

CRISE DE RETENÇÃO ESPLÉNICA MAJOR NUM ADULTO COM DREPANOCITOSE

MAJOR ACUTE SPLENIC SEQUESTRATION CRISIS IN AN ADULT PATIENT WITH SICKLE-CELL DISEASE

Filipe Seguro Paula¹, Marta C. Amaral¹, Rita Oliveira², J. Delgado Alves³

RESUMO

A crise de retenção esplénica é uma complicação, frequentemente, fatal da drepanocitose. É rara em adultos, pela elevada incidência de autoesplenectomia durante a infância. Heterozigóticos com traços de drepanocitose e de beta-talassémia têm fenótipos menos graves, podendo manter um baço funcional até à idade adulta. Descrevemos um caso de crise de retenção esplénica num homem de 19 anos, com concentração mínima de hemoglobina de 2,9g/dL, que resolveu após esplenectomia emergente. Os poucos casos descritos na literatura acarretam uma mortalidade elevada. Um diagnóstico rápido e actuação imediata são necessários para garantir a sobrevivência. É apresentada uma revisão da fisiopatologia e da abordagem terapêutica desta entidade.

Palavras-chave: Anemia falciforme; Talassemia; Esplenomegália.

ABSTRACT

Acute splenic sequestration crisis is an often fatal complication of sickle-cell disease, which is rare in adults due to high autosplenectomy rates during childhood. Heterozygotes with sickle-cell and beta-thalassemia traits have milder phenotypes, carrying functional spleens onto adulthood more frequently. Here we describe a case of acute splenic sequestration crisis in a 19 years-old male, with hemoglobin levels of 2,9g/dL, which was resolved after an emergency splenectomy. The few cases in adults described in the literature carry a high mortality rate. Prompt diagnosis and immediate action are required to guarantee survival. A review of acute splenic sequestration crisis pathophysiology and management is presented.

Key words: Sickle cell anemia; Thalassemia; Splenomegaly.

INTRODUÇÃO

A crise de retenção esplénica (CRE) é uma complicação, relativamente, comum da drepanocitose em idade pediátrica, caracterizada por um sequestro massivo de sangue num baço aumentado de dimensões. Isto, facilmente, conduz a anemia, hipotensão arterial, choque, falência múltipla de órgãos e morte. É, raramente, observado em doentes drepanocíticos adultos, devido à ocorrência de autoesplenectomia em até 94% dos casos até aos 5 anos de idade.¹ Os doentes heterozigóticos com traço drepanocítico e traço beta-talassémico ou de hemoglobina C (S/beta ou S/C, respectivamente) têm uma evolução menos grave da doença, com baços funcionais presentes numa percentagem considerável dos adultos. Isto coloca-os em risco desta grave complicação. No entanto, a CRE é, extremamente, rara em adultos, tendo sido descritos 9 casos na literatura, 3 deles fatais. Descreve-se aqui um caso de um homem de 19 anos com talasso-drepanocitose que desenvolveu uma CRE grave, resolvida após esplenectomia emergente.

CASO CLÍNICO

Um homem de 19 anos, melanodérmico, natural da Guiné-Bissau, foi internado no nosso Serviço de Medicina Inter-

na por intolerância ao esforço, astenia e dor óssea. Havia-lhe sido diagnosticada drepanocitose aos 3 anos. Nos últimos seis anos havia tido múltiplas crises hemolíticas, com necessidade de transfusões sanguíneas cada vez mais frequentes, semanalmente, no último ano.

Encontrava-se apirético, taquicárdico, normotenso, com palidez das mucosas e escleróticas, moderadamente, ictéricas. Notava-se esplenomegália massiva, com a ponta esplénica palpável na fossa ilíaca direita, bem como hepatomegália indolor à palpação, de contorno rombo. Não se palpavam adenomegalias e o restante exame objectivo era normal. Nas análises revelou anemia grave normocítica e normocrómica, com uma hemoglobina (Hb) de 5g/dL, contagem normal de plaquetas (216'000/ μ L), um padrão de hemólise com bilirrubina total (BilT) de 6,41mg/dL e desidrogenase láctica (LDH) de 667mg/dL, sem leucitose nem desvio esquerdo mas com eosinofilia absoluta ligeira de 700/ μ L, proteína C-reativa <0,3mg/dL, perfis hepático e renal normais. No esfregaço de sangue periférico observavam-se eritrócitos falciformizados.

