

# BMJ Best Practice

## Esferocitose hereditária

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



# Tabela de Conteúdos

<b>Resumo</b>	<b>3</b>
<b>Fundamentos</b>	<b>4</b>
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	5
<b>Prevenção</b>	<b>8</b>
Prevenção primária	8
Rastreamento	8
Prevenção secundária	8
<b>Diagnóstico</b>	<b>9</b>
Caso clínico	9
Abordagem passo a passo do diagnóstico	9
Fatores de risco	13
Anamnese e exame físico	14
Exames diagnóstico	15
Diagnóstico diferencial	17
Critérios de diagnóstico	20
<b>Tratamento</b>	<b>22</b>
Abordagem passo a passo do tratamento	22
Visão geral do tratamento	25
Opções de tratamento	27
Novidades	34
<b>Acompanhamento</b>	<b>35</b>
Recomendações	35
Complicações	36
Prognóstico	37
<b>Diretrizes</b>	<b>39</b>
Diretrizes de diagnóstico	39
Diretrizes de tratamento	39
<b>Recursos online</b>	<b>40</b>
<b>Nível de evidência</b>	<b>41</b>
<b>Referências</b>	<b>42</b>
<b>Imagens</b>	<b>47</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>51</b>

## Resumo

- ♦ Uma anormalidade hereditária dos eritrócitos, causada por defeitos nas proteínas estruturais da membrana. É a forma mais comum de anemia hemolítica hereditária nos EUA e norte da Europa. A gravidade da hemólise resultante está relacionada ao tipo e tamanho do distúrbio da membrana.
- ♦ Pode ser diagnosticada em qualquer idade. As principais características laboratoriais são presença de esferócitos no esfregaço sanguíneo em associação com um teste de antiglobulina direto (TAD) negativo e uma contagem elevada de reticulócitos.
- ♦ Pode ser recém-diagnosticado em crianças que apresentam anemia grave decorrente de infecção por parvovírus. Os pacientes também podem ser completamente assintomáticos. Nesses casos, a esferocitose hereditária (EH) pode ser detectada em uma contagem/esfregaço sanguíneo realizados por outros motivos.
- ♦ O tratamento depende da gravidade da hemólise e do grau de anemia, mas costuma ser de suporte para a maioria dos pacientes.
- ♦ Esplenectomia é o tratamento de primeira escolha para pacientes com EH grave. Deve-se evitar sua realização até pelos menos 6 anos de idade para reduzir o risco de sepse pós-esplenectomia.

## Definição

A esferocitose hereditária (EH) é uma anormalidade hereditária dos eritrócitos, causada por defeitos nas proteínas estruturais da membrana. A condição é hereditária dominante em 75% das pessoas. A gravidade do distúrbio está relacionada ao tipo e tamanho do distúrbio da membrana, que são determinados geneticamente. As células anormais são esféricas. Elas são removidas pelo baço, resultando em uma meia-vida eritrocitária reduzida, com um grau variável de desvio em relação aos 120 dias normais. Em casos graves, a meia-vida eritrocitária pode ser de apenas 10 dias. A gravidade da hemólise varia entre indivíduos diferentes, e pode ser exacerbada por infecções. A EH está associada com esplenomegalia (comumente), anemia (variavelmente) com uma contagem elevada de reticulócitos e icterícia (ocasionalmente).

[Fig-1]

## Epidemiologia

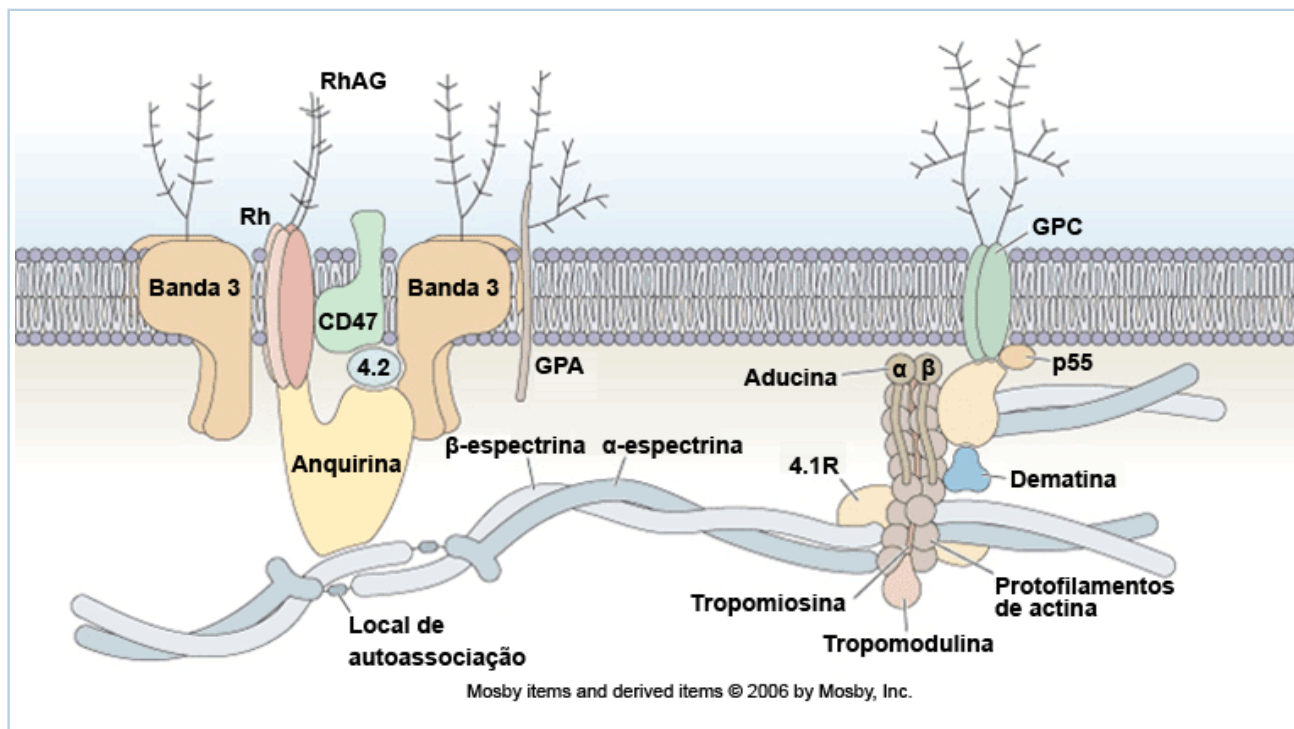
A esferocitose hereditária (EH) pode estar presente em todas as populações, mas é mais comum em descendentes de pessoas do norte da Europa. A prevalência nesse grupo é de 1 em 5000.[5] O rastreamento de doadores de sangue sugere que formas leves podem ser mais comuns (prevalência de até 1 em 800).[12] Essas formas leves provavelmente não têm nenhum significado clínico. A EH foi descrita em negros apenas raramente. Ela ocorre em pessoas de ambos os sexos e pode ser descoberta em qualquer idade, em parte, determinada pela gravidade clínica.

## Etiologia

A esferocitose hereditária (EH) é uma anormalidade hereditária que resulta em defeitos nas proteínas do esqueleto da membrana eritrocitária. Essas proteínas normalmente são responsáveis pela manutenção da forma e capacidade de deformação do eritrócito.[13] Os defeitos podem ocorrer em qualquer uma das 5 proteínas do esqueleto da membrana:

- Alfa-espectrina
- Beta-espectrina
- Anquirina
- Proteína banda 3
- Proteína 4.2.

Não há outros fatores causais.



Um modelo esquemático da organização da membrana celular eritrocitária (as proteínas e os lipídios não estão desenhados à escala)

Essa imagem foi publicada em: Young NS, Gerson SL, High KA, eds. *Clinical haematology*.

Mohandas N, Reid ME, *Erythrocyte structure*, pp 36-38. Copyright Mosby Elsevier; 2006

## Fisiopatologia

O eritrócito normal é um disco flexível e bicôncavo que pode adaptar sua forma a fim de ser capaz de passar por capilares pequenos e por vasos grandes. Defeitos nas proteínas estruturais de membrana resultam em um enfraquecimento das ligações entre as proteínas de superfície da membrana e a dupla camada de fosfolipídios.<sup>[13]</sup> Há uma perda da área de superfície de membrana relativa ao volume. Isso altera a forma do eritrócito (tornando-o esférico) e reduz sua flexibilidade. Os esferócitos são frágeis e são removidos seletivamente e destruídos pelo baço. A taxa elevada de destruição eritrocitária resulta em hiperbilirrubinemia, contagem elevada de reticulócitos e esplenomegalia. A gravidade do defeito da membrana está relacionada à gravidade clínica e aos sintomas, que variam de ausência de sintomas a fadiga decorrente da anemia grave (no pior caso, dependente de transfusão) e icterícia.

## Classificação

### Classificação clínica<sup>[1]</sup>

A EH pode ser clinicamente classificada de acordo com a gravidade da anemia e dos sintomas. A avaliação da gravidade da EH deve ser realizada quando o paciente estiver bem.

Traço:

- Hemoglobina: normal
- Reticulócitos: <3%<sup>[2]</sup>

- Bilirrubina: <17 micromoles/L (<1 mg/dL)
- Esplenectomia: não é necessária.

Leve:

- Hemoglobina: 110 a 150 g/L (11-15 g/dL)
- Reticulócitos: 3% a 6%
- Bilirrubina: 17 a 34 micromoles/L (1-2 mg/dL)
- Esplenectomia: geralmente não é necessária.

Moderado:

- Hemoglobina: 80 a 120 g/L (8-12 g/dL)
- Reticulócitos: >6%
- Bilirrubina: >34 micromoles/L (>2 mg/dL)
- Esplenectomia: pode ser necessária antes da puberdade.

Grave:

- Hemoglobina: <60 a 80 g/L (<6-8 g/dL)
- Reticulócitos: >10%
- Bilirrubina: >51 micromoles/L (>3 mg/dL)
- Esplenectomia: necessária, mas protelada até >6 anos de idade se possível.

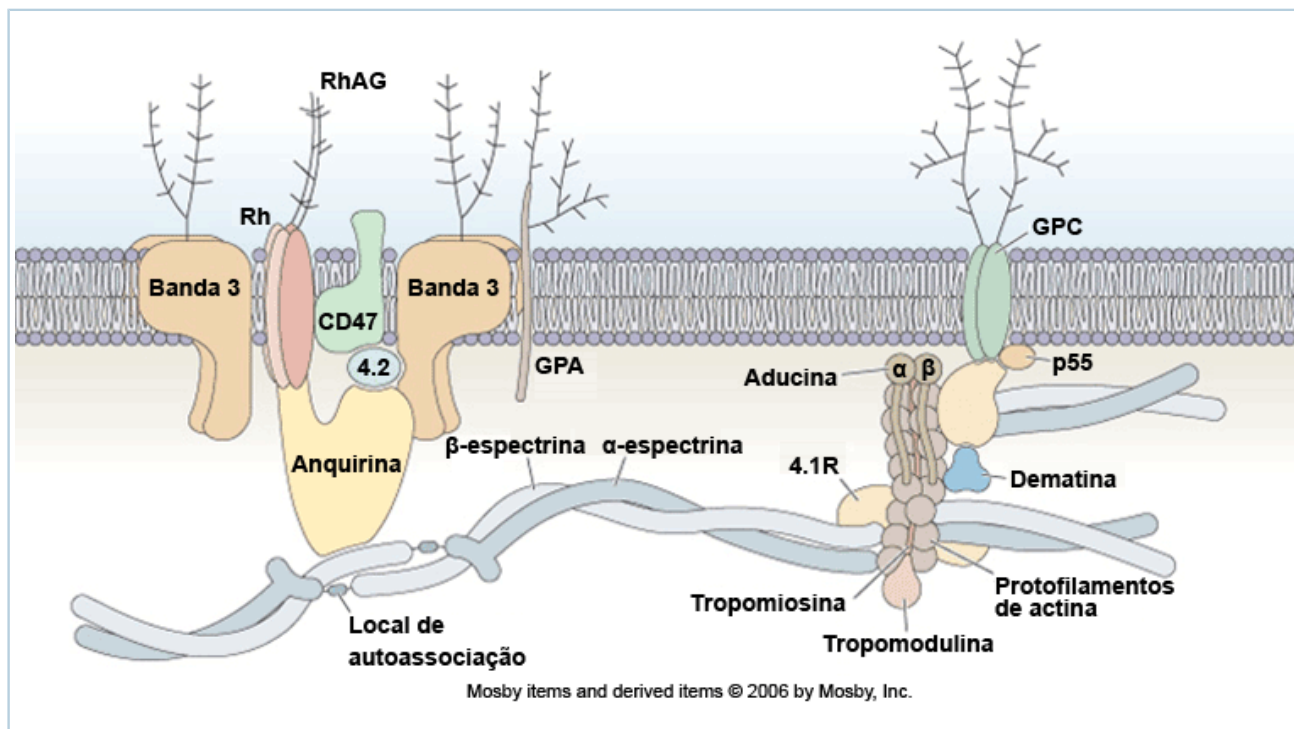
## **Classificação genética**[\[3\]](#) [\[4\]](#)

A EH pode ser classificada pelo defeito genético, de acordo com qual das 5 diferentes proteínas do esqueleto da membrana é afetada principalmente:

- Alfa-espectrina
- Beta-espectrina
- Anquirina
- Proteína banda 3
- Proteína 4.2.

No entanto, o teste molecular geralmente não é necessário ou está disponível.





*Um modelo esquemático da organização da membrana celular  
eritrocitária (as proteínas e os lipídios não estão desenhados à escala)*

*Essa imagem foi publicada em: Young NS, Gerson SL, High KA, eds. Clinical haematology.*

*Mohandas N, Reid ME, Erythrocyte structure, pp 36-38. Copyright Mosby Elsevier; 2006*

## Prevenção primária

Como a esferocitose hereditária (EH) é um distúrbio genético, não há outras medidas preventivas além do aconselhamento genético dos indivíduos afetados.

