombosis, gallstones) in patients submitted to splenectomy. It was performed a descriptive analysis recurring to the software SPSS, 13rd version.

Results: Fifty-two patients were diagnosed with HS. Nineteen patients were classified as mild HS, 24 as moderate HS and nine as severe HS. Total splenectomy (TS) was performed in 15 patients and partial splenectomy (PS) in three patients. The most relevant motives in the decision to splenectomy were: anaemia with high reticulocyte count (n=14), severe splenomegaly (n=14), transfusion dependence (n=4), gallstones (n=5) and pancreatitis by cholelithiasis (n=2). The median haemoglobin increment after splenectomy was 4.95g/dl (1,6-10,1). The eradication of haemolysis, perceived as anaemia, reticulocytosis and bilirubinemia correction, after splenectomy, was observed in 11 patients, three maintained moderate reticulocytosis (2PS+1TS) and two maintained severe reticulocytosis (1TS+1PS). We did not observe severe complications after splenectomy. In six patients persistent thrombocytosis was observed. Five from the eighteen children submitted to splenectomy realize both splenectomy and cholecystectomy, because of the presence of gallstones. Nine patients were submitted to cholecystectomy in one surgical time.

Conclusions: The options followed agreed with the recommendations suggested in the literature: the majority of the severe HS were splenectomized early, some of the moderate forms were splenectomized later and the milder forms were not submitted to splenectomy. The isolated cholecystectomy, realized in nine patients, refute the general literature, that recommends at the same time of the cholecystectomy the realization of splenectomy. This recommendation fundaments in the eventual risk of recurrence of gallstones in biliar routes.

Key words: Hereditary spherocytosis, splenectomy, colecistectomy.

Nascer e Crescer 2009; 18(2): 73-77

BIBLIOGRAFIA

- 1- Bolton-Maggs PHB, Stevens RF, Dodd NJ, Lamont G, Tittensor P, King MJ. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis. *Br J Hematol* 2004; 126:455-474.
- 2- Mentzer WC,MD, Lubin BH, MD. Hereditary spherocytosis: clinical features; diagnosis; and treatment. Official reprint from Uptodate. Disponível em: www.uptodate.com/utd/content/
- 3- Giudice EM, Perrota S, Nobili B, Specchia C, Urzo G, Iolascon A. Co-inheritance of Gilbert Syndrome increases the risk for developing gallstones in patients with hereditary spherocytosis. *Blood* 1999; 94: 2259-2262.
- 4- Granjo E, Manata P, Torres N, Rodrigues L, Ferreira F, Baurle R, Quintanilha A. Esferocitose hereditária-Prevalência dos défices proteicos da membrana do eritrócito. *Acta médica Portuguesa* 2003;16:65-69.
- 5- Shah S,MD,Vega R, MD. Hereditary spherocytosis. *Pediatr Rev* 2004;25:168-172.
- 6- Iolascon A,Giudice EM, Perrotta S, Alloisio N, Morlé L, Delaunay J. Hereditary spherocytosis:from clinical to molecular defects. *Haematologica* 1998;83:240-257.
- 7- Delhommeau F, Cynober T, Schischmanoff PO, Rohrlch P, Delaunay J, Mohandas N, Tchernia G. Natural history of hereditary spherocytosis during the first year of life. *Blood* 2000; 95: 393-7.
- 8- Arriaga NA, Cuesta MAF, Gonzalez MJN, Aguirre IA, Alvarez AFT, Gutierrez AN, Frances MAP. Esferocitosis hereditaria neonatal:revisión casuística. *Medicina Fetal y Neonatologia. An Esp Pediatr* 2000;52:569-572.
- 9-Konradsen HB, Henrichen J. Pneumococcal infections in splenectomized children are preventable. *Acta Paediatr Scan* 1991; 80:423-7.
- 10- Gerhard A. Stoehr,MD, Prof. Urs G. Sauffer, MD and Prof Stefan W. Eber, MD. Near total splenectomy. A new technique for the management of hereditary spherocytosis. *Ann Surg* 2005;241:40-47.
- 11- Rice HE,MD, Oldham KT, MD, Hillery CH, MD, Skinner MA, MD, O'Hara SM, MD, Ware RE, MD, PhD. Clinical and hematologic benefits of partial splenectomy for the congenital hemolytic anemias in children. *Ann Surg* 2003; 237: 281-288.
- 12- Tchernia G, Gauthier F,Mielot F, Dommergues JP, Yvart J, chasis JA, Mohandas N. Initial assessment of the beneficial effect of partial splenectomy in hereditary spherocytosis. *Blood* 1993; 81: 2014-2020.
- 13-Stoehr GA, Sobh JN, Luecken J., Heidemann K, Mittler U, Hilgers R. et al. Near total splenectomy for hereditary spherocytosis: clinical prospects in relation to disease severity. *Br J Haematol* 2006;132:791-793.
- Baccarani U., Terrosi G., Donini A., Zaja F., Bresadola F, Baccarani M. Splenectomy in hematology. Current practice and new perspectives. *Haematologica* 1999; 84: 431-436.
- 15- Sapucahy MV, Faintuch J, Bresciani CJC, Bertavello PL, Gama AH, Rodrigues JJG. Laparoscopic versus open splenectomy in the management of hematologic diseases. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2003; 58:243-249.

CORRESPONDÊNCIA

Susana Lopes de Araújo Soares
Serviço de Pediatria
C H Alto Ave, Guimarães
Telefone: 961 356 408
susylsoares@hotmail.com