Foi instituído suporte transfusional, hidratação endovenosa e analgesia. A ecografia abdominal mostrou hepatoesplenomegália e numerosas adenopatias mesentéricas, nomeadamente, nas regiões peri-pancreática e do hilo he-

¹ Serviço de Medicina IV, Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, EPE, Amadora, Portugal
✉ filipepaula@gmail.com

² Serviço de Anatomia Patológica, Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, EPE, Amadora, Portugal

³ Director do Serviço de Medicina IV, Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, EPE, Amadora, Portugal

pático. Considerando a ausência de autoesplenectomia, a eosinofilia e as adenopatias abdominais, consideraram-se as hipóteses de doença linfoproliferativa e parasitose. Avaliações subsequentes demonstraram ferritina=2140ng/mL, um padrão de fase aguda na electroforese de proteínas séricas e serologias negativas para *Schistosoma* spp. A biópsia de medula óssea mostrou linhagem eritróide hiperproliferativa e diseritropoiética, com elevados níveis de depósitos de hemossiderina e ferro intracelular, e ausência de amastigotas de *Leishmania* spp. Teve alta com uma Hb=6,7g/dL e iniciou terapêutica com hidroxiureia 500mg bid. Nas semanas seguintes houve uma melhoria clínica evidente, com aumento dos níveis de Hb para 7,5g/dL e hemólise menos intensa (BilT=5,76mg/dL, LDH=549mg/dL).

Um mês depois retorna ao nosso Serviço, com rápido agravamento sintomático em 3 dias, com intolerância severa ao esforço, dispnéia e cefaleias. Tinha palidez das mucosas grave e escleróticas, ligeiramente, icterícas. Apesar de normotenso, encontrava-se taquicárdico, com ponta esplênica palpável entre as espinhas ilíacas antero-superiores. Revelou-se uma Hb de 2,9g/dL, trombocitopénia de 70'000/ μ L e uma hemólise, surpreendentemente, mais suave (BilT=2,54mg/dL, LDH=359mg/dL).

Foi admitida uma CRE e procedeu-se a esplenectomia emergente com colecistectomia profilática, após administração de várias unidades de concentrado eritrocitário por forma a subir a concentração de Hb para níveis que garantissem a segurança da cirurgia (9,3g/dL).

A peça operatória media 23x15,5x6cm e pesava 1400g. A superfície de corte era sólida, castanha e vagamente nodular, com áreas de aparência hemorrágica e cicatrizes fibróticas (Fig. 1A-B).

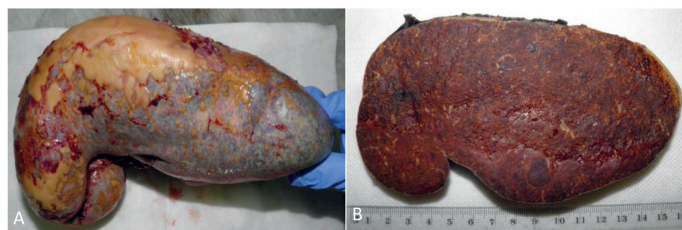


Figura 1 – Peça operatória de esplenectomia. Dimensões 23x15,5x6cm. Peso 1400g. A superfície é irregular e firme (A), e a superfície de corte demonstra áreas cicatríciais (B).

A observação microscópica mostrava distorção da arquitectura normal do parênquima esplênico, com fibrose nodular dispersa, que estava impregnada com sais de cálcio e ferro, numerosos corpos de Gamna-Gandy e áreas de hemorragia activa intra-parenquimatosa (fig. 2A-E).

Foi iniciado um programa de vacinação apropriado, incluindo vacinas pneumocócicas, Haemophilus influenzae tipo b, meningocócica e para a gripe sazonal.

O doente recuperou da cirurgia e teve alta com Hb de 9,7g/dL. Em reavaliação um mês após a alta encontrava-se assintomático, com uma Hb de 12,7g/dL.

