

## Esferocitose Hereditária e Gravidez: A Propósito de um Caso Clínico

### Hereditary Spherocytosis and Pregnancy: A Case Report

Andreia MIGUEL<sup>✉1</sup>, Maria José ALVES<sup>1</sup>, Ana Catarina MASSA<sup>1</sup>  
*Acta Med Port* 2023 Jun;**36(6):424-427** • <https://doi.org/10.20344/amp.18871>

#### RESUMO

A esferocitose hereditária (EH), embora rara, constitui a principal causa de anemia hemolítica hereditária, tendo uma apresentação clínica muito diversa. Raros casos de grávidas com EH estão publicados, tendo um impacto incerto nos desfechos maternos e fetais. Os relatos de gestações complicadas por EH e de complicações trombóticas ou hipertensão portal são particularmente escassos. Apresentamos o caso de uma grávida esplenectomizada, com EH e hipertensão portal não cirrótica. A utente apresentava polimorfismos da metiltetrahidrofolato redutase e fator inibidor do ativador do plasminogénio, mutações com impacto controverso no risco trombótico. Durante a gestação não ocorreu deterioração hemodinâmica ou hepática, diagnosticando-se restrição de crescimento fetal tardia que não condicionou término precoce da gravidez. Cinco semanas após o parto, surgiu um quadro de dor abdominal, tendo-se diagnosticado trombose de veia mesentérica. Descrevemos a nossa experiência de vigilância da gravidez, parto e puerpério de uma mulher com EH grave, com destaque para potenciais complicações associadas à EH.

**Palavras-chave:** Anemia Hemolítica/etiologia; Complicações na Gravidez; Esferocitose Hereditária/complicações; Hipertensão Portal/complicações

#### ABSTRACT

Even though it is a rare condition, hereditary spherocytosis (EH) is the main inherited cause of haemolytic anaemia and presents with a broad spectrum of symptoms. In the few reported cases of pregnancy and EH, maternal and foetal outcomes are controversial. Particularly, reports of pregnancies with EH associated with thrombosis or portal hypertension are scarce. We present a case of a woman who underwent splenectomy with EH and non-cirrhotic portal hypertension. Our patient presented polymorphisms of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and plasminogen activator inhibit-1 that have a controversial impact on thrombotic risk. During pregnancy, the woman showed no signs of haemodynamical or cirrhosis deterioration. Concerning the foetus, late-onset foetal growth restriction was diagnosed but did not determine preterm delivery. Five weeks post-partum after an episode of acute abdominal pain, mesenteric venous thrombosis was diagnosed. In this case report, we describe our experience in managing pregnancy, labour and post-partum of a woman with EH, highlighting potential complications of this condition.

**Keywords:** Anemia, Hemolytic/etiologia; Hypertension, Portal/complications; Pregnancy Complications; Spherocytosis, Hereditary/complications

#### INTRODUÇÃO

A esferocitose hereditária (EH) é a causa genética mais comum de anemia hemolítica. A sua prevalência varia entre 1:2000 a 1:5000 pessoas e deve-se a mutações herdadas ou de novo que induzem alterações quantitativas ou qualitativas na membrana e/ou citoesqueleto dos eritrócitos.<sup>1</sup> A proteína mais frequentemente alterada é a anquirina-1 (gene *ANK-1*), transmitida por um padrão autossómico dominante, seguindo-se a espectrina e a banda-3.

A apresentação clínica da EH é variável, de ligeira a grave, a última caracterizada por anemia grave (hemoglobina 6 - 8 mg/dL) e complicações hemolíticas como icterícia, esplenomegalia e trombose.<sup>2</sup> A esplenectomia é o tratamento mais eficaz nos casos graves, embora se associe ao aumento de eventos trombóticos. Escassos casos de trombose da veia porta foram descritos em pacientes com EH, podendo desencadear hipertensão portal (HTP).<sup>3,4</sup>

Na literatura, raros casos de grávidas com EH são descritos e, em particular, casos graves com morbilidades trombóticas associadas são escassos. Este caso clínico pretende contribuir para o conhecimento atual sobre EH na gravidez, evidenciando potenciais complicações associadas às formas graves da doença.

#### CASO CLÍNICO

Uma mulher de 28 anos, com índice obstétrico 0020 (duas interrupções voluntárias da gravidez), foi referenciada à consulta pré-concepcional da nossa unidade hospitalar por EH grave e HTP secundária a trombose da veia porta com posterior transformação cavernomatosa na infância. Adicionalmente, da sua história pessoal destacam-se:

- presença de polimorfismos da metiltetrahidrofolato redutase (MTHFR) 677 e MTHFR 1298, e do fator inibidor do ativador do plasminogénio (PAI-1);
- realização de esplenectomia e desconexão porto-ázigos aos 20 anos de idade, com consequente resolução completa dos sintomas hematológicos (anemia e icterícia) e parcial da HTP;
- laqueação elástica de varizes esofágicas (pós-esplenectomia), confirmando-se varizes esofágicas quiescentes dois anos antes da consulta pré-concepcional.