## Rastreamento

Esferocitose hereditária (EH) leve pode estar presente em 1 ou mais pessoas por 2000 da população e foi detectada em 1 em cada 150 homens, e 1 em cada 800 mulheres. No entanto, esses achados podem não ter impacto clínico.<sup>[12]</sup> Não há razão para rastrear EH além dos membros da família de um caso conhecido. Nessa situação, a combinação de 4 testes simples (hemoglobina [Hb], bilirrubina, contagem de reticulócitos e esfregaço sanguíneo para esferócitos) foi documentada como uma ferramenta poderosa na detecção de membros da família afetados.<sup>[26]</sup>

## Prevenção secundária

Há riscos em longo prazo de infecção e trombose após a esplenectomia. O risco de infecção é bastante reduzido por meio de vacinação pré-esplenectomia, profilaxia antibiótica e atendimento médico imediato adequado durante episódios de febre.



## Caso clínico

### Caso clínico #1

Um menino de 10 anos de idade chega ao pronto-socorro com fadiga, sentindo-se muito doente e bastante pálido. No exame físico, ele apresenta esplenomegalia. Exames de sangue iniciais revelam uma anemia grave com esferócitos no esfregaço sanguíneo periférico, e uma contagem plaquetária levemente reduzida. Seu gêmeo idêntico é examinado e apresenta esplenomegalia com características típicas de esferocitose hereditária (EH) na contagem sanguínea. Nas 2 semanas seguintes, a criança se recupera e a sorologia é positiva para parvovírus. Quando se sente bem, ele está assintomático e apresenta uma hemoglobina de 100 a 110 g/L (10-11 g/dL).

### Caso clínico #2

Um homem de 45 anos de idade assintomático realiza um hemograma completo de rotina antes de doar sangue pela primeira vez. Ele é informado de que a concentração de hemoglobina está levemente reduzida, com aumento na concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM). Esferócitos são observados no esfregaço e a bilirrubina sérica (sobretudo não conjugada) está levemente aumentada. No exame físico, verifica-se uma esplenomegalia que é palpável com alguma dificuldade.

### Outras apresentações

A esferocitose hereditária (EH) pode ser descoberta em qualquer idade, sendo frequentemente um achado incidental quando um exame de sangue é realizado por outro motivo. Ela pode ser diagnosticada na gravidez quando o baixo nível de hemoglobina é exacerbado. A EH pode causar icterícia neonatal que, em alguns casos, é grave o suficiente para justificar uma exsanguineotransfusão.[5] Raramente, os indivíduos se apresentam com sintomas relacionados com hematopoese extramedular (por exemplo, massa paraespinal causando compressão da medula espinhal ou massas pulmonares).[6] [7] [8] Muito raramente, a EH pode se apresentar como hidropisia fetal ou fetos natimortos decorrente de anemia grave (por exemplo, quando um lactente herda defeitos nas proteínas de membrana de ambos os pais).[9] [10] [11]

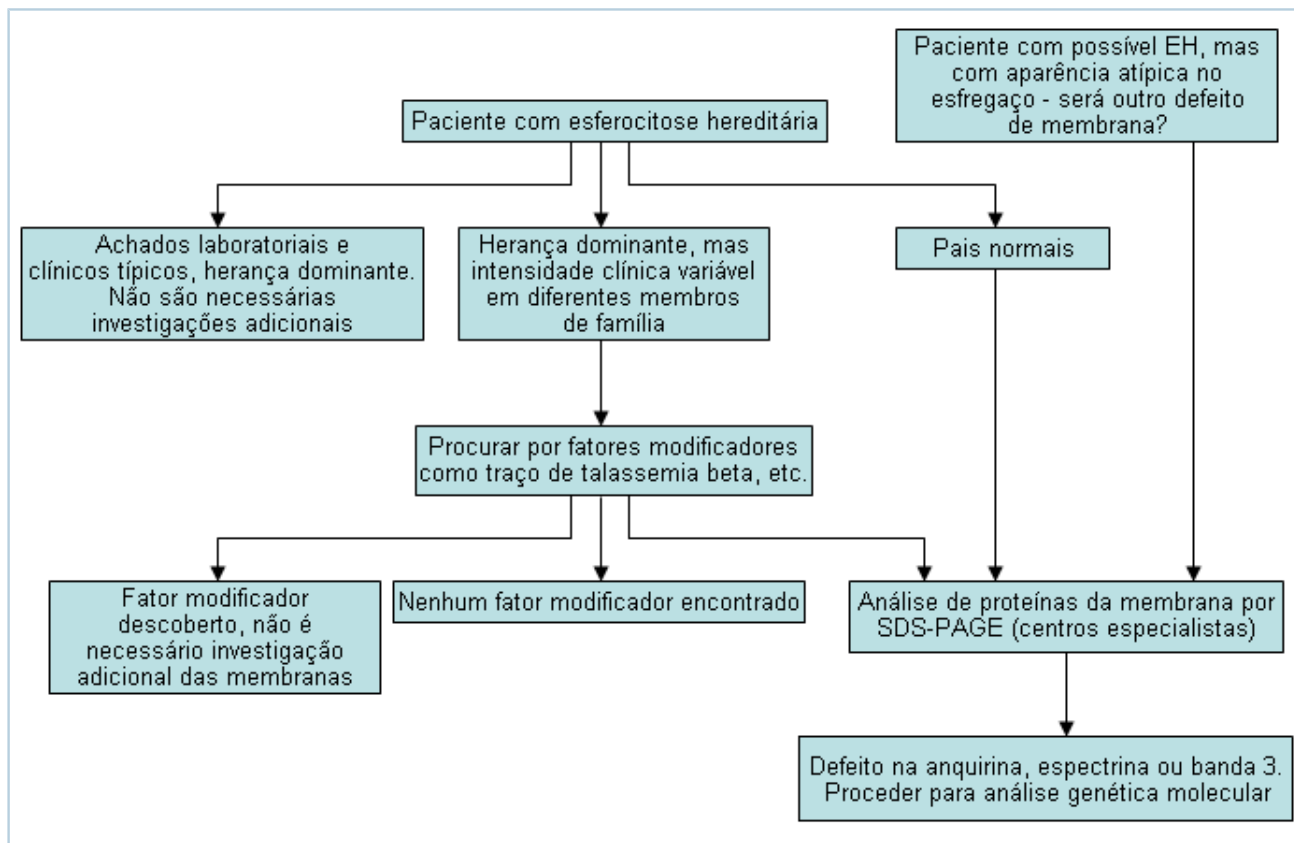
## Abordagem passo a passo do diagnóstico

Tipicamente, a esferocitose hereditária (EH) pode ser diagnosticada com facilidade em qualquer idade. Ela é mais comumente diagnosticada como uma doença leve em crianças, na qual pode haver icterícia (gravidade variável com o tempo) e esplenomegalia. Exames laboratoriais de rotina geralmente confirmam o diagnóstico pela detecção de:

- Aumento da renovação de células eritrocitárias (reticulocitose) ± anemia
- Esferócitos típicos no esfregaço sanguíneo
- Ausência de uma causa imune associada (teste de antiglobulina direto negativo [TAD]).

Exames laboratoriais confirmatórios podem ser necessários em pessoas com características atípicas.[14] Testes especializados adicionais são raramente necessários. Quando se suspeita de um diagnóstico de EH,

os pacientes devem ser encaminhados a um hematologista para diagnóstico definitivo e acompanhamento de rotina.



*Algoritmo de diagnóstico para esferocitose hereditária (EH)*

*Criado pelo BMJ Evidence Centre com informações do autor*

## História

A EH é a causa mais comum de hemólise em descendentes de brancos do norte da Europa. A EH pode estar presente na maioria dos grupos raciais, mas é menos comum em negros.[15] A maioria das pessoas com EH apresentarão história familiar de anemia, icterícia, esplenectomia ou EH conhecida.

A descoberta pode ocorrer em qualquer idade. Indivíduos afetados mais gravemente tendem a apresentar a doença mais precocemente. A gravidade clínica varia de ausência de sintomas a fadiga decorrente de anemia grave e icterícia. Frequentemente, quando não há sintomas, a doença é detectada como um achado incidental quando um exame de sangue é realizado por outro motivo.

Crianças e adultos podem ser assintomáticos até que contraiam infecção pelo parvovírus B19 resultando em uma crise aplástica.[16] Esse vírus ataca diretamente os precursores eritroides na medula óssea resultando em aplasia eritrocitária por cerca de 10 dias. Pacientes com uma meia-vida eritrocitária reduzida, como ocorre na EH (e em outras doenças hemolíticas), têm uma anemia rapidamente progressiva durante esse período de eritropoiese ausente, e tipicamente apresentam início agudo de palidez, letargia e febre acentuadas. O valor da hemoglobina (Hb) é geralmente entre 3 e 6 g/dL. A contagem de reticulócitos é <1%. Durante a fase de recuperação, a contagem de reticulócitos aumenta, e como consequência da recuperação de uma crise aplástica, geralmente desenvolve-se uma imunidade permanente. Esta infecção pode revelar uma EH não diagnosticada até o momento em uma família.

Os sinais e sintomas podem variar ao longo do tempo. Crises hiper-hemolíticas são mais comuns, mas menos graves que os episódios aplásticos, e são caracterizadas pela aceleração do processo hemolítico normal que resulta em exacerbação dos sintomas. Esses episódios geralmente acompanham infecções virais inespecíficas, nas quais o sistema reticuloendotelial sofre hiperplasia com um aumento adicional do baço. Os episódios podem ser recorrentes.

Faixa etária	Apresentação	Probabilidade de gravidade clínica da EH
Período neonatal	Hidropisia fetal (rara) Anemia neonatal (rara) Icterícia neonatal	Grave Grave Não necessariamente relacionado à gravidade
Primeira infância	Anemia hemolítica grave	Grave
Infância	Icterícia, anemia Infecção por parvovírus Achado incidental na contagem sanguínea	Moderada Leve ou moderada Leve
Fase adulta	Infecção por parvovírus Achado incidental na contagem sanguínea Hematopoiese extramedular Anemia revelada pela gravidez	Leve

*Apresentação da esferocitose hereditária (EH) por idade  
Criado pelo BMJ Evidence Centre com informações do autor*

## Exame físico

Muitos indivíduos com EH apresentam uma icterícia leve. É uma característica comum quando a EH se apresenta no período neonatal, em que a gravidade da icterícia não está necessariamente relacionada a uma gravidade futura da EH. Em alguns casos, a icterícia é grave o suficiente para justificar uma exsanguineotransfusão.[5] Muito raramente, a EH pode apresentar hidropisia fetal ou fetos natimortos devido à anemia grave (por exemplo, quando um lactente herda defeitos nas proteínas de membrana de ambos os pais).[9] [10] [11]

O diagnóstico de EH deve ser considerado em qualquer indivíduo com esplenomegalia inexplicável ou inesperada em qualquer idade. A esplenomegalia (aumento leve a moderado) é muito comum em todos os níveis de gravidade de EH, mas não é específica desse distúrbio.[5] Ela é causada pelo aprisionamento e destruição dos eritrócitos anormais e inflexíveis no baço. A esplenomegalia normalmente não apresenta quaisquer sintomas ou consequências clínicas. No entanto, durante crises hiper-hemolíticas, o baço raramente pode estar aguda e significativamente aumentado, e causar dor abdominal no quadrante superior esquerdo e sintomas de saciedade precoce. O baço geralmente regride para o tamanho normal entre episódios.

Indivíduos com EH podem ou não apresentar sinais de anemia. Dependendo da gravidade da doença, os sinais de anemia serão variáveis: de nenhum sinal óbvio a palidez intensa.

[Fig-5]

## Exames iniciais

Muitos casos podem ser detectados incidentalmente quando um hemograma completo é realizado por outro motivo. O diagnóstico também deve ser considerado em qualquer paciente com icterícia ou esplenomegalia, ou história familiar de EH em um parente de primeiro grau.[17]

O diagnóstico deve ser considerado na presença de um resultado de Hb baixo e inesperado em qualquer idade. Em muitos casos, o diagnóstico é feito por contagem e esfregaço sanguíneos. O paciente apresenta uma Hb normal ou reduzida e uma morfologia eritrocitária anormal com esferócitos no esfregaço, e com reticulócitos aumentados. O esfregaço sanguíneo pode revelar eritrócitos pinçados (em forma de cogumelo) em associação com esferócitos, que são decorrentes de mutações das proteínas banda 3. A anemia pode estar ausente na EH quando a capacidade de produção da medula aumenta o suficiente para manter a hemoglobina (Hb) normal, mas haverá um aumento nos reticulócitos (conhecido como hemólise compensada).

Uma análise cuidadosa da morfologia dos eritrócitos do esfregaço sanguíneo é muito importante para não deixar de considerar distúrbios alternativos menos comuns.<sup>[15]</sup> Os parâmetros dos eritrócitos também podem ser consistentes com o diagnóstico, tipicamente um volume corpuscular médio (VCM) normal ou reduzido e frequentemente uma concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) elevada. A presença de esferócitos não está limitada à EH, e outros diagnósticos devem ser excluídos através de história, contexto clínico e investigações adequadas.<sup>[15]</sup> O esfregaço sanguíneo neonatal pode ser difícil de interpretar. Uma análise cuidadosa do esfregaço sanguíneo é necessária com acompanhamento se o diagnóstico não estiver claro. Apresentações típicas de esferócitos no esfregaço sanguíneo são mais fáceis de observar após alguns meses.

O diagnóstico alternativo mais importante para os esferócitos é a anemia hemolítica autoimune (AHAI). Na AHA, anticorpos anormais cobrem os eritrócitos e podem ser detectados pelo TAD, que é negativo na EH. Na primeira infância, a hemólise causada por anticorpos imunoglobulina G (IgG) maternos irregulares também deve ser excluída como uma possível causa.

É importante diferenciar a EH de outros distúrbios hereditários da membrana eritrocitária. Muitos desses distúrbios são óbvios em apresentações do esfregaço sanguíneo (por exemplo, eliptocitose), mas quando as apresentações eritrocitárias são atípicas, outros diagnósticos devem ser considerados. Isso é particularmente importante para descartar estomatocitose hereditária com defeitos de transporte da membrana, pois a esplenectomia possui um alto risco de tromboembolismo venoso pós-operatório. Exames de bilirrubina sérica e aminotransferases hepáticas são realizados se houver suspeita clínica de icterícia. Casos de anemia diseritropoética congênita também foram diagnosticados erroneamente como EH.