Durante os três anos seguintes, foi readmitido seis vezes por crises vaso-oclusivas, com uma concentração mínima de Hb de 8,6g/dL. Quatro meses após a última transfusão, a electroforese de hemoglobina revelou ausência de HbA1, HbS aumentada (78%), HbF de 15% e uma HbA2 aumentada de 7,2%, sugestivo de heterozigotia S/beta.

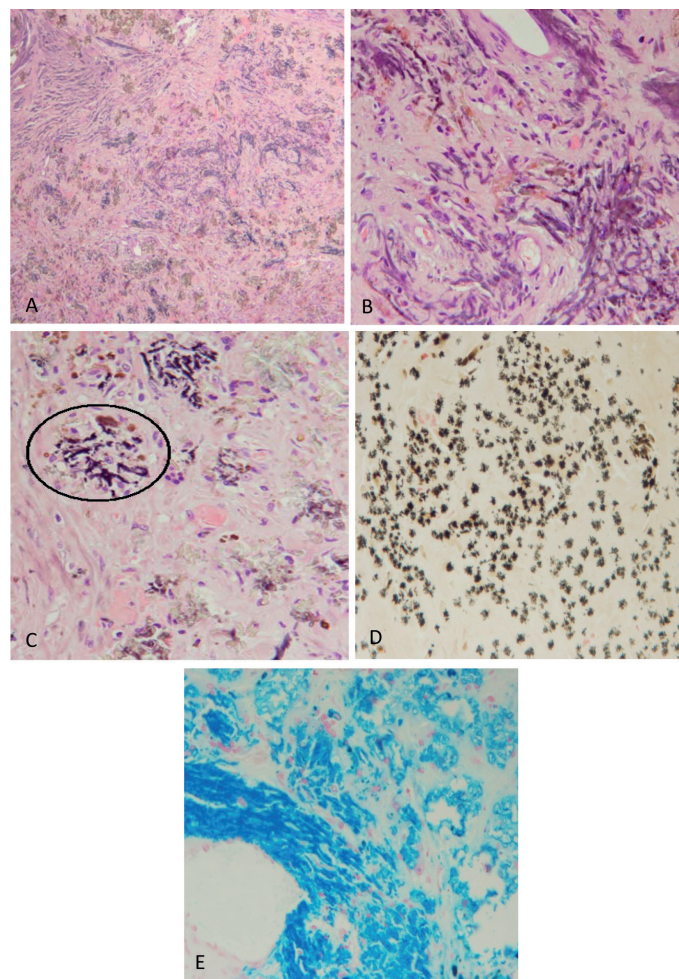


Figura 2 – Observação microscópica do baço. Distorção do parênquima (A, B), exibindo numerosos corpos de Gamna-Gandy (C, círculo), que são ricos em sais de cálcio (D, corados de preto) e depósitos de ferro (E, corados de azul). (A – H&E 4x; B, C – H&E 20x; D – von Kossa 20x; E – Perls 20x).

DISCUSSÃO

As heterozigotias S/beta e S/C resultam nos fenótipos menos graves da doença das células falciformes.² Os doentes homozigóticos S/S têm manifestações graves, com crises hemolíticas e vaso-oclusivas frequentes na infância, à medida que os níveis de hemoglobina fetal descem após o nascimento. Durante o primeiro ano de vida ocorre uma hipertrofia esplênica compensatória, devido à eliminação fagocítica aumentada dos eritrócitos falciformes. Enfartes esplênicos frequentes resultam em múltiplas cicatrizes fibróticas que distorcem a anatomia normal do baço. Isto leva à perda de função e à chamada auto-esplenectomia, caracterizada por fibrose extensa, depósitos abundantes de hemossiderina e múltiplas áreas de calcificação (ferrocalcinoses): o baço “terminal”.¹

Os corpos de Gamna-Gandy resultam de hemorragia crónica intraparenquimatosa e podem ser encontrados em múltiplos órgãos. Consistem em tecido fibrótico contendo hemossiderina e sais de cálcio. Corpos de Gamna-Gandy esplênicos com inclusões amorfas são, frequentemente, observados em casos de doentes com drepanocitose (até 40% dos casos), reflectindo micro-hemorragias crónicas da polpa vermelha e correlacionam-se com a gravidade da doença, tanto pré- como pós-esplenectomia. Podem ser também encontra-

dos na esplenomegália congestiva (ex. hipertensão portal), na hemocromatose e foram reportados num caso de leucemia mielóide crônica. Neste doente, as transfusões frequentes e a eritropoiese ineficaz devido ao traço beta-talassémico levaram a hemossiderose e hemocromatose secundária, potenciando a formação de corpos de Gamna-Gandy.