A restante anamnese foi irrelevante, destacando-se a inexistência de antecedentes familiares de anemia hemolítica.

Tendo em consideração a estabilidade clínica e baixo

1. Serviço de Medicina Materno-Fetal. Maternidade Dr. Alfredo da Costa. Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central. Lisboa. Portugal.

✉ Autor correspondente: Andreia Miguel, [andreiaclmigueld@gmail.com](mailto:andreiaclmigueld@gmail.com)

Recebido/Received: 20/07/2022 - Aceite/Accepted: 28/10/2022 - Publicado Online/Published Online: 08/02/2023 - Publicado/Published: 01/06/2023  
Copyright © Ordem dos Médicos 2023



risco de descompensação hematológica ou gástrica, após discussão multidisciplinar, a utente iniciou suplementação de ácido fólico e iodo, bem como foi recomendada vacinação contra *Haemophilus Influenza B*, *Streptococcus pneumoniae* e rubéola com um intervalo mínimo de três meses para iniciar a tentativa de concepção.

Seis meses após a consulta, a utente agendou a primeira consulta de obstetria, confirmando-se ecograficamente seis semanas de gravidez, tendo iniciado heparina de baixo peso molecular, nomeadamente enoxaparina, em dose profilática.

A vigilância da gravidez incluiu avaliações periódicas pela obstetria, gastroenterologia e medicina interna. Durante a gestação não ocorreu descompensação materna, mantendo avaliações analíticas (nomeadamente hemoglobina e hematócrito) normais. Relativamente a intercorrências fetais destacaram-se:

- restrição de crescimento fetal identificada na ecografia do terceiro trimestre às 32 semanas;
- estimativa ponderal fetal no percentil 7,9 com fluxos Doppler fetais e das artérias uterinas normais e índice de líquido amniótico normal.

Na ecografia às 34 semanas os achados foram semelhantes:

- estimativa ponderal fetal no percentil 6, fluxometria materna e fetal e índice de líquido amniótico normal.

Por fim, na ecografia às 36 semanas não se identificaram critérios de restrição de crescimento fetal, com estimativa ponderal fetal no percentil 14, fluxometria e índice líquido amniótico normal.

Realizou-se cesariana programada no termo por apresentação fetal pélvica, obtendo-se um nado vivo de 2920 g, com índice de Apgar 9/10 ao primeiro e quinto minuto, respetivamente.

A utente manteve-se assintomática, tendo alta hospitalar ao terceiro dia pós-parto, com indicação para manter tromboprolifaxia em dose profilática durante o puerpério.

Cinco semanas após o parto, na consulta de revisão, após esclarecimento sobre os métodos contraceptivos disponíveis, a utente optou pela colocação de implante subcutâneo de etonorgestrel. Ao terceiro dia após a consulta a paciente iniciou quadro de dor abdominal, a nível dos quadrantes superiores, sem resposta a analgesia, tendo-se dirigido ao serviço de urgência do nosso hospital. O exame objetivo revelou dor à palpação superficial e profunda dos quadrantes superiores do abdómen, sem defesa, massas palpáveis ou reação peritoneal. A tomografia computadorizada revelou sinais de trombose crónica da veia porta, com transformação cavernosa e hipervascularização arterial hepática compensatória, e identificou um defeito de preenchimento que envolvia a total extensão da veia mesentérica superior e alguns ramos segmentares, associado a ligeira

densificação mesentérica difusa sem distensão intestinal, sugestiva de trombose venosa aguda. Assumiu-se o provável diagnóstico de trombose da veia mesentérica superior, tendo iniciado anticoagulante em dose terapêutica e removido o implante contraceptivo, obtendo resolução completa do quadro em dois dias.

A utente manteve-se anticoagulada durante seis semanas, altura em que a reavaliação imagiológica mostrou ausência de sinais de trombose venosa. Até à data de redação deste caso clínico, a utente manteve-se assintomática.

## DISCUSSÃO

A EH, embora rara, é a anemia hemolítica de causa genética mais frequente nos leucodérmicos. Esta patologia, quando grave, pode apresentar-se na forma de fadiga, precordialgia, palidez e dispneia, acompanhada de icterícia intermitente, litíase biliar e esplenomegalia.<sup>5</sup> A presença de antecedentes familiares é relevante no diagnóstico diferencial.