[Fig-6]

[Fig-1]

## Exames confirmatórios a serem considerados

O caso típico de EH não requer nenhum exame confirmatório. A confirmação por meio do teste de ligação da eosina-5-maleimida (EMA) é recomendada quando as características não são típicas (por exemplo, a morfologia no esfregaço sanguíneo não é muito típica ou não há história familiar).<sup>[14]</sup> O teste de ligação EMA baseia-se na intensidade de fluorescência analisada por citometria de fluxo.<sup>[18] [19] [20]</sup> O EMA liga-se à proteína banda 3, que está rompida na EH, resultando em uma fluorescência diminuída em comparação à normal. Foi reportada uma sensibilidade de 92.7% para EH e uma especificidade de 99.1%.<sup>[18]</sup> mas pode estar anormal em outros distúrbios eritrocitários (particularmente na anemia diseritropoética congênita tipo II).

Outro teste confirmatório é o teste de lise pelo glicerol acidificado.<sup>[14]</sup> Ele utiliza 20 microlitros de sangue total e mede o tempo necessário para que a absorbância caia para metade do valor original usando uma suspensão eritrocitária antes e depois da adição de glicerol. Esse teste revelou uma

sensibilidade de 98.3% para EH e uma especificidade de 91.1%,<sup>[21]</sup> mas também é positivo para anemia hemolítica autoimune (AHAI), gravidez, mielodisplasia e algumas outras condições. Ele também não está amplamente disponível.

É tradicional realizar o teste de fragilidade osmótica (FO) como um teste confirmatório para EH. Esse teste mede a sensibilidade aumentada dos esféricitos com relação à lise em um gradiente de concentrações de cloreto de sódio comparada aos eritrócitos normais. Embora a sensibilidade seja melhorada pela incubação do sangue a 37 °C (98.6 °F) por 24 horas, esse teste não é específico, revelando uma FO aumentada em qualquer condição onde os esféricitos estejam presentes (como AHAI).<sup>[14]</sup> Ele é demorado e pode fornecer resultados falso-negativos em bebês e casos leves.<sup>[5]</sup> Cerca de 20% dos casos de EH leve não são detectados por este teste, então ele não é mais recomendado.<sup>[22]</sup>

## Exames adicionais em casos difíceis

O caso típico de EH não requer exames adicionais. Exames adicionais são indicados:

- Quando o fenótipo clínico é mais grave que o esperado pelas aparências eritrocitárias
- Quando as anormalidades eritrocitárias são mais graves que as observadas em um dos pais afetados
- Quando a esplenectomia é considerada e a morfologia é atípica.

É importante descartar formas raras de distúrbios eritrocitários onde a esplenectomia é contraindicada.<sup>[5]</sup> A esplenectomia tem pouco valor na anemia diseritropoética congênita tipo II, que pode ser confundida com EH. A análise proteica quantitativa por eletroforese em gel de poliacrilamida contendo dodecil sulfato de sódio (SDS-PAGE) pode ser realizada nesses casos atípicos (mas não está amplamente disponível). A SDS-PAGE analisa o conteúdo da membrana eritrocitária e estabelece qual proteína de membrana é deficiente por meio da demonstração de bandas de espectrina, anquirina, banda 3 e proteína 4.2 (as proteínas de membrana que podem ser afetadas na EH).<sup>[14]</sup> Uma pesquisa com 300 pacientes com EH na Itália revelou que as deficiências de banda 3 e espectrina eram as anormalidades proteicas mais comuns.<sup>[3]</sup>

## Análise genética

Embora mutações tenham sido descritas em 5 proteínas citoesqueléticas (alfa e beta-espectrina, anquirina, banda 3 e proteína 4.2),<sup>[4]</sup> historicamente a análise genética é uma investigação de pesquisa que geralmente não está disponível ou não é necessária.<sup>[15] [23]</sup> No entanto, a análise genética está ficando mais fácil com o desenvolvimento do sequenciamento genético de última geração. Muitos casos de EH dominante são causados por mutações em genes da anquirina, banda 3 ou beta-espectrina. Mutações nesses genes podem causar um defeito secundário em outras proteínas esqueléticas. Mutações no gene da proteína 4.2 são mais comuns no Japão. A EH não dominante pode ocorrer como resultado da herança de uma mutação patogênica de um dos pais e de um alelo pouco expressivo silencioso do outro, ou de mutações de novo.

## Fatores de risco

### Fortes

## história familiar de esplenectomia, anemia, icterícia ou esferocitose hereditária (EH)

- Cerca de 75% dos casos de EH são hereditários dominantes. Assim, pode haver uma história de anemia, icterícia, EH ou esplenectomia em um dos pais (que pode não saber o motivo para a cirurgia).[5]
- A EH não dominante pode ocorrer como resultado da herança de uma mutação patogênica de um dos pais e de um alelo pouco expressivo silencioso do outro, ou de mutações de novo.

## ascendência branca

- A EH pode estar presente em todas as populações, mas é mais comum em descendentes de pessoas do norte da Europa. A prevalência nesse grupo é de 1 em 5000.[5]
- A EH é rara em negros.

# Anamnese e exame físico

## Principais fatores de diagnóstico

### presença de fatores de risco (comum)

- Fatores de risco fortes incluem história familiar de anemia, icterícia, esplenectomia ou esferocitose hereditária (EH) conhecida, assim como a ascendência do norte da Europa.

### palidez (comum)

- Sinal inespecífico (com ou sem sintomas). Pode indicar a presença de anemia.
- Requer exame de contagem e esfregaço sanguíneos que podem revelar o diagnóstico.
- Anemia não é necessária para o diagnóstico.
- Início agudo de palidez, letargia e febre podem ocorrer após infecção por parvovírus B19.

### icterícia (comum)

- Devido aos níveis elevados de bilirrubina não conjugada. Pode ou não estar presente. Sua presença é mais provável em EH grave, e varia com o tempo.
- Sinal inespecífico, mas deve desencadear uma análise do hemograma completo e do esfregaço sanguíneo. Pode ser exacerbada por condições complicadoras, como a síndrome de Gilbert.[24]  
[Fig-5]

### esplenomegalia (comum)

- O baço é quase sempre palpável na EH. Ele pode estar moderadamente aumentado, mas raramente muito grande.
- A esplenomegalia pode ser a única característica clínica na presença de uma hemoglobina (Hb) normal e na ausência de hiperbilirrubinemia, mas o esfregaço sanguíneo geralmente é diagnóstico.
- A esplenomegalia normalmente não causa quaisquer sintomas ou consequências clínicas. No entanto, durante crises hiper-hemolíticas, o baço raramente pode estar agudo e significativamente aumentado, e causar dor abdominal no quadrante superior esquerdo e sintomas de saciedade precoce. O baço geralmente regride para o tamanho normal entre episódios.

## Outros fatores de diagnóstico

### fadiga (comum)

- Pode indicar a presença de anemia.
- No entanto, anemia não é necessária para o diagnóstico.
- Início agudo de palidez, letargia e febre podem ocorrer após infecção por parvovírus B19.

### hidropisia fetal ou feto natimorto (incomum)

- Apresentação muito rara de EH, devido à anemia grave (por exemplo, quando um lactente herda defeitos nas proteínas de membrana de ambos os pais).[\[9\]](#) [\[10\]](#) [\[11\]](#)

## Exames diagnóstico

### Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
<b>Hemograma completo</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Devem ser solicitadas em qualquer paciente com icterícia, esplenomegalia ou uma história familiar de esferocitose hereditária (EH).</li> <li>• O resultado pode ser variável dependendo da gravidade da EH. Casos leves podem passar despercebidos sem um exame cuidadoso do esfregaço.</li> <li>• A anemia pode estar ausente na EH quando a capacidade de produção da medula aumenta o suficiente para manter a hemoglobina (Hb) normal, mas haverá um aumento nos reticulócitos (conhecido como hemólise compensada).</li> </ul>	<b>Hb: reduzida ou pode estar normal; concentração média de hemoglobina corpuscular (CHCM): pode estar elevada; volume corpuscular médio (VCM): normal ou reduzido; contagens plaquetária e leucocitária: geralmente normais (com infecção viral concomitante podem estar reduzidas)</b>
<b>contagem de reticulócitos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A menos que o paciente esteja apresentando uma supressão febril da eritropoiese, a contagem de reticulócitos estará quase sempre elevada, mesmo se o paciente não estiver anêmico.</li> </ul>	<b>elevado</b>
<b>esfregaço sanguíneo</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A presença de esferócitos não está limitada à EH. Outros diagnósticos devem ser excluídos através de história, contexto clínico e investigações adequadas.<a href="#">[15]</a> <a href="#">[Fig-6]</a> <a href="#">[Fig-1]</a></li> <li>• Eritrócitos pinçados (em forma de cogumelo) em associação com esferócitos são decorrentes de mutações das proteínas banda 3. <a href="#">[Fig-6]</a></li> </ul>	<b>esferócitos presentes; pode revelar eritrócitos pinçados</b>
<b>bilirrubina sérica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Há diversas causas de icterícia em neonatos; portanto, outras causas devem ser excluídas.</li> </ul>	<b>bilirrubina não conjugada elevada</b>
<b>aminotransferases séricas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Realizadas na presença de icterícia.</li> <li>• Geralmente normais na EH, mas podem estar alteradas na presença de uma infecção viral concomitante.</li> </ul>	<b>geralmente normais</b>



Exame	Resultado
<b>teste de antiglobulina direto (TAD)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geralmente realizado pelo setor de transfusões sanguíneas do laboratório.</li> <li>• Um reagente antiglobulina é adicionado a uma suspensão de eritrócitos que aglutinam se anticorpos estiverem presentes nesses eritrócitos. Um teste negativo torna a hemólise autoimune muito improvável.</li> </ul>	<b>negativo</b>

### Exames a serem considerados

Exame	Resultado
<b>teste de ligação eosina-5-maleimida</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geralmente não é necessário se as características típicas estiverem presentes no esfregaço sanguíneo e houver história familiar. Recomendado quando as características não são típicas (por exemplo, a morfologia no esfregaço sanguíneo não é muito típica ou não há história familiar).<sup>[14]</sup></li> <li>• Disponível apenas em alguns laboratórios. A fluorescência ocorre quando o reagente se liga à proteína banda 3 na membrana e é detectado pela citometria de fluxo. A intensidade é reduzida na EH.<sup>[25]</sup></li> </ul>	<b>intensidade da fluorescência reduzida com defeito da proteína banda 3</b>
<b>teste de lise pelo glicerol acidificado</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Outro teste confirmatório, raramente necessário e não amplamente disponível. Pode ser utilizado quando as características não são típicas (por exemplo, a morfologia no esfregaço sanguíneo não é muito típica ou não há história familiar).<sup>[14]</sup></li> <li>• Utiliza 20 microlitros de sangue total e mede o tempo necessário para que a absorbância caia para metade do valor original usando uma suspensão eritrocitária antes e depois da adição de glicerol. Esse teste revelou uma sensibilidade de 98.3% para EH e uma especificidade de 91.1%.<sup>[21]</sup> mas também é positivo para anemia hemolítica autoimune, gravidez, mielodisplasia e algumas outras condições.</li> </ul>	<b>geralmente negativo</b>
<b>eletroforese em gel de poliacrilamida contendo dodecil sulfato de sódio</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• É útil em casos difíceis com morfologia atípica e história familiar não clara.<sup>[14]</sup></li> <li>• Importante em casos de dúvida antes da esplenectomia.<sup>[15]</sup></li> </ul>	<b>determina a anormalidade da membrana proteica</b>
<b>teste de fragilidade osmótica (FO)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• É um teste tradicional, mas é trabalhoso e demorado, e acrescenta pouco às aparências do esfregaço sanguíneo. Deixou de ser recomendado.</li> <li>• É mais sensível e pode ser útil após 24 horas de incubação a 98.6 °F (37 °C) em associação com outro exame confirmatório.<sup>[14]</sup></li> <li>• Inespecíficos. Pode ser normal. Cerca de 20% dos casos de EH leve não são detectados por esse teste.<sup>[22] [25]</sup></li> </ul>	<b>FO normal ou elevada</b>

## Novos exames

Exame	Resultado
<b>análise genética</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pode ser realizada em contextos de pesquisa para determinar qual proteína é atingida primariamente em famílias atípicas com morfologias incomuns. Está ficando mais fácil com o desenvolvimento do sequenciamento genético de última geração.</li> </ul>	<b>anormalidade genética detectada</b>

## Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Anemia não hemolítica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sem características clínicas diferentes específicas, mas icterícia e esplenomegalia indicam hemólise em vez de outras causas de anemia.</li> <li>Há maior probabilidade de haver história familiar de EH em pacientes com EH.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O hemograma completo e as aparências do esfregaço sanguíneo são típicos para cada tipo de anemia e não apresentam tipicamente a mesma aparência que a EH (ou seja, Hb normal ou reduzida, e reticulócitos e esferócitos elevados no esfregaço sanguíneo).</li> <li>Anemia ferropriva (a causa mais comum de anemia): hemograma completo e o esfregaço sanguíneo revelam anemia hipocrômica (aumento da palidez central) microcítica (baixo volume corpuscular médio [VCM]); se pesquisada, a ferritina sérica estará baixa.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Outras causas de anemias hemolíticas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pode não haver características clínicas diferenciais específicas.</li> <li>• Há maior probabilidade de haver história familiar de EH em pacientes com EH.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemograma completo e esfregaço sanguíneo ajudam a confirmar o diagnóstico.</li> <li>• Esferócitos podem não estar presentes no esfregaço sanguíneo. Esquistócitos são indicativos de um processo microangiopático (por exemplo, coagulação intravascular disseminada, púrpura trombocitopênica trombótica e síndrome hemolítico-urêmica) ou traumático (por exemplo, valva cardíaca protética mecânica e hemólise por impacto). Eriptócitos podem indicar eliptocitose. Células vesiculares ou células "mordidas" indicam a presença de dano oxidativo na célula. Acantócitos podem ocorrer na doença hepática. Inclusões de eritrócitos podem ocorrer em infecções (por exemplo, malária, babesiose, e infecções por Bartonella).</li> <li>• O teste de antiglobulina direta (TAD) geralmente é positivo na anemia hemolítica autoimune. Um teste TAD negativo torna a hemólise autoimune muito improvável.</li> <li>• A eletroforese de Hb detecta hemoglobinopatia.</li> <li>• A deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase é diagnosticada por um teste do ponto fluorescente, seguido pelo ensaio definitivo da atividade de glicose-6-fosfato desidrogenase por espectrofotometria.</li> <li>• Citometria de fluxo para os testes CD55/CD59 para hemoglobinúria paroxística noturna.</li> <li>• A função renal está anormal na síndrome hemolítico-urêmica ou na púrpura trombocitopênica trombótica.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Outras causas de esferocitose</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Há maior probabilidade de haver história familiar de EH em pacientes com EH.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Esfregaço sanguíneo pode revelar uma morfologia atípica para EH. Uma investigação adicional por um especialista pode ser necessária em casos atípicos (por exemplo, análise proteica quantitativa por eletroforese em gel de poliacrilamida contendo dodecil sulfato de sódio).<sup>[15]</sup></li> <li>O teste de ligação eosina-5-maleimida pode estar anormal em outros distúrbios eritrocitários, particularmente na anemia diseritropoética congênita tipo II.</li> <li>Triagem maternal e um TAD positivo em uma criança detectam anticorpos maternos irregulares como causa para a esferocitose neonatal.</li> </ul>
<b>Outros distúrbios da membrana eritrocitária</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pode não haver características clínicas diferenciais específicas.</li> <li>Há maior probabilidade de haver história familiar de EH em pacientes com EH.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>É importante um exame cuidadoso da morfologia dos eritrócitos do esfregaço sanguíneo. Uma investigação adicional por um especialista pode ser necessária para casos atípicos.<sup>[15]</sup></li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Outras causas de icterícia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pode não haver características clínicas diferenciais específicas.</li> <li>• Há maior probabilidade de haver história familiar de EH em pacientes com EH.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Testes da função hepática anormais (diversos padrões diferentes de anomalia específicas de enzima hepáticas dependendo da condição) são indicadores de disfunção hepática. Os testes da função hepática geralmente estarão normais na EH com exceção da bilirrubina não conjugada.</li> <li>• O rastreamento para hepatite infecciosa será positivo se esta for a causa da icterícia, mas negativo na EH. No entanto, a EH pode ser descoberta durante a exacerbação decorrente de infecções concomitantes (por exemplo, mononucleose infecciosa) que podem estar associadas com testes da função hepática alterados.</li> <li>• Esfregaços sanguíneos neonatais podem ser difíceis de interpretar e a fragilidade osmótica pode estar normal, mesmo na EH. Um novo esfregaço sanguíneo após um período de tempo pode ser necessário antes de se realizar um diagnóstico definitivo. As aparências de esferócitos típicas no esfregaço sanguíneo na EH são mais fáceis de se observar após alguns meses.</li> </ul>