Aos dois anos de idade, a prevalência de asplenia em doentes com drepanocitose está descrita como até 58%; ao 5º ano de vida e sobe até 94% dos casos. Baços normodimensionados podem ser encontrados em até 9% dos homozigóticos adultos. Contudo, consistem com maior frequência em resquícios não funcionais, densamente fibróticos e calcificados, com a exceção feita aos doentes de áreas endémicas para a malária, onde a infecção parasitária pode aumentar a prevalência de esplenomegália em adultos drepanocíticos. Pelo contrário, os doentes S/beta e S/C têm, frequentemente, um baço aumentado e funcional que perdura até à idade adulta. Koduri et al,³ descrevem, de um total de 329 doentes S/C descritos na literatura, com uma idade média de 30 anos, uma prevalência de esplenomegália de 53%. Noutro estudo por Balci et al,⁴ de 18 doentes com doença S/beta, com uma idade média de 18 anos, um baço normal ou aumentado foi descrito, ecograficamente, em 89%, versus 51% de 84 doentes S/S com idade média de 20 anos.

A necessidade de um baço funcional e aumentado faz com que a CRE ocorra, geralmente, em idade pediátrica.^{2,5} É caracterizada por um sequestro rápido de sangue no baço, provocando um agravamento da anemia e hipotensão, que por sua vez podem levar a choque e disfunção multi-orgânica. Ocorre, por vezes, durante a exposição a altitudes elevadas e após infecções virais.^{1,6} É comum os doentes apresentarem febre, leucocitose e neutrofilia, o que torna o diagnóstico diferencial como uma causa precipitante, nomeadamente, infecciosa mais difícil. Em paralelo, a esplenomegália impõe outras ponderações diagnósticas, incluindo infecções parasitárias e doenças linfoproliferativas, especialmente, com esplenomegália massiva – como no caso aqui exposto. A trombocitopénia associada ao hiperesplenismo que, comumente, acompanha a anemia aguda nestes casos, é um forte indicador prognóstico⁷ e deve induzir a consideração desse diagnóstico face a um doente drepanocítico com anemia aguda. No entanto, o nadir da contagem de plaquetas parece suceder em média apenas ao 3º dia de internamento, o que atrasa o reconhecimento do quadro.⁷

Considera-se uma CRE minor quando a concentração de hemoglobina é maior que 6g/dL e major quando a hemoglobina desce para menos de 6g/dL e há uma redução, relativamente, aos níveis basais de >3g/dL, como no caso clínico apresentado. A CRE em adultos drepanocíticos homozigóticos é, extremamente, rara estando associada a uma persistência da hemoglobina fetal, que atrasa a evolução natural da doença, mimetizando os fenótipos S/beta e S/C.⁸ De 9 casos de CRE em adultos S/beta encontrados na literatura, 4 deles foram considerados major e 3 foram fatais. A con-

centração mínima de hemoglobina reportada foi de 3,5g/dL num homem de 22 anos.⁶ A gravidade do caso apresentado é, claramente, demonstrada pelos valores, extremamente, baixos de hemoglobina (2,9g/dL), pelas dimensões e massa esplênicas.

A fisiopatologia da CRE não está completamente elucidada. A oclusão experimental da veia esplênica em modelos animais parece mimetizar a doença,⁹ sugerindo que uma obstrução aguda ao retorno venoso poderá despoletar o quadro. No entanto, tal não é corroborado em análises pós-cirúrgicas e *post mortem*. Os baços destes casos mostram frequentemente oclusão de múltiplos capilares e vénulas, o que sugere uma resistência progressiva e aditiva ao retorno venoso na micro- e macro-circulação e não, necessariamente, da veia esplênica principal. É possível que, nos doentes S/beta e S/C, a falciformização e quadro vaso-oclusivo menos severos possam atrasar a evolução normal observada nos indivíduos homozigóticos S/S, tornando possível a CRE em idade adulta.