Os achados laboratoriais mais frequentes incluem anemia, concentração média de hemoglobina corpuscular alta, reticulocitose, bilirrubina e desidrogenase láctica elevadas. Quando a anamnese é sugestiva de EH, o diagnóstico pode ser confirmado pelos testes de fragilidade osmótica, lise pelo glicerol acidificado ou eosina 5-maleimida (EMA).

Usualmente, os casos ligeiros desta patologia não requerem terapêutica; as formas moderadas a graves beneficiam de suplementação de ácido fólico em 1 - 2 mg por dia, transfusões sanguíneas ou esplenectomia. A esplenectomia é um tratamento altamente eficaz, permitindo resolução da anemia.<sup>2</sup>

Os efeitos da gravidez na esferocitose hereditária, e vice-versa, estão parcamente documentados, com um pequeno número de casos clínicos na literatura. De acordo com estes, a prevalência de desfechos perinatais adversos em grávidas com EH é controversa, alguns estudos demonstrando risco aumentado de perda gestacional, enquanto outros demonstram desfechos fetais favoráveis.<sup>6,7</sup> Similarmente à nossa utente, um caso clínico descreve o diagnóstico de restrição de crescimento fetal tardio numa gravidez complicada por EH.<sup>9</sup>

A esplenectomia aparenta ser um fator protetor nestas mulheres, associando-se a uma melhoria dos desfechos obstétricos.<sup>6,7</sup> No entanto, a sua realização durante a gestação aumenta o risco de parto pré-termo, cesariana, pneumonia e necessidade de suporte transfusional.<sup>8</sup> Nas grávidas esplenectomizadas, a vacinação contra bactérias capsuladas não deverá ser negligenciada.

Relativamente à HTP, o subtipo não-cirrótico é o mais frequente na gravidez, podendo dever-se à obstrução da veia porta extra-hepática, a trombose da veia porta, a síndrome de Budd-Chiari e a fibrose hepática congénita/

infeciosa. Aproximadamente 30% a 50% das gestantes com HTP terá complicações gestacionais, nomeadamente aborto espontâneo, parto pré-termo e morte fetal. Outras complicações menos comuns incluem a hemorragia pós-parto, insuficiência hepática e renal, encefalopatia, ascite, peritonite espontânea e, a mais grave, rotura de varizes esofágicas.<sup>10</sup>

A rotura de varizes esofágicas pode afetar até metade das gestações complicadas por HTP, sendo mais frequente no segundo e terceiro trimestre da gravidez. Os fatores preditores da rutura incluem a presença de varizes prévias à gestação, varizes não diagnosticadas e não tratadas, especialmente se de grandes dimensões ou com pontos vermelhos na endoscopia digestiva alta.<sup>10</sup> Na presença destes critérios está recomendada a terapêutica com beta-bloqueantes não-seletivos ou laqueação elástica. A nossa doente apresentava varizes esofágicas conhecidas, tratadas previamente à gravidez com laqueação elástica, com baixo risco de rotura. A vigilância apertada das varizes esofágicas na gravidez é fundamental, dado o precoce diagnóstico e tratamento se associar à diminuição do risco de complicações materno-fetais.

No que concerne ao término da gravidez, a decisão sobre a via de parto deverá basear-se em critérios obstétricos, podendo ser indicado abreviar o segundo estadio do trabalho de parto nos casos com risco elevado de rotura de varizes esofágicas. Na ausência de alterações da coagulação, não existe contraindicação para anestesia loco-regional.

Durante a gravidez ocorrem alterações significativas nos sistemas de coagulação e fibrinolítico, que conferem um elevado risco trombótico à grávida, sendo este risco ainda superior na presença de outros fatores de risco. A trombose da veia mesentérica é uma causa rara de isquemia mesentérica, podendo ser precipitada por distúrbios pró-trombóticos, trauma (incluindo cirurgia) e infeções abdominais. A apresentação clínica da trombose venosa mesentérica pode ser aguda, com queixas de dor abdominal, ou crónica, na forma de HTP. Embora raros, estão descritos na literatura casos de trombose da veia mesentérica em grávidas e puérperas, sem fatores de risco.<sup>11</sup>

Neste caso, os fatores de risco para tromboembolismo incluem o puerpério, o parto por cesariana e, eventualmente, a EH e a presença de polimorfismos em heterozigotia para as mutações da *MTHFR* 677 e 1298 e do *PAI-1*. A literatura é controversa sobre o impacto dos polimorfismos da *MTHFR* e do *PAI-1* no risco trombótico, parecendo ter influência diminuta sobre o mesmo, particularmente quando presentes apenas em heterozigotia.<sup>12-14</sup> À luz dos conhe-

cimentos atuais, a sua pesquisa não é recomendada no estudo de trombofilias, não sendo recomendada tromboprofilaxia pela presença destas mutações.