## Critérios de diagnóstico

O diagnóstico de esferocitose hereditária (EH) é realizado quando há:

- Aumento da renovação de células eritrocitárias (reticulocitose) com ou sem anemia
- Esferócitos típicos no esfregaço sanguíneo
- Ausência de uma causa imune associada (teste de antiglobulina direto negativo [TAD]).

## Diagnóstico de acordo com a gravidade<sup>[1]</sup>

A EH pode ser clinicamente classificada de acordo com a gravidade da anemia e dos sintomas. A avaliação da gravidade da EH deve ser realizada quando o paciente estiver bem.

## Traço

- Hemoglobina: normal
- Reticulócitos: <3%
- Bilirrubina: <17 micromoles/L (<1 mg/dL)
- Esplenectomia: não é necessária.

## Leve

- Hemoglobina: 11 a 15 g/dL (110-150 g/L)
- Reticulócitos: 3% a 6%
- Bilirrubina: 17 a 34 micromoles/L (1-2 mg/dL)
- Esplenectomia: geralmente não é necessária.

## Moderado

- Hemoglobina: 8 a 12 g/dL (80-120 g/L)
- Reticulócitos: >6%
- Bilirrubina: >34 micromoles/L (>2 mg/dL)
- Esplenectomia: pode ser necessária antes da puberdade.

## Grave

- Hemoglobina: <6 a 8 g/dL (<60-80 g/L)
- Reticulócitos: >10%
- Bilirrubina: >51 micromoles/L (>3 mg/dL)
- Esplenectomia: necessária, protelada até >6 anos de idade se possível.

## Abordagem passo a passo do tratamento

O tratamento da esferocitose hereditária (EH) geralmente depende da gravidade da hemólise e do grau de anemia, mas é de suporte para a maioria dos pacientes.<sup>[5]</sup> Transfusões de sangue podem ser indicadas durante a primeira infância e períodos de hemólise aumentada ou crise aplástica. Não há um valor de corte da hemoglobina para estabelecer quando a transfusão de sangue é indicada, mas a decisão deve ser baseada no declínio dos valores basais da hemoglobina e nos sintomas de anemia. Pacientes devem ser encaminhados a um hematologista quando houver suspeita de EH para um diagnóstico definitivo, acompanhamento de rotina e tratamento.

### Critérios de gravidade

A EH pode ser clinicamente classificada de acordo com a gravidade da anemia e dos sintomas, e tratada adequadamente.<sup>[1]</sup>

#### Traço

- Hemoglobina: normal
- Reticulócitos: <3%
- Bilirrubina: <17 micromoles/L (<1 mg/dL)
- Esplenectomia: não é necessária.

#### Leve

- Hemoglobina: 110 a 150 g/L (11-15 g/dL)
- Reticulócitos: 3% a 6%
- Bilirrubina: 17 a 34 micromoles/L (1-2 mg/dL)
- Esplenectomia: geralmente não é necessária.

#### Moderado

- Hemoglobina: 80 a 120 g/dL (8-12 g/dL)
- Reticulócitos: >6%
- Bilirrubina: >34 micromoles/L (>2 mg/dL)
- Esplenectomia: pode ser necessária antes da puberdade.

#### Grave

- Hemoglobina: <60 a 80 g/dL (<6-8 g/dL)
- Reticulócitos: >10%
- Bilirrubina: >51 micromoles/L (>3 mg/dL)
- Esplenectomia: necessária, protelada até >6 anos de idade se possível.

A avaliação da gravidade da EH deve ser realizada quando o paciente estiver bem. Os sinais e sintomas podem variar durante a evolução da doença. Por exemplo, após infecção aguda por parvovírus B19, pacientes podem desenvolver crise aplástica.<sup>[16]</sup> O vírus ataca diretamente os precursores eritroides na medula óssea resultando em aplasia eritrocitária por cerca de 10 dias. O valor da hemoglobina é geralmente entre 30 e 60 g/L (3-6 g/dL). A contagem de reticulócitos é <1%. Durante a fase de recuperação, a contagem de reticulócitos aumenta, e como consequência da recuperação de uma crise aplástica, geralmente desenvolve-se uma imunidade permanente. Esta infecção pode revelar uma EH não diagnosticada até o momento em uma família.



Bem mais comuns, mas menos graves que os episódios aplásticos, são as crises hiper-hemolíticas, que causam um episódio de aceleração do processo hemolítico normal. Os episódios geralmente acompanham infecções virais inespecíficas, nas quais o sistema reticuloendotelial sofre hiperplasia com um aumento adicional do baço. Em contraste à crise aplástica, a hemoglobina (Hb) está geralmente no intervalo de 50 a 80 g/L (5-8 g/dL) (ou até mais alta durante episódios mais leves), a contagem de reticulócitos está elevada, e o paciente apresenta-se mais icterico que o normal. Pode haver uma esplenomegalia aguda e significativa com dor abdominal no quadrante superior esquerdo e sintomas de saciedade precoce. O baço geralmente regride para o tamanho normal entre episódios.

### Período neonatal (<28 dias de idade)

Quando a EH é diagnosticada no período neonatal é provável que seja mais grave, com até 76% dos neonatos atingidos necessitando de uma ou mais transfusões durante os primeiros 6 a 12 meses de vida, apesar de frequentemente apresentarem valores de Hb normais logo após o nascimento.<sup>[27]</sup> Neonatos frequentemente não são capazes de manter uma Hb apropriada durante os primeiros meses de vida. Isso ocorre devido à hemólise contínua e a uma incapacidade de criar uma resposta reticulocitária apropriada durante o nadir fisiológico da Hb (que ocorre às 8-12 semanas de vida). Transfusões de eritrócitos podem ser necessárias durante esse período para manter uma Hb de 70 a 80 g/L (7-8 g/dL). Isso pode ser necessário até que a contagem de reticulócitos melhore e a criança consiga manter uma concentração de Hb apropriada sem transfusão. A necessidade de transfusão no início da vida não parece prever a gravidade da doença ou a necessidade de transfusões regulares contínuas após o primeiro ano de vida.<sup>[27]</sup> Suplementação de ácido fólico também pode ser fornecida.

A icterícia neonatal ocorre em cerca de 50% dos pacientes com EH. A icterícia tipicamente ocorre nas primeiras 24 horas de vida e os níveis de bilirrubina podem alcançar níveis em que o tratamento com fototerapia e/ou exsanguineotransfusão é indicado. As diretrizes atuais para icterícia neonatal devem ser seguidas para se determinar uma terapia adequada.<sup>[28]</sup>

### Bebês (>28 dias de idade), crianças e adultos: esferocitose hereditária (EH) grave

Esplenectomia geralmente é considerada o tratamento de primeira escolha em pacientes com EH grave.<sup>[5] [29] [30] 1[B]Evidence</sup> Os pacientes devem ser tratados com transfusões para a anemia sintomática até que um momento seja considerado adequado para a realização da esplenectomia. Após o período neonatal, a maioria dos pacientes pode tolerar um valor de Hb tão baixo quanto 60 g/L (6 g/dL) sem a necessidade de transfusões regulares. Cuidados de suporte com transfusões eritrocitárias podem ser necessários, particularmente se infecção por parvovírus B19 causar crise aplástica, ou durante episódios de crises hiper-hemolíticas. Procura-se evitar a esplenectomia cirúrgica até os 6 anos de idade para reduzir o risco de sepse pós-esplenectomia. No entanto, pacientes com anemia muito grave que necessitam de transfusões regulares podem ser candidatos à esplenectomia com uma idade mais jovem (geralmente não antes dos 2 anos de idade). Em associação com outras terapias, os pacientes com hemólise significativa (por exemplo, uma contagem de reticulócitos >5%) podem beneficiar da suplementação com ácido fólico para prevenir a anemia megaloblástica. Não há estudos que estabeleçam as boas práticas.

#### Tratamento pré-esplenectomia

- A sepse pós-esplenectomia continua sendo um risco significativo apesar das precauções adequadas.<sup>[29]</sup> Sepse generalizada decorrente de *Streptococcus pneumoniae* foi reconhecida

há décadas, tendo seu pico em crianças pequenas nos primeiros anos após a esplenectomia.[35] [36] [37] [38] Isso diminuiu o entusiasmo para a realização de esplenectomias, que antes eram recomendadas para EH de todas as gravidades. O risco de sepse persiste por toda a vida. Vacinação pré-esplenectomia e antibióticos pós-esplenectomia reduzem o risco (0.05-0.30 a cada 100 pessoas-anos de acompanhamento), mas não está claro se eliminam o risco.[39] [40]

- É recomendado que, antes da realização da esplenectomia, os pacientes recebam vacinas contra *S pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b e *Neisseria meningitidis*. [39] [41] [CDC: vaccine recommendations of the ACIP] A vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente é recomendada atualmente para todas as crianças com asplenia funcional ou anatômica aos 24 meses de idade ou mais, e a segunda dose é administrada de 3 a 5 anos depois. A vacina pneumocócica conjugada 13-valente é imunogênica em bebês e deve ser administrada de acordo com os protocolos de vacinação recomendados e pré-operatoriamente se não tiver sido administrada antes. Deve-se confirmar que o paciente também tenha recebido a série de vacinação completa da vacina conjugada para *H influenzae* tipo b. As recomendações atuais também incluem vacinação de crianças com asplenia funcional ou anatômica com a vacina meningocócica polissacarídica tetravalente ou conjugada e vacina do sorogrupo meningocócico B, dependendo da idade. Para esplenectomia eletiva, essas vacinações devem ser administradas pelo menos 2 semanas antes da cirurgia, se possível. No entanto, elas também são eficazes quando administradas após a esplenectomia. As vacinas pneumocócicas conjugadas e polissacarídicas devem ser administradas com um intervalo de pelo menos 2 meses. Um estudo revelou má captação das vacinas recomendadas em pacientes esplenectomizados.[42]

#### Procedimento cirúrgico

- A esplenectomia é melhor quando realizada por laparoscopia, uma vez que esta está associada a menos dor e a uma melhora mais rápida que a laparotomia, mas isso dependerá dos especialistas e equipamentos locais. Uma alternativa à esplenectomia completa é a remoção de parte do baço com a intenção de deixar uma parte suficiente para preservar a função imunológica.[43] Isso apresenta algumas limitações e, na ausência de estudos comparativos convincentes, continua sendo um procedimento investigativo.[44]

#### Tratamento de cálculos biliares

- Os cálculos biliares são comuns na EH e podem estar presentes na primeira década, aumentando com a idade para até 50% aos 50 anos de idade.[23] Uma ultrassonografia da vesícula biliar deve ser realizada antes da esplenectomia. Se houver cálculos sintomáticos na época da esplenectomia, a vesícula biliar também é removida no mesmo procedimento. Se houver cálculos detectados, mas nenhum sintoma de cálculos biliares, as opções são as seguintes:
  - Esplenectomia isoladamente
  - Remoção dos cálculos deixando a vesícula biliar (colecistostomia) e esplenectomia, baseando-se no fato de que o risco de formação de cálculos é removido com a esplenectomia
  - Colecistectomia (em associação com esplenectomia).

#### Pós-esplenectomia

- Penicilina profilática deve ser administrada duas vezes ao dia por pelo menos 3 anos após a esplenectomia, e alguns médicos defendem a profilaxia vitalícia com penicilina.[39] As diretrizes

variam de um país para o outro e não há dados claros para guiar a prática.[15] O risco de infecções generalizadas pós-esplenectomia varia, e deve-se oferecer profilaxia antibiótica vitalícia àqueles com maior risco. Por exemplo, pacientes com mais de 50 anos de idade, aqueles com resposta inadequada documentada à vacinação, história de doença pneumocócica invasiva prévia ou neoplasia hematológica subjacente, particularmente se houver imunossupressão contínua. Os pacientes devem carregar uma provisão de antibióticos adequados para uso emergencial. Se a penicilina não for usada (por exemplo, em regiões com cepas resistentes documentadas), um antibiótico alternativo para proteger contra infecção pneumocócica pode ser adequado. Amoxicilina tem sido recomendada, e pessoas alérgicas à penicilina podem trocá-la por eritromicina.[40]

- O ácido fólico não é necessário após a esplenectomia.

