Esferocitosis Familiar Congénita

Drs.: Roberto Figueroa S.¹, Mario Rivera G.^{1,2},
T.M.: Sras.: Egle Tamburrino C.¹, Margarita Moroso B.¹.

Congenital Sphenocytosis

Four cases in a family affected with hereditary spherocytosis are analyzed. One of them suffered an hipoplastic episode during the study.

El estudio de un caso de Esferocitosis Familiar Congénita en el Servicio de Pediatría de nuestro Hospital permitió pesquisar tres miembros afectados en su grupo familiar, siendo estos, los primeros pacientes de esta patología diagnosticados en la ciudad de Vallenar. Esto nos motivó a revisar la literatura y comunicar nuestra experiencia.

En el estudio de estos pacientes se utilizó hemograma fragilidad osmótica, test de Coombs y revisión de los antecedentes clínicos.

Casos Clínicos

G.C.M. Mujer 14 años de edad, caso índice de nuestra publicación, ingresa al Servicio de Pediatría del Hospital de Vallenar en Junio de 1982 portando un cuadro de Infección del tracto urinario a E. coli, destacaba además al examen físico una marcada palidez de piel y mucosas, coloración amarilla de escleras y esplenomegalia moderada.

El hemograma al ingreso mostró un Hto. = 14%, Hb 5,9 gr.%, reticulocitos: 40,5%. Al frotis se apreció anisocitosis⁺⁺ microesferocitosis⁺⁺⁺ policromatofilia⁺⁺ anisocromía⁺⁺. Prueba de Coombs negativa, Bilirrubinemia total = 4,6 mg% de predominio indirecto. El test de fragilidad osmótica no se pudo realizar inicialmente por no estar montada la técnica en esta ciudad.

El análisis de su anamnesis remota personal

reveló una hospitalización a los tres años de edad por un cuadro de anemia severa con cifras de Hto. = 7%, Hb = 2,7 g. 100 ml siendo transfundida sin llegar a un diagnóstico etiológico.

Con todos estos antecedentes se planteó el diagnóstico de hemolítica, fue transfundida y se inició el estudio de su grupo familiar.

P.C.M. Varón de 13 años, (hermano) con el antecedente de hospitalización a los 2 años de edad por un cuadro de anemia severa con cifras de Hto = 20%, Hb = 6.5 g/100 ml., se transfundió y fue dado de alta sin diagnóstico etiológico.

Al examen clínico actual se encontró palidez de piel y mucosas y moderada esplenomegalia.

El Hemograma demostró Hto = 29%, Hb = 10,1 g/100 ml., reticulocitos 20%. Al frotis sanguíneo: anisocitosis⁺⁺, microcitosis⁺⁺, microesferocitosis⁺, policromatofilia⁺⁺, anisocromía⁺⁺. Prueba de Coombs negativa, fragilidad osmótica aumentada.

C.C.M., Niña de 10 años de edad (hermana), sin antecedentes mórbidos. El examen físico actual no revela alteraciones, sin embargo al laboratorio presenta un test de fragilidad osmótica aumentada y un hemograma con Hto = 34%, Hb 12,1 g/100 ml. Al frotis existe anisocitosis⁺⁺, microcitosis⁺⁺, microesferocitosis⁺, policromatofilia⁺⁺. Prueba de Coombs negativa. Durante la investigación clínica se hospitaliza por presentar una crisis hipoplástica. Al hemograma: Hto = 12%, Hb = 5,3 g/100 ml., reticulocitos 0,2%; en el frotis existe anisocitosis⁺⁺⁺⁺, microesferocitosis⁺⁺⁺ anisocromía⁺⁺⁺.

¹ Hospital Vallenar.

² Trabajo ingreso a la Sociedad Chilena de Pediatría.

N.M.T., Mujer de 38 años (madre). En su anamnesis remota personal existe una hospitalización a la edad de 26 años por un cuadro anémico con cifras de Hto de 11%, Bilirrubinemia 0,95 mg%, y esplenomegalia se transfunde y es dada de alta sin diagnóstico etiológico.

Al examen clínico actual destaca palidez de piel y mucosa con leve esplenomegalia. El estudio de laboratorio muestra, hemograma: Hto 34%, Hb 11,8 g/100 ml., reticulocitos 17,4%; al frotis: anisocitosis⁺⁺⁺, microcitosis⁺⁺⁺, microesferocitosis⁺⁺, policromatofilia⁺⁺, anisocromía⁺.

Bilirrubinemia total 3,4 mg% de predominio indirecto. Prueba de Coombs negativa, fragilidad osmótica aumentada.

Una vez concluida la exhaustiva confección de la anamnesis remota familiar y, a la luz de los hallazgos de laboratorio en que el hemograma nos indica la existencia de una anemia hemolítica familiar de tipo esferocítico; se debe montar la técnica de fragilidad osmótica recurso con que no contábamos en ese momento y que nos permitió establecer el diagnóstico motivo de la publicación de este trabajo. Tabla 1.

Tabla 1.
Cuadro genealógico de la familia afectada(*)

Afectado.

Madre N.M.T. 38 años.

A. Varón, H.C.M. 16 años.

B. Niña, caso índice G.C.M. 14 años.

C. Varón, P.C.M. 13 años.

D. Niña, C.C.M. 10 años.

(*) (No existen antecesores vivos, ambos padres hijos únicos).

COMENTARIO

La esferocitosis familiar congénita, es una anemia hemolítica, de causa genética, que cursa con tasa elevada de destrucción eritrocitaria, esferocitos en sangre, aumento de fragilidad osmótica globular, esplenomegalia