A CRE tem uma taxa de recorrência elevada – até 50% durante os 2 anos seguintes ao primeiro episódio.¹ Por essa razão é recomendado que, após as medidas de estabilização hemodinâmica do doente, se proceda a esplenectomia.¹⁰ Numa tentativa de preservar as funções imunológicas do baço, especialmente, em indivíduos novos, a esplenectomia parcial foi já tentada, mas com baixo sucesso por existirem recorrências da CRE no tecido preservado.

Da maior relevância será notar que os doentes esplenectomizados têm um risco aumentado de infecções graves por bactérias encapsuladas. Está recomendado que todos os doentes esplênicos ou hiposplênicos devem receber as vacinas pneumocócicas (13- e 23-valentes), meningocócicas e contra o *Haemophilus influenzae* tipo b.¹¹ Isto é especialmente importante nos doentes com drepanocitose, pelo prognóstico de infecções graves ser mais reservado. Para os doentes em risco elevado de doença pneumocócica invasiva (idade <16 anos ou >50 anos, neoplasia hematológica, imunossupressão), antibioterapia profilática *ad eternum* pode ser oferecida.

No caso apresentado, é provável que o sequestro esplênico tenha contribuído para a gravidade e frequência das crises de anemia prévias ao primeiro internamento. As dimensões esplênicas não haviam sido caracterizadas nos registos médicos anteriores e a ausência de dor abdominal nos dois internamentos apoiam esta possibilidade. De qualquer forma, durante o primeiro internamento, o padrão de hemólise mais intenso, a ausência de trombocitopénia e a melhoria clínica após medidas habituais para as crises hemolíticas, tornam a contribuição do hiperesplenismo, provavelmente, menos importante nessa ocasião. Este caso representa o ponto mais grave do espectro da CRE, sendo um dos poucos casos descritos na literatura de um evento, frequentemente, fatal que requer um diagnóstico célere e uma intervenção rápida e decisiva.

BIBLIOGRAFIA

1. Sheth S, Ruzal-Shapiro C, Piomelli S, Berdon WE. CT imaging of splenic sequestration in sickle cell disease. *Pediatr Radiol.* 2000;30:830–3.
2. Rhee F, Balsitis M, French E. Fatal splenic sequestration crisis in adult sickle-cell-beta thalassaemia. *Postgrad Med J.* 1991;67:907–8.

3. Koduri PR, Agbemadzo B, Nathan S. Hemoglobin S-C disease revisited: clinical study of 106 adults. *Am J Hematol.* 2001;68:298–300.
4. Balcı A, Karazincir S, Sangün Ö, Gali E, Daplan T, Cingiz C, et al. Prevalence of abdominal ultrasonographic abnormalities in patients with sickle cell disease. *Diagn Interv Radiol.* 2008;14:133–7.
5. Roshkow JE, Sanders LM. Acute splenic sequestration crisis in two adults with sickle cell disease: US, CT, and MR imaging findings. *Radiology.* 1990;177:723–5.
6. Koduri PR, Kovarik P. Acute splenic sequestration crisis in an adult with sickle β -thalassemia. *Ann Hematol.* 2006;85:633–5.
7. Naymagon L, Pendurti G, Billett HH. Acute Splenic Sequestration Crisis in Adult Sickle Cell Disease: A Report of 16 Cases. *Hemoglobin.* 2015;39:375–9.
8. Moll S, Orringer EP. Case report: Splenomegaly and splenic sequestration in an adult with sickle cell anemia. *Am J Med Sci.* 1996;312:299–302.
9. Altman KI, Watman RN, Salomon K. Surgically induced splenogenic anaemia in the rabbit. *Nature.* 1951;168:827.
10. Powell RW, Levine GL, Yang Y-M, Mankad VN. Acute splenic sequestration crisis in sickle cell disease: Early detection and treatment. *J Pediatr Surg.* 1992;27:215–9.
11. Davies JM, Lewis MPN, Wimperis J, Rafi I, Ladhani S, Bolton-Maggs PHB. Review of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen: Prepared on behalf of the British Committee for Standards in Haematology by a Working Party of the Haemato-Oncology Task Force. *Br J Haematol.* 2011;155:308–17.