## Bebês (>28 dias de idade), crianças e adultos: EH leve a moderada

O tratamento da EH leve a moderada geralmente é de suporte, pelo menos durante a primeira infância. Transfusões eritrocitárias podem ser necessárias, particularmente se infecção pelo parvovírus B19 resulta em crise aplástica ou durante episódios de crises hiper-hemolíticas. O tratamento da EH em longo prazo em pacientes com hemólise e anemia leves a moderadas é mais complexo. Pacientes nesse grupo com probabilidade de beneficiarem de esplenectomia incluem os pacientes com anemia sintomática moderada; aqueles com crises hiper-hemolíticas recorrentes; e pacientes que necessitam de transfusões múltiplas.

Em outros pacientes com doença mais leve, os riscos e benefícios da esplenectomia devem ser cuidadosamente considerados individualmente.[29] A esplenectomia pode ser justificada na EH leve com problemas relacionados a uma qualidade de vida reduzida, como icterícia incômoda, fadiga, baixo crescimento ou baixo desempenho escolar. Os protocolos de vacinação pré-esplenectomia são os mesmos que os descritos para pacientes com EH grave. O tratamento de cálculos biliares em pacientes que serão submetidos à esplenectomia é o mesmo descrito para aqueles com a doença grave. Cálculos biliares não serão formados após uma esplenectomia bem-sucedida. Alguns autores recomendam um rastreamento regular, mas não há estudos que deem suporte a isso.[23] Há alguma evidência de que nem sempre é necessário remover o baço ao mesmo tempo em que se realiza cirurgia para cálculos biliares sintomáticos; cada caso deve ser avaliado isoladamente.[45]

A suplementação com ácido fólico é a mesma prescrita para EH grave antes da esplenectomia. Ela provavelmente é desnecessária na doença leve já que muitos alimentos são hoje suplementados com ácido fólico, e a deficiência é muito rara em países desenvolvidos. O ácido fólico não é necessário após a esplenectomia.

## Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. ( ver [Aviso legal](#) )

Agudo		( resumo )
neonatos (<28 dias de idade)		
.....	1a	cuidados de suporte ± transfusões de eritrócitos

Agudo		( resumo )
<div> <div></div> <div>com icterícia</div> </div>	adjunto	suplementação com ácido fólico
	adjunto	fototerapia ou exsanguineotransfusão
bebês (>28 dias de idade), crianças e adultos: esferocitose hereditária (EH) grave		
	1a	cuidados de suporte + transfusão de eritrócitos na anemia sintomática
	mais	suplementação com ácido fólico
	2a	esplenectomia com esquema de vacinação pré-operatório
	adjunto	colecistectomia ou colecistostomia
	mais	profilaxia antibiótica pneumocócica pós-esplenectomia
bebês (>28 dias de idade), crianças e adultos: esferocitose hereditária (EH) leve a moderada		
	1a	cuidados de suporte + transfusão de eritrócitos na anemia sintomática
	adjunto	suplementação com ácido fólico
	2a	esplenectomia com esquema de vacinação pré-operatório
	adjunto	colecistectomia ou colecistostomia
	mais	profilaxia antibiótica pneumocócica pós-esplenectomia

# Opções de tratamento

## Agudo

neonatos (<28 dias de idade)

### 1a cuidados de suporte ± transfusões de eritrócitos

» Quando a esferocitose hereditária (EH) é diagnosticada precocemente, até 76% dos neonatos afetados necessitam de uma ou mais transfusões durante os primeiros 6 a 12 meses de vida, apesar de frequentemente apresentarem valores de hemoglobina (Hb) normais logo após o nascimento.<sup>[27]</sup>

» A necessidade de transfusão no início da vida não parece prever a gravidade da doença ou a necessidade de transfusões regulares contínuas após o primeiro ano de vida.<sup>[27]</sup>

### adjunto suplementação com ácido fólico

#### Opções primárias

» **ácido fólico:** neonatos: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Em associação com outras terapias, os pacientes com hemólise significativa podem beneficiar da suplementação com ácido fólico.

### ■ com icterícia

### adjunto fototerapia ou exsanguineotransfusão

» A icterícia neonatal ocorre em cerca de 50% dos pacientes com EH. A icterícia tipicamente ocorre nas primeiras 24 horas de vida e os níveis de bilirrubina podem alcançar níveis em que o tratamento com fototerapia e/ou exsanguineotransfusão é indicado. As diretrizes atuais para icterícia neonatal devem ser seguidas para se determinar uma terapia adequada.<sup>[28]</sup>

bebês (>28 dias de idade), crianças e adultos: esferocitose hereditária (EH) grave

### 1a cuidados de suporte + transfusão de eritrócitos na anemia sintomática

» Esplenectomia geralmente é considerada o tratamento de primeira escolha em pacientes com EH grave.<sup>[5] [29] [30] 1[B]</sup> **Evidence** No entanto, os pacientes devem ser tratados com transfusões para a anemia sintomática até que um momento seja considerado adequado para a realização da esplenectomia. A transfusão

## Agudo

pode ser necessária durante uma infecção pelo parvovírus B19 que resulte em crise aplástica ou durante episódios de crises hiper-hemolíticas.

» Procura-se evitar a esplenectomia cirúrgica até os 6 anos de idade para reduzir o risco de sepse pós-esplenectomia. No entanto, pacientes com anemia muito grave que necessitam de transfusões regulares podem ser candidatos à esplenectomia com uma idade mais jovem (geralmente não antes dos 2 anos de idade).

» Após o período neonatal, a maioria dos pacientes pode tolerar um valor de Hb tão baixo quanto 60 g/L (6 g/dL) sem a necessidade de transfusões regulares.

### mais **suplementação com ácido fólico**

#### Opções primárias

» **ácido fólico:** 2-5 mg por via oral uma vez ao dia

» Os pacientes com hemólise significativa (por exemplo, uma contagem de reticulócitos maior que 5%) podem beneficiar da suplementação com ácido fólico para prevenir a anemia megaloblástica. Não há estudos que estabeleçam as boas práticas.

### 2a **esplenectomia com esquema de vacinação pré-operatório**

» A esplenectomia é considerada o tratamento de primeira escolha em pacientes com EH grave.[5] [29] 1[B]Evidence

» Procura-se evitar a esplenectomia cirúrgica até os 6 anos de idade para reduzir o risco de sepse pós-esplenectomia. Transfusões em casos de anemia sintomática podem ser necessárias até a esplenectomia, embora os pacientes com anemia muito grave possam submeter-se à esplenectomia com uma idade mais jovem (geralmente não antes dos 2 anos de idade).

» A esplenectomia parcial é uma opção em algumas crianças. Isto se dá porque ela preserva algumas funções imunes do baço ao mesmo tempo em que reduz a hemólise.[43]

» A vacinação pré-esplenectomia e os antibióticos pós-esplenectomia reduzem o risco de sepse pós-esplenectomia, mas não está claro se eles eliminam o risco.[39] [40] As vacinas contra *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b e *Neisseria meningitidis* são recomendadas.[39] [CDC: vaccine recommendations of the ACIP]

## Agudo

» As recomendações atuais também incluem vacinação de crianças com asplenia com a vacina meningocócica polissacarídica tetravalente ou conjugada e vacina do sorogrupo meningocócico B, dependendo da idade. Para esplenectomia eletiva, essas vacinações devem ser administradas pelo menos 2 semanas antes da cirurgia, se possível. No entanto, elas também são eficazes quando administradas após a esplenectomia.

» Normalmente, a vacina pneumocócica 13-valente é recomendada apenas em crianças, e a vacina pneumocócica 23-valente (polissacarídica) em crianças >2 anos de idade e adultos. No entanto, algumas instituições administram essas vacinas conjuntamente para cobrir os diversos sorotipos. Os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) recomendam que todas as crianças recebam a vacina 13-valente durante o cronograma de vacinação rotineiro na infância, com a vacina 23-valente incluída em idade >24 meses.

» O ácido fólico não é necessário após a esplenectomia.

» As vacinas devem ser administradas de acordo com o cronograma recomendado em vigor.

### adjunto **colecistectomia ou colecistostomia**

» Os cálculos biliares são comuns na EH e podem estar presentes na primeira década, aumentando com a idade para até 50% aos 50 anos de idade.<sup>[23]</sup> Uma ultrassonografia da vesícula biliar deve ser realizada antes da esplenectomia.

» Se houver cálculos sintomáticos à época da esplenectomia, a vesícula biliar também deverá ser removida no mesmo procedimento (colecistectomia).

» Se houver cálculos detectados, mas não houver sintomas de cálculos biliares, então as opções incluem esplenectomia apenas, remoção dos cálculos deixando a vesícula biliar (colecistostomia) e esplenectomia, ou colecistectomia e esplenectomia.

### mais **profilaxia antibiótica pneumocócica pós-esplenectomia**

#### Opções primárias

» **fenoximetilpenicilina:** crianças <5 anos de idade: 125 mg por via oral duas vezes ao dia;



## Agudo

crianças  $\geq 5$  anos e adultos: 250 mg por via oral duas vezes ao dia

### Opções secundárias

» **amoxicilina**: crianças: 20 mg/kg por via oral uma vez ao dia, máximo de 250 mg/dia; adultos: 250 mg por via oral uma vez ao dia

### OU

» **eritromicina base**: crianças: 7.5 mg/kg por via oral uma vez ao dia, máximo de 250 mg/dia; adultos: 250 mg por via oral uma vez ao dia

» A penicilina profilática deve ser administrada por pelo menos 3 anos após esplenectomia, e alguns médicos defendem a profilaxia vitalícia com penicilina.[39] As diretrizes variam e não há dados claros para guiar a prática.[15]

» O risco pós-esplenectomia de infecção generalizada varia e àqueles com risco maior ( $>50$  anos de idade, resposta inadequada documentada à vacinação, história de doença pneumocócica invasiva prévia ou neoplasia hematológica subjacente, particularmente se houver imunossupressão contínua) deve ser oferecida profilaxia antibiótica vitalícia. Os pacientes devem carregar uma provisão de antibióticos adequados para uso emergencial.

» Se a penicilina não for usada (por exemplo, em regiões com cepas resistentes documentadas), um antibiótico alternativo para proteger contra infecção pneumocócica pode ser adequado. Amoxicilina tem sido recomendada, e pessoas alérgicas à penicilina podem trocá-la por eritromicina.[40]

**bebês ( $>28$  dias de idade), crianças e adultos: esferocitose hereditária (EH) leve a moderada**

### 1a cuidados de suporte + transfusão de eritrócitos na anemia sintomática

» O tratamento da EH leve a moderada geralmente é de suporte, pelo menos durante a primeira infância. Pode ser necessária a transfusão de eritrócitos. A transfusão pode ser necessária durante uma infecção pelo parvovírus B19 que resulte em crise aplástica ou durante qualquer episódio de crises hiper-hemolíticas.

## Agudo

### adjunto

» O tratamento da EH em longo prazo em pacientes com hemólise e anemia leves a moderadas é mais complexo.

### suplementação com ácido fólico

#### Opções primárias

» **ácido fólico:** 2-5 mg por via oral uma vez ao dia

» Os pacientes com hemólise significativa (por exemplo, uma contagem de reticulócitos >5%) podem beneficiar da suplementação com ácido fólico para prevenir a anemia megaloblástica. Não há estudos que estabeleçam as boas práticas.

» Ela provavelmente é desnecessária na doença leve já que muitos alimentos são hoje suplementados com ácido fólico, e a deficiência é muito rara em países desenvolvidos.

### 2a

### esplenectomia com esquema de vacinação pré-operatório

» Os pacientes nesse grupo que provavelmente beneficiarão com a esplenectomia incluem os pacientes com anemia sintomática moderada; aqueles com crises hiper-hemolíticas recorrentes; e os pacientes que necessitam de transfusões múltiplas.

» Em outros pacientes com doença mais leve, os riscos e benefícios da esplenectomia devem ser cuidadosamente considerados individualmente.[29] A esplenectomia pode ser justificada na EH leve com problemas relacionados a uma qualidade de vida reduzida, como icterícia incômoda, fadiga, baixo crescimento ou baixo desempenho escolar.

» Os protocolos de vacinação pré-esplenectomia são os mesmos que os descritos para pacientes com EH grave.[39] [CDC: vaccine recommendations of the ACIP]

» Normalmente, a vacina pneumocócica 13-valente é recomendada apenas em crianças, e a vacina pneumocócica 23-valente (polissacarídica) em crianças >2 anos de idade e adultos. No entanto, algumas instituições administram essas vacinas conjuntamente para cobrir os diversos sorotipos. Os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) recomendam que todas as crianças recebam a vacina 13-valente durante o cronograma de vacinação rotineiro na infância, com a vacina 23-valente incluída em idade >24 meses.

## Agudo

» O ácido fólico não é necessário após a esplenectomia.

» As vacinas devem ser administradas de acordo com o cronograma recomendado em vigor.

### adjunto **colecistectomia ou colecistostomia**

» Os cálculos biliares são comuns na EH e podem estar presentes na primeira década, aumentando com a idade para até 50% aos 50 anos de idade.<sup>[23]</sup> Uma ultrassonografia da vesícula biliar deve ser realizada antes da esplenectomia. Se houver cálculos sintomáticos à época da esplenectomia, a vesícula biliar também deverá ser removida no mesmo procedimento (colecistectomia).

» Se houver cálculos detectados, mas não houver sintomas de cálculos biliares, então as opções incluem esplenectomia apenas, remoção dos cálculos deixando a vesícula biliar (colecistostomia) e esplenectomia, ou colecistectomia e esplenectomia.

» Cálculos biliares não serão formados após uma esplenectomia bem-sucedida. Há alguma evidência de que nem sempre é necessário remover o baço ao mesmo tempo em que se realiza cirurgia para cálculos biliares sintomáticos; cada caso deve ser avaliado isoladamente.<sup>[45]</sup>

### mais **profilaxia antibiótica pneumocócica pós-esplenectomia**

#### Opções primárias

» **fenoximetilpenicilina**: crianças <5 anos de idade: 125 mg por via oral duas vezes ao dia; crianças ≥5 anos e adultos: 250 mg por via oral duas vezes ao dia

#### Opções secundárias

» **amoxicilina**: crianças: 20 mg/kg por via oral uma vez ao dia, máximo de 250 mg/dia; adultos: 250 mg por via oral uma vez ao dia

#### OU

» **eritromicina base**: crianças: 7.5 mg/kg por via oral uma vez ao dia, máximo de 250 mg/dia; adultos: 250 mg por via oral uma vez ao dia

» A penicilina profilática deve ser administrada por pelo menos 3 anos após esplenectomia, e

## Agudo

alguns médicos defendem a profilaxia vitalícia com penicilina.[39] As diretrizes variam e não há dados claros para guiar a prática.[15]

» O risco pós-esplenectomia de infecção generalizada varia e àqueles com risco maior (>50 anos de idade, resposta inadequada documentada à vacinação, história de doença pneumocócica invasiva prévia ou neoplasia hematológica subjacente, particularmente se houver imunossupressão contínua) deve ser oferecida profilaxia antibiótica vitalícia. Os pacientes devem carregar uma provisão de antibióticos adequados para uso emergencial.