A contraceção progestativa não está associada ao aumento do risco de trombose venosa ou arterial, pelo que acreditamos que os métodos contraceptivos à base de progestativo poderão ser sugeridos a estas utentes, ponderando-se, caso a caso, a indicação para tromboprofilaxia simultânea no período inicial.

Relativamente ao puerpério, a literatura não descreve recomendações para as puérperas com EH mas, de acordo com a nossa experiência e considerando o risco trombótico associado a este período, recomendamos anticoagulação profilática por seis a 12 semanas pós-parto, especialmente se estiverem presentes outros fatores de risco.

Dado o número limitado de gestações complicadas por EH grave descritas na literatura, consideramos que este caso clínico contribui para a otimização do acompanhamento da gravidez e do puerpério destas utentes, enfatizando a necessidade de vigilância apertada da gestação, parto e pós-parto das mulheres com HTP e/ou EH grave, permitindo o diagnóstico precoce de alterações do crescimento fetal e prevenção de complicações trombóticas.

## CONTRIBUTO DOS AUTORES

AM: Desenho e redação do artigo; aprovação final.

MJA: Revisão do artigo; aprovação final.

ACM: Desenho do artigo; revisão crítica do artigo; aprovação final.

## PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial atualizada em 2013.

## CONSENTIMENTO DO DOENTE

Obtido.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não ter conflitos de interesse relacionados com o presente trabalho.

## FONTES DE FINANCIAMENTO

Este trabalho não recebeu qualquer tipo de suporte financeiro de nenhuma entidade no domínio público ou privado.

## REFERÊNCIAS

- Andolfo I, Russo R, Gambale A, Iolascon A. New insights on hereditary erythrocyte membrane defects. *Haematologica*. 2016;101:1284-94.
- Bolton-Maggs P, Langer J, Iolascon A, Tittensor P, King M. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis - 2011

- update. *Br J Haematol.* 2011;156:37-49.
3. Mohren M, Markmann I, Dworschak U, Franke A, Maas C, Mewes S, et al. Thromboembolic complications after splenectomy for hematologic diseases. *Am J Hematol.* 2004;76:143-7.
  4. de'Angelis N, Abdalla S, Lizzi V, Esposito F, Genova P, Roy L, et al. Incidence and predictors of portal and splenic vein thrombosis after pure laparoscopic splenectomy. *Surgery.* 2017;162:1219-30.
  5. Andrade F, Shukla A, Bureau C, Senzolo M, D'Alteroche L, Heurgué A, et al. Pregnancy in idiopathic non-cirrhotic portal hypertension: a multicentric study on maternal and fetal management and outcome. *J Hepatol.* 2018;69:1242-9.
  6. Pajor A, Lehoczyk D, Szakács Z. Pregnancy and hereditary spherocytosis. Report of 8 patients and a review. *Arch Gynecol Obstet.* 1993;253:37-41.
  7. Maberry MC, Mason RA, Cunningham FG, Pritchard JA. Pregnancy complicated by hereditary spherocytosis. *Obstet Gynecol.* 1992;79:735-8.
  8. Gershovitz M, Sergienko R, Friedler J, Wiznitzer A, Zlotnik A, Sheiner E. Pregnancy outcome in women following splenectomy. *J Womens Health.* 2011;20:1233-7.
  9. Khadke B, Prasad M, Gupta AS. A case of pregnancy with hereditary spherocytosis. 2018. [cited 2021 Jan 25]. Available from: <http://www.jpgo.org/2018/12/a-case-of-pregnancy-with-hereditary.html>.
  10. Aggarwal N, Negi N, Aggarwal A, Bodh V, Dhiman R. Pregnancy with portal hypertension. *J Clin Exp Hepatol.* 2014;4:163-71.
  11. Guan X, Huang L, Li L. Acute mesenteric venous thrombosis in a pregnant woman at 35 weeks of gestation: a case report and review of the literature. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018;18:487.
  12. Miranda-Vilela AL. Role of polymorphisms in Factor V (FV Leiden), prothrombin, Plasminogen Activator Inhibitor Type-1 (PAI-1), Methylenetetra-hydrofolate Reductase (MTHFR) and cystathionine. *Mini-Rev Med Chem.* 2012;12:997-1006.
  13. Scifres C, Macones G. The utility of thrombophilia testing in pregnant women with thrombosis: fact or fiction? *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199:344.e1-7.
  14. Ray JG, Shmorgun D, Chan WS. Common C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene and the risk of venous thromboembolism: meta-analysis of 31 studies. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2002;32:51-8.