» Se a penicilina não for usada (por exemplo, em regiões com cepas resistentes documentadas), um antibiótico alternativo para proteger contra infecção pneumocócica pode ser adequado. Amoxicilina tem sido recomendada, e pessoas alérgicas à penicilina podem trocá-la por eritromicina.[40]

## Novidades

### Esplenectomia parcial

Devido aos vários riscos associados à ausência da função esplênica, a esplenectomia parcial foi considerada como uma opção. A vantagem da esplenectomia parcial sobre a total é que o baço remanescente pode preservar algumas das funções imunológicas e de filtração. Isso pode diminuir o risco de sepse pós-esplenectomia ou complicações trombóticas enquanto ainda atenuando a maior parte da hemólise. A Hb é melhor mantida e, quando avaliada, a função fagocítica parece estar presente.[46] [47] A esplenectomia parcial pode ser um tratamento adequado para crianças com esferocitose hereditária (EH) grave dependente de transfusão que precisam de um tratamento ativo antes dos 6 anos de idade. No entanto, alguns pacientes mais tarde necessitarão de esplenectomia completa. Diversos pacientes também necessitaram de colecistectomia subsequente.[47] [48] [49] [50] A esplenectomia parcial pode ser realizada por meio de laparoscopia, mas está associada a uma internação hospitalar mais longa e mais dor.[51] Uma análise multicêntrica de 62 crianças proporcionou resultados encorajadores, com boa resolução dos sintomas e poucos pacientes (<5%) seguindo para esplenectomia completa.[52] Um ensaio clínico formal é necessário para estabelecer o lugar desta técnica.[29] [44]

### Eritropoetina recombinante

A administração de eritropoetina mostrou ser potencialmente útil na redução ou eliminação da necessidade de transfusões durante o período neonatal na EH. Em uma série de casos, 13 dos 16 bebês com EH tratados com eritropoetina recombinante foram capazes de manter valores de Hb adequados, evitando uma transfusão.[53] Isso pode ser particularmente útil em pacientes em que as transfusões são difíceis, ou em pacientes que preferem evitar as transfusões de eritrócitos (por exemplo, testemunhas de Jeová).

# Recomendações

## Monitoramento

Crianças diagnosticadas com esferocitose hereditária (EH) durante a primeira infância devem ser monitoradas por meio de contagens sanguíneas. Estas devem ser realizadas rotineiramente a cada 2 a 4 meses durante o primeiro ano de vida se houver evidência de anemia. Uma vez estabelecido o valor basal da hemoglobina, as crianças com EH leve a moderada devem ser avaliadas anualmente para monitorar as contagens sanguíneas, tamanho do baço e potenciais sinais e sintomas de anemia. Os pacientes com hemólise mais grave e anemia podem necessitar de monitoramento mais frequente. Muitos médicos recomendam uma ultrassonografia de rastreamento de rotina para cálculos biliares a cada 3 a 5 anos após os 5 anos de idade, ou antes se houver sintomas. Nenhum estudo formal estabeleceu se isso é benéfico. Também pode ser prudente rastrear títulos de anticorpos contra o parvovírus em crianças muito jovens. A conversão sorológica após uma infecção subclínica pode ser documentada e pode ser possível assegurar a família em relação ao risco de crise aplástica.

Durante uma exacerbação aguda dos sintomas, o paciente deve ser avaliado e um hemograma completo e contagem de reticulócitos realizados para assegurar que a concentração de hemoglobina (Hb) não tenha caído a níveis que necessitem de transfusão de sangue ou outros cuidados de suporte. As crianças ou adultos com EH que tenham sido expostos a infecção por parvovírus conhecida (e não tenham tido uma infecção por parvovírus prévia documentada ou uma sorologia para parvovírus positiva) devem ser avaliados por meio de um hemograma completo e contagem de reticulócitos para assegurar que não há evidência de uma crise aplástica.

## Instruções ao paciente

Pacientes e pais de uma criança com EH devem ser avisados sobre as potenciais complicações da EH. Eles devem saber quando entrar em contato com um profissional da saúde para avaliar uma crise aguda. A palidez, icterícia ou fadiga aumentadas, especialmente quando ocorrem na presença de uma doença viral ou febril, podem indicar uma crise hiper-hemolítica. Uma consulta médica deve ser procurada. Os pacientes com infecção por parvovírus prévia devem procurar atendimento médico na presença de qualquer doença febril (especialmente se acompanhada por erupção cutânea) associada a palidez e fadiga aumentadas, mesmo na ausência de icterícia.

Os pacientes pós-esplenectomia devem ser alertados que, para o resto de suas vidas, deverão procurar atendimento médico imediato em caso de qualquer episódio de febre  $>38^{\circ}\text{C}$  ( $>100.4^{\circ}\text{F}$ ). Quando isso ocorrer, uma hemocultura deve ser obtida com a administração subsequente de um antibiótico de amplo espectro parenteral, como uma cefalosporina de terceira geração. Os pacientes também devem ser avisados sobre o risco de infecção por mordidas de cães e babesiose.[29] Há uma suspeita de mortalidade aumentada devido à malária, e alguma evidência de que a parasitemia por malária é maior em pessoas asplênicas. Deve-se enfatizar a importância de uma profilaxia da malária apropriada quando o paciente viajar para uma área endêmica.

Os pacientes devem ser avisados sobre as possíveis complicações dos cálculos biliares pigmentados. Eles devem buscar atendimento médico para dor abdominal no quadrante superior direito grave ou recorrente, especialmente quando ela ocorre após uma refeição com alimentos gordurosos.

Devido à natureza crônica da esplenomegalia em crianças com EH, não há evidência de aumento do risco de ruptura esplênica. Precauções especiais, como evitar esportes de contato, não são normalmente justificadas.[29] [57] [National Organization for Rare Disorders (NORD): anemia, hereditary spherocytic hemolytic]

## Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>crise aplástica</b>	<b>curto prazo</b>	<b>média</b>
<p>Devido a uma infecção aguda pelo parvovírus B19.[16] Esse vírus ataca diretamente os precursores eritroides na medula óssea resultando em aplasia eritrocitária por cerca de 10 dias. Pacientes com uma meia-vida eritrocitária reduzida, como ocorre na esferocitose hereditária (EH) (e em outras doenças hemolíticas), têm uma anemia rapidamente progressiva durante esse período de eritropoiese ausente, e tipicamente apresentam um início agudo de palidez, letargia e febre acentuadas.</p> <p>O valor da hemoglobina (Hb) é geralmente entre 30 e 60 g/L (3 e 6 g/dL). A contagem de reticulócitos é &lt;1%. Durante a fase de recuperação, a contagem de reticulócitos aumenta.</p> <p>Após a recuperação de uma crise aplástica, geralmente desenvolve-se uma imunidade permanente. Esta infecção pode revelar uma EH não diagnosticada até o momento em uma família.</p>		
<b>cálculos biliares</b>	<b>longo prazo</b>	<b>média</b>
<p>Qualquer paciente com uma anemia hemolítica crônica pode desenvolver cálculos biliares pigmentados. O risco específico na EH é incerto, mas pode ser tão alto quanto 50% em meados da idade adulta.</p> <p>Cálculos biliares frequentemente são assintomáticos, mas podem causar problemas como dor abdominal, intolerância a alimentos gordurosos e icterícia intensa devido à obstrução do ducto colédoco, e (raramente) à cirrose biliar ou carcinoma da vesícula biliar.</p>		
<b>expansão da medula óssea</b>	<b>longo prazo</b>	<b>baixa</b>
<p>A produção aumentada de eritrócitos secundária à hemólise na EH pode causar uma pressão aumentada na medula. Pode ocorrer compressão e expansão do osso adjacente. Isso é especialmente proeminente no maxilar.</p> <p>A expansão do maxilar em crianças com EH e outras anemias hemolíticas pode causar uma sobremordida que requer tratamento ortodôntico.</p>		
<b>hematopoese extramedular</b>	<b>longo prazo</b>	<b>baixa</b>
<p>Raramente, os pacientes com EH desenvolvem massas localizadas devido à hematopoese extramedular compensatória.[6] [7] [8]</p> <p>A maioria dessas massas ocorre no fígado, baço ou regiões intratorácicas, mas pode ocorrer em qualquer local e causar sintomas, incluindo a compressão local.[41]</p>		
<b>sepsse generalizada pós-esplenectomia</b>	<b>longo prazo</b>	<b>baixa</b>



Complicações	Período de execução	Probabilidade
<p>A complicação pós-esplenectomia mais grave e temida.</p> <p>É geralmente causada por organismos encapsulados, especialmente o <i>Streptococcus pneumoniae</i>. Precauções, como vacinações adequadas pré-esplenectomia, profilaxia antibiótica e atendimento médico imediato durante doenças febris, reduziram esse risco, mas deve-se enfatizar aos pacientes que esse risco existirá por toda a vida.</p> <p>Deve-se alertar aos pacientes que, para o resto de suas vidas, eles deverão procurar atendimento médico imediato em caso de qualquer episódio de febre <math>&gt;38^{\circ}\text{C}</math> (<math>&gt;100.4^{\circ}\text{F}</math>). As pessoas asplênicas apresentam um risco elevado de babesiose e infecção após mordidas de cães, e são mais susceptíveis à malária.[29] [55]</p>		
<b>complicações vasculares pós-esplenectomia (por exemplo, hipertensão arterial pulmonar, trombose venosa e/ou arterial, ou aterotrombose)</b>	<b>longo prazo</b>	<b>baixa</b>
<p>Novos dados limitados sugerem que as pessoas submetidas à esplenectomia para EH ou qualquer outra indicação podem apresentar um risco elevado de complicações vasculares anos após o procedimento. Crianças esplenectomizadas apresentam níveis de dímero D e proteína C-reativa elevados e trombocitose persistente, fatores de risco conhecidos para as doenças coronariana e cerebrovascular.[56]</p> <p>As complicações vasculares podem incluir hipertensão arterial pulmonar, trombose venosa e/ou arterial, ou aterotrombose.[29] [54]</p>		

## Prognóstico

Surpreendentemente, poucas informações estão disponíveis a respeito do desfecho em longo prazo de pessoas com esferocitose hereditária (EH) acompanhadas por várias décadas, com ou sem esplenectomia. Parece provável que a maioria dos pacientes reaja extremamente bem e viva uma vida normal e, desta forma, não queira ou veja a necessidade de acompanhamento. Óbitos decorrentes de sepse pós-esplenectomia generalizada são muito raros, provavelmente por causa das vacinações pré-esplenectomia, da profilaxia antibiótica pós-esplenectomia e do monitoramento durante a doença febril. Sendo assim, a maioria dos adultos com nível normal de hemoglobina (Hb) pós-esplenectomia não são mais observados e seus desfechos são desconhecidos, mas supõe-se que sejam bons.

### Aconselhamento genético

Os adultos com EH, ou pais de uma criança com EH que estão considerando conceber mais filhos, precisam ser aconselhados sobre o risco de herança do distúrbio pela criança. A EH é hereditária dominante em 75% dos casos, e cada criança apresenta 1 em 2 ou 50% de risco de herdar a anormalidade. Em pacientes sem história familiar prévia da doença, é mais difícil prever o desfecho em futuros filhos. A manifestação da mutação ou mutações no indivíduo afetado pode ser útil, embora isso seja atualmente apenas uma investigação de pesquisa.

## Desfecho da EH após esplenectomia

A maioria das pessoas é assintomática após a esplenectomia, com Hb normal ou próxima do normal. Esferócitos ainda são observados no esfregaço sanguíneo, mas a meia-vida dos eritrócitos melhora bastante (frequentemente até ao normal). Os sintomas e sinais de hemólise estão ausentes em todos os casos, com exceção dos mais graves. Há riscos em longo prazo de infecção e trombose após a esplenectomia. O risco de infecção é bastante reduzido por meio de vacinação pré-esplenectomia, profilaxia antibiótica e atendimento médico imediato adequado durante episódios de febre. Estudos adicionais são necessários para se avaliar completamente o risco de complicações vasculares, mas evidências limitadas sugerem que o risco é maior muitos anos após a esplenectomia.[29] [54]

## Diretrizes de diagnóstico

### Europa

#### Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis

**Publicado por:** British Society for Haematology

**Última publicação em:**  
2011 (archived)

### Internacional

#### ICSH guidelines for the laboratory diagnosis of nonimmune hereditary red cell membrane disorders

**Publicado por:** International Council for Standardization in Haematology

**Última publicação em:**  
2015

## Diretrizes de tratamento

### Europa

#### Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis

**Publicado por:** British Society for Haematology

**Última publicação em:**  
2011 (archived)

## Recursos online

---

1. [CDC: vaccine recommendations of the ACIP](#) (*external link*)
  2. [National Organization for Rare Disorders \(NORD\): anemia, hereditary spherocytic hemolytic](#) (*external link*)
-

## Nível de evidência

---

1. Prevenção da hemólise e melhora da anemia: há evidências de qualidade moderada de que a esplenectomia foi eficaz na esferocitose hereditária (EH) para evitar a hemólise e melhorar o nível de hemoglobina.[31] [32] [33] [34] Alguns pacientes com EH grave podem não apresentar uma sobrevida eritrocitária normal após a esplenectomia.[31] [32] [33] [34]

**Nível de evidência B:** Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

---

## Artigos principais

- Eber SW, Armbrust R, Schroter W. Variable clinical severity of hereditary spherocytosis: relation to erythrocytic spectrin concentration, osmotic fragility, and autohemolysis. *J Pediatr*. 1990;117:409-416. [Resumo](#)
- Bolton-Maggs PH, Langer JC, Iolascon A, et al; General Haematology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis - 2011 update. *Br J Haematol*. 2012;156:37-49. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Perrotta S, Gallagher PG, Mohandas N. Hereditary spherocytosis. *Lancet*. 2008;372:1411-1426. [Resumo](#)
- Delhommeau F, Cynober T, Schischmanoff PO, et al. Natural history of hereditary spherocytosis during the first year of life. *Blood*. 2000;95:393-397. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Iolascon A, Andolfo I, Barcellini W, et al. Recommendations regarding splenectomy in hereditary hemolytic anemias. *Haematologica*. 2017 Aug;102(8):1304-1313. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Davies JM, Lewis MP, Wimperis J, et al. 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;155:308-317. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. *BMJ*. 1996;312:430-434. [Texto completo](#) [Resumo](#)

## Referências

1. Eber SW, Armbrust R, Schroter W. Variable clinical severity of hereditary spherocytosis: relation to erythrocytic spectrin concentration, osmotic fragility, and autohemolysis. *J Pediatr*. 1990;117:409-416. [Resumo](#)
2. Roy SM, Buchanan GR, Crary SE. Splenectomy in children with 'mild' hereditary spherocytosis. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2013;35:430-433. [Resumo](#)
3. Mariani M, Barcellini W, Vercellati C, et al. Clinical and hematologic features of 300 patients affected by hereditary spherocytosis grouped according to the type of the membrane protein defect. *Haematologica*. 2008;93:1310-1317. [Texto completo](#) [Resumo](#)
4. Iolascon A, Avvisati RA. Genotype/phenotype correlation in hereditary spherocytosis. *Haematologica*. 2008;93:1283-1288. [Texto completo](#) [Resumo](#)

5. Bolton-Maggs PH, Langer JC, Iolascon A, et al; General Haematology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis - 2011 update. Br J Haematol. 2012;156:37-49. [Texto completo](#) [Resumo](#)
6. Gupta P, Eshaghi N, Ghole V, et al. Presacral extramedullary hematopoiesis: report of a case and review of the literature. Clin Imaging. 2008;32:487-489. [Resumo](#)
7. Bowling MR, Cauthen CG, Perry CD, et al. Pulmonary extramedullary hematopoiesis. J Thorac Imaging. 2008;23:138-141. [Resumo](#)
8. Jalbert F, Chaynes P, Lagarrigue J. Asymptomatic spherocytosis presenting with spinal cord compression: case report. J Neurosurg Spine. 2005;2:491-494. [Resumo](#)
9. Gallagher PG, Weed SA, Tse WT, et al. Recurrent fatal hydrops fetalis associated with a nucleotide substitution in the erythrocyte beta-spectrin gene. J Clin Invest. 1995;95:1174-1182. [Texto completo](#) [Resumo](#)
10. Ribeiro ML, Alloisio N, Almeida H, et al. Severe hereditary spherocytosis and distal renal tubular acidosis associated with the total absence of band 3. Blood. 2000;96:1602-1604. [Texto completo](#) [Resumo](#)
11. Whitfield CF, Follweiler JB, Lopresti-Morrow L, et al. Deficiency of alpha-spectrin synthesis in burst-forming units-erythroid in lethal hereditary spherocytosis. Blood. 1991;78:3043-3051. [Texto completo](#) [Resumo](#)
12. Kutter D. Hereditary spherocytosis is more frequent than expected: what to tell the patient? Bull Soc Sci Med Grand Duche Luxemb. 2005;7-22. [Resumo](#)
13. An X, Mohandas N. Disorders of red cell membrane. Br J Haematol. 2008;141:367-375. [Resumo](#)
14. King MJ, Garçon L, Hoyer JD, et al; International Council for Standardization in Haematology (ICSH). ICSH guidelines for the laboratory diagnosis of nonimmune hereditary red cell membrane disorders. Int J Lab Hematol. 2015;37:304-325. [Texto completo](#) [Resumo](#)
15. Bolton-Maggs PH, King MJ. Hereditary spherocytosis, hereditary elliptocytosis and related disorders. In: Young NS, Gershon SL, High KA, eds. Clinical hematology. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier; 2006:293-307.
16. Young NS. Parvovirus infection and its treatment. Clin Exp Immunol. 1996;104(suppl 1):26-30. [Resumo](#)
17. Christensen RD, Yaish HM, Gallagher PG. A pediatrician's practical guide to diagnosing and treating hereditary spherocytosis in neonates. Pediatrics. 2015;135:1107-1114. [Resumo](#)
18. King MJ, Behrens J, Rogers C, et al. Rapid flow cytometric test for the diagnosis of membrane cytoskeleton-associated haemolytic anaemia. Br J Haematol. 2000;111:924-933. [Resumo](#)
19. King MJ, Smythe JS, Mushens R. Eosin-5-maleimide binding to band 3 and Rh-related proteins forms the basis of a screening test for hereditary spherocytosis. Br J Haematol. 2004;124:106-113. [Resumo](#)

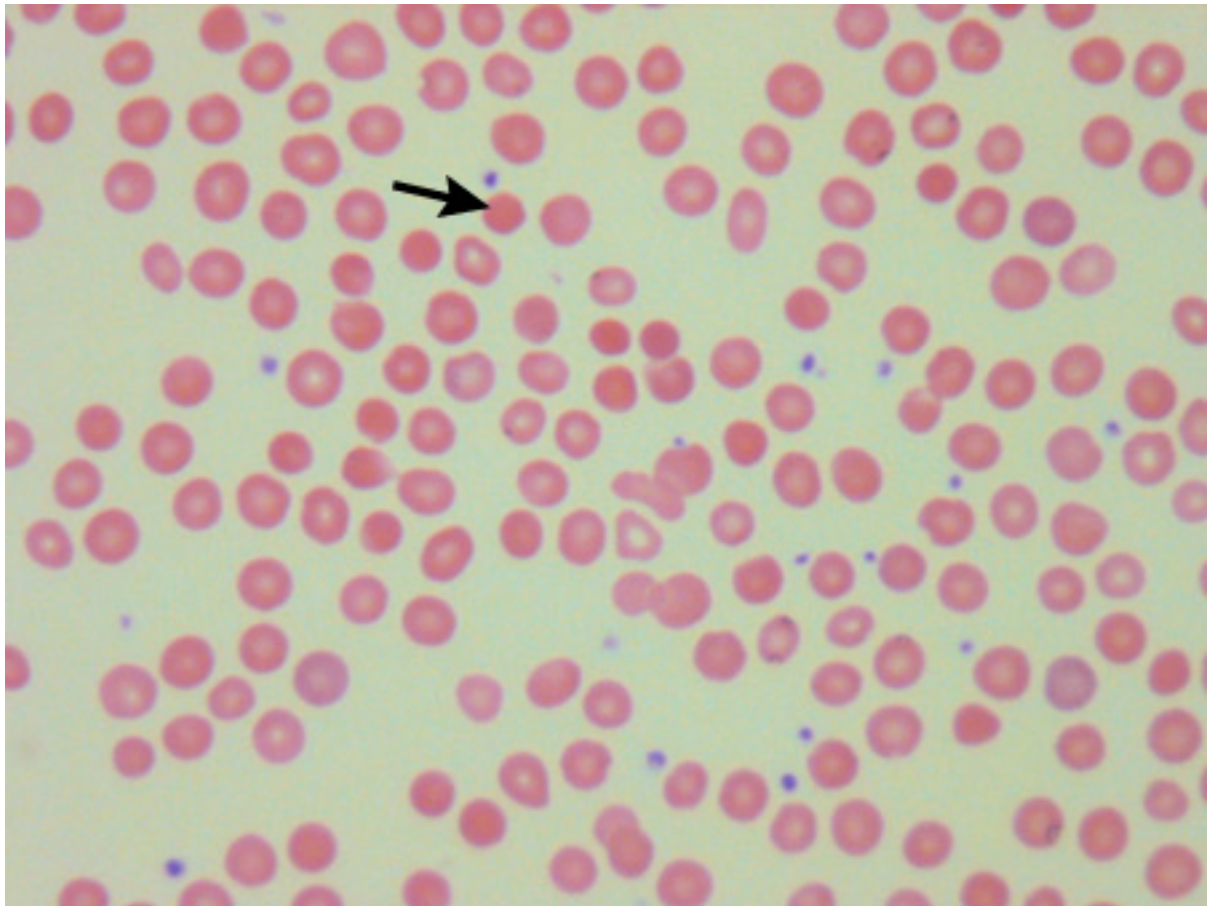


20. King MJ, Telfer P, MacKinnon H, et al. Using the eosin-5-maleimide binding test in the differential diagnosis of hereditary spherocytosis and hereditary pyropoikilocytosis. *Cytometry B Clin Cytom*. 2008;74:244-250. [Resumo](#)
21. Hoffmann JJ, Swaak-Lammers N, Breed WP, et al. Diagnostic utility of the pre-incubated acidified glycerol lysis test in haemolytic and non-haemolytic anaemias. *Eur J Haematol*. 1991;47:367-370. [Resumo](#)
22. Korones D, Pearson HA. Normal erythrocyte osmotic fragility in hereditary spherocytosis. *J Pediatr*. 1989;114:264-266. [Resumo](#)
23. Perrotta S, Gallagher PG, Mohandas N. Hereditary spherocytosis. *Lancet*. 2008;372:1411-1426. [Resumo](#)
24. Economou M, Tsatra I, Athanassiou-Metaxa M. Simultaneous presence of Gilbert syndrome and hereditary spherocytosis: interaction in the pathogenesis of hyperbilirubinemia and gallstone formation. *Pediatr Hematol Oncol*. 2003;20:493-495. [Resumo](#)
25. Bianchi P, Fermo E, Vercellati C, et al. Diagnostic power of laboratory tests for hereditary spherocytosis: a comparison study in 150 patients grouped according to molecular and clinical characteristics. *Haematologica*. 2012;97:516-523. [Texto completo](#) [Resumo](#)
26. MacKinney AA Jr, Morton NE, Kosower NS, et al. Ascertaining genetic carriers of hereditary spherocytosis by statistical analysis of multiple laboratory tests. *J Clin Invest*. 1962;41:554-567. [Texto completo](#) [Resumo](#)
27. Delhommeau F, Cynober T, Schischmanoff PO, et al. Natural history of hereditary spherocytosis during the first year of life. *Blood*. 2000;95:393-397. [Texto completo](#) [Resumo](#)
28. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics*. 2004;114:297-316. [Erratum in: *Pediatrics*. 2004;114:1138.] [Texto completo](#) [Resumo](#)
29. Schilling RF. Risks and benefits of splenectomy versus no splenectomy for hereditary spherocytosis - a personal view. *Br J Haematol*. 2009;145:728-732. [Resumo](#)
30. Iolascon A, Andolfo I, Barcellini W, et al. Recommendations regarding splenectomy in hereditary hemolytic anemias. *Haematologica*. 2017 Aug;102(8):1304-1313. [Texto completo](#) [Resumo](#)
31. Baird RN, Macpherson AI, Richmond J. Red-blood-cell survival after splenectomy in congenital spherocytosis. *Lancet*. 1971;2:1060-1061. [Resumo](#)
32. Chapman RG, McDonald LL. Red cell life span after splenectomy in hereditary spherocytosis. *J Clin Invest*. 1968;47:2263-2267. [Texto completo](#) [Resumo](#)
33. Agre P, Asimos A, Casella JF, et al. Inheritance pattern and clinical response to splenectomy as a reflection of erythrocyte spectrin deficiency in hereditary spherocytosis. *N Engl J Med*. 1986;315:1579-1583. [Resumo](#)

34. Reliene R, Mariani M, Zanella A, et al. Splenectomy prolongs in vivo survival of erythrocytes differently in spectrin/ankyrin- and band 3-deficient hereditary spherocytosis. *Blood*. 2002;100:2208-2215. [Texto completo](#) [Resumo](#)
35. Eraklis AJ, Kevy SV, Diamond LK, et al. Hazard of overwhelming infection after splenectomy in childhood. *N Engl J Med*. 1967;276:1225-1229. [Resumo](#)
36. Erickson WD, Burgert EO Jr, Lynn HB. The hazard of infection following splenectomy in children. *Am J Dis Child*. 1968;116:1-12. [Resumo](#)
37. Pedersen FK. Postsplenectomy infections in Danish children splenectomized 1969-1978. *Acta Paediatr Scand*. 1983;72:589-595. [Resumo](#)
38. Walker W. Splenectomy in childhood: a review in England and Wales, 1960-4. *Br J Surg*. 1976;63:36-43. [Resumo](#)
39. Davies JM, Lewis MP, Wimperis J, et al. 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;155:308-317. [Texto completo](#) [Resumo](#)
40. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. *BMJ*. 1996;312:430-434. [Texto completo](#) [Resumo](#)
41. Xiros N, Economopoulos T, Papageorgiou E, et al. Massive hemothorax due to intrathoracic extramedullary hematopoiesis in a patient with hereditary spherocytosis. *Ann Hematol*. 2001;80:38-40. [Resumo](#)
42. Grace RF, Mednick RE, Neufeld EJ. Compliance with immunizations in splenectomized individuals with hereditary spherocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52:865-867. [Resumo](#)
43. Seims AD, Breckler FD, Hardacker KD, et al. Partial versus total splenectomy in children with hereditary spherocytosis. *Surgery*. 2013;154:849-853;discussion 853-855. [Resumo](#)
44. Tracy ET, Rice HE. Partial splenectomy for hereditary spherocytosis. *Pediatr Clin North Am*. 2008;55:503-519. [Resumo](#)
45. Ruparel RK, Bogert JN, Moir CR, et al. Synchronous splenectomy during cholecystectomy for hereditary spherocytosis: is it really necessary? *J Pediatr Surg*. 2014;49:433-435. [Resumo](#)
46. Bader-Meunier B, Gauthier F, Archambaud F, et al. Long-term evaluation of the beneficial effect of subtotal splenectomy for management of hereditary spherocytosis. *Blood*. 2001;97:399-403. [Texto completo](#) [Resumo](#)
47. Stoehr GA, Sobh JN, Luecken J, et al. Near-total splenectomy for hereditary spherocytosis: clinical prospects in relation to disease severity. *Br J Haematol*. 2006;132:791-793. [Resumo](#)

48. Rice HE, Oldham KT, Hillery CA, et al. Clinical and hematologic benefits of partial splenectomy for congenital hemolytic anemias in children. *Ann Surg.* 2003;237:281-288. [Texto completo](#) [Resumo](#)
49. Stoehr GA, Stauffer UG, Eber SW. Near-total splenectomy: a new technique for the management of hereditary spherocytosis. *Ann Surg.* 2005;241:40-47. [Texto completo](#) [Resumo](#)
50. Tchernia G, Bader-Meunier B, Berterottiere P, et al. Effectiveness of partial splenectomy in hereditary spherocytosis. *Curr Opin Hematol.* 1997;4:136-141. [Resumo](#)
51. Morinis J, Dutta S, Blanchette V, et al. Laparoscopic partial vs total splenectomy in children with hereditary spherocytosis. *J Pediatr Surg.* 2008;43:1649-1652. [Resumo](#)
52. Buesing KL, Tracy ET, Kiernan C, et al. Partial splenectomy for hereditary spherocytosis: a multi-institutional review. *J Pediatr Surg.* 2011;46:178-183. [Resumo](#)
53. Tchernia G, Delhommeau F, Perrotta S, et al; ESPHI working group on hemolytic anemias. Recombinant erythropoietin therapy as an alternative to blood transfusions in infants with hereditary spherocytosis. *Hematol J.* 2000;1:146-152. [Resumo](#)
54. Schilling RF, Gangnon RE, Traver MI. Delayed adverse vascular events after splenectomy in hereditary spherocytosis. *J Thromb Haemost.* 2008;6:1289-1295. [Resumo](#)
55. Boone KE, Watters DA. The incidence of malaria after splenectomy in Papua New Guinea. *BMJ.* 1995;311:1273. [Texto completo](#) [Resumo](#)
56. Das A, Bansal D, Ahluwalia J, et al. Risk factors for thromboembolism and pulmonary artery hypertension following splenectomy in children with hereditary spherocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2014;61:29-33. [Resumo](#)
57. Hsiao M, Sathya C, Nathens AB, et al. Is activity restriction appropriate for patients with hereditary spherocytosis? A population-based analysis. *Ann Hematol.* 2013;92:523-525. [Resumo](#)

## Imagens



*Figura 1: Esfregaço sanguíneo de um paciente com esferocitose hereditária (EH); esferócito indicado*

*Do acervo de Shelley Crary, University of Texas Southwestern Medical Center, TX; usado com permissão*

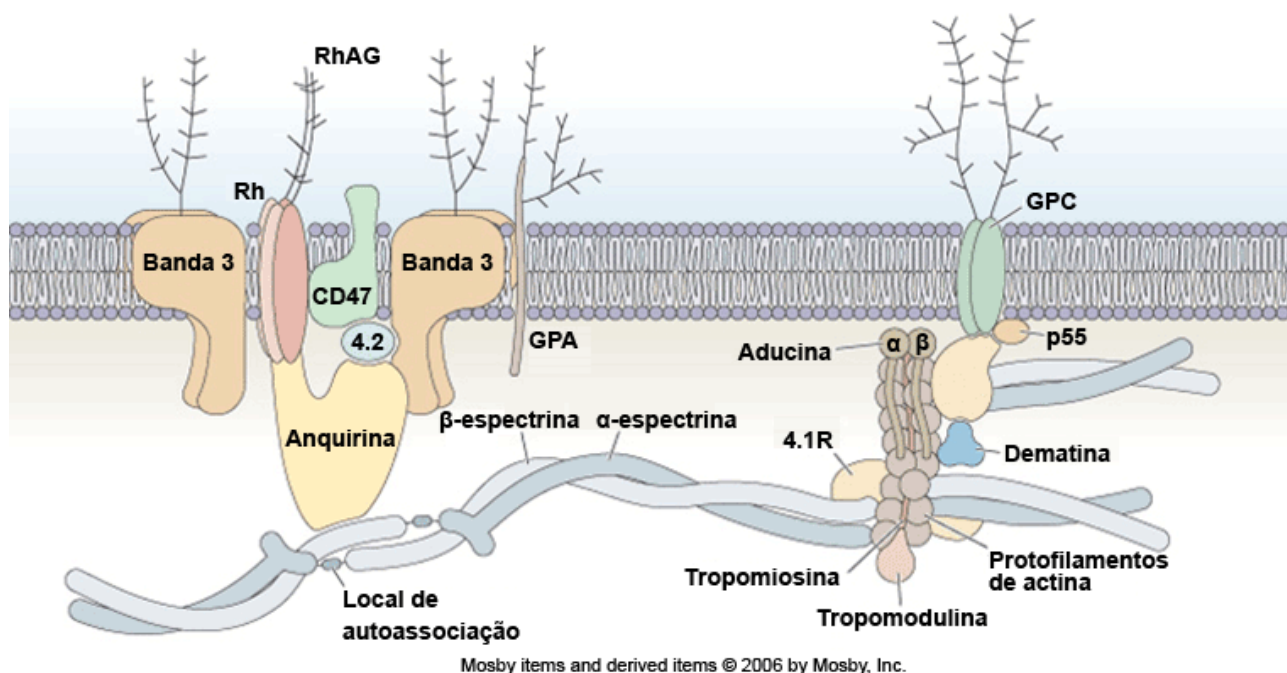


Figura 2: Um modelo esquemático da organização da membrana celular eritrocitária (as proteínas e os lipídios não estão desenhados à escala)

Essa imagem foi publicada em: Young NS, Gerson SL, High KA, eds. *Clinical haematology*. Mohandas N, Reid ME, *Erythrocyte structure*, pp 36-38. Copyright Mosby Elsevier; 2006

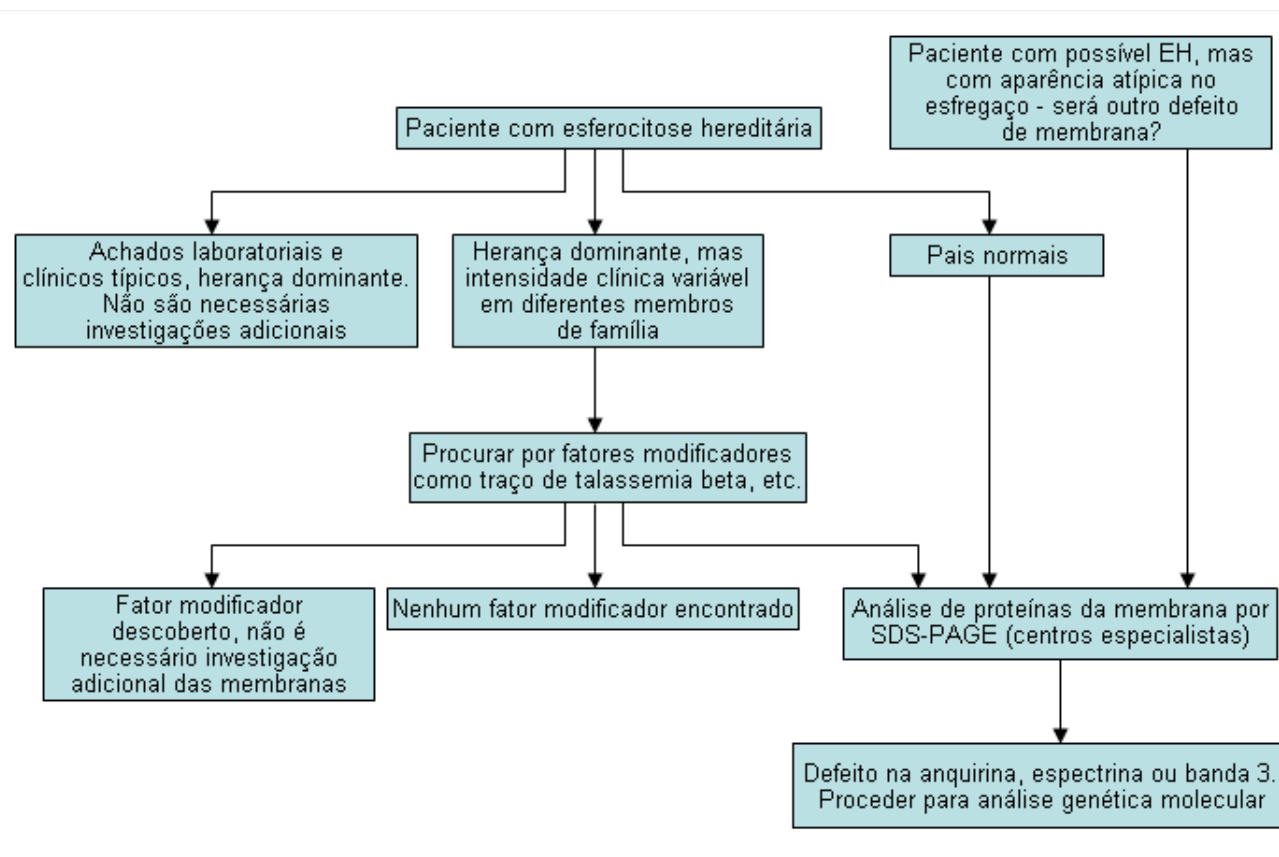




Figura 3: Algoritmo de diagnóstico para esferocitose hereditária (EH)

Criado pelo BMJ Evidence Centre com informações do autor

Faixa etária	Apresentação	Probabilidade de gravidade clínica da EH
Período neonatal	Hidropisia fetal (rara) Anemia neonatal (rara) Icterícia neonatal	Grave Grave Não necessariamente relacionado à gravidade
Primeira infância	Anemia hemolítica grave	Grave
Infância	Icterícia, anemia Infecção por parvovírus Achado incidental na contagem sanguínea	Moderada Leve ou moderada Leve
Fase adulta	Infecção por parvovírus Achado incidental na contagem sanguínea Hematopoiese extramedular Anemia revelada pela gravidez	Leve

Figura 4: Apresentação da esferocitose hereditária (EH) por idade

Criado pelo BMJ Evidence Centre com informações do autor



Figura 5: Esclera ictérica no olho de uma criança com esferocitose hereditária (EH)

Do acervo de Paula Bolton-Maggs, University of Manchester, Reino Unido; usado com permissão

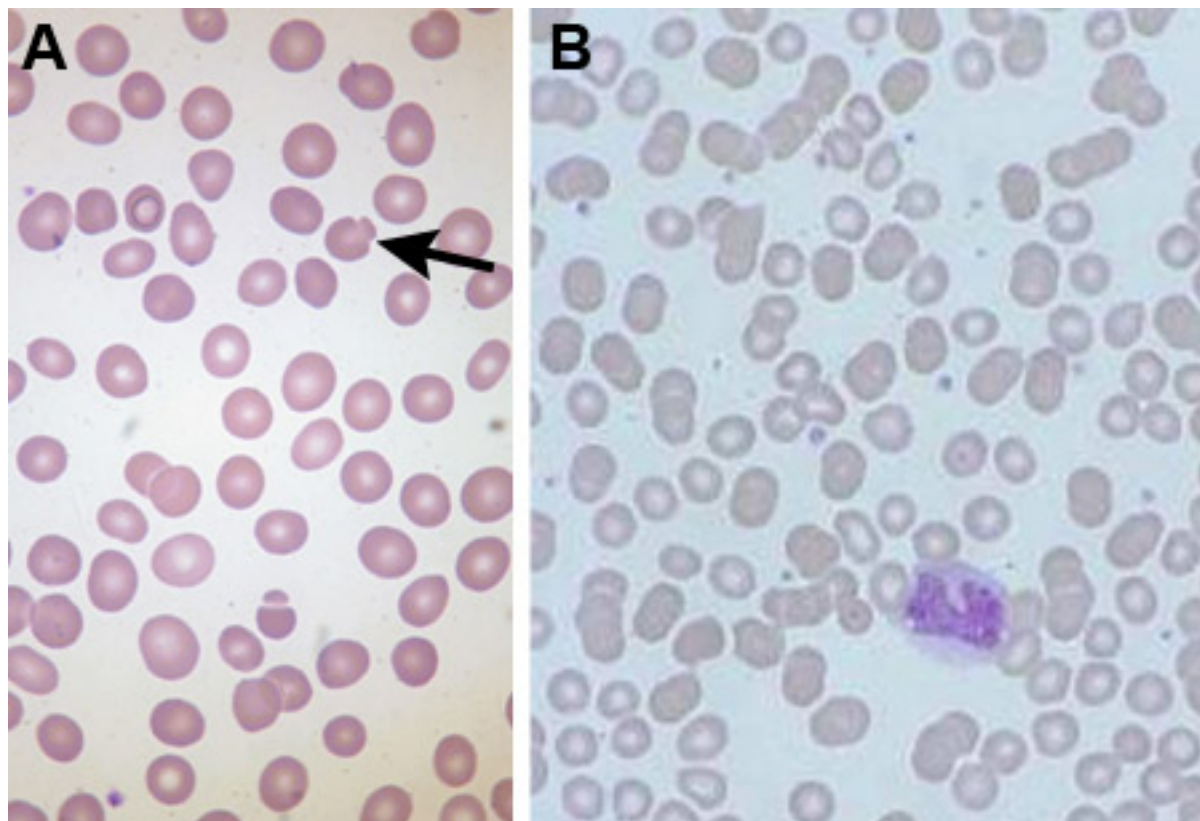


Figura 6: Esfregaço sanguíneo de paciente com esferocitose hereditária (A) comparado ao sangue normal (B); Eritrócito pinçado (em forma de cogumelo) indicado

Do acervo de Paula Bolton-Maggs, University of Manchester, Reino Unido; usado com permissão



## Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

**NOTA DE INTERPRETAÇÃO:** Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

**Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais**

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: May 24, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em [bestpractice.bmj.com](http://bestpractice.bmj.com). A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2018. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

# BMJ Best Practice

## Colaboradores:

---

### // Autores:

#### **Shelley Crary, MD, MSCS**

---

Associate Professor of Pediatrics

University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, AR

DIVULGAÇÕES: SC is on an advisory board for HEMA Biologics for a hemophilia product (unrelated to this article).

### // Reconhecimentos:

Dr Shelley Crary would like to gratefully acknowledge Dr Paula Bolton-Maggs, a previous contributor to this topic. PB-M has received travel and accommodation payments to give a series of lectures on paediatric haematology, one of which was on HS. She also was an expert witness in a legal case concerning a child with HS. PB-M is an author of some references cited in this topic.

### // Colegas revisores:

#### **Robert Schilling, MD**

---

Professor of Medicine Emeritus

School of Medicine and Public Health, University of Wisconsin-Madison, Madison, WI

DIVULGAÇÕES: RS is an author of a number of references cited in this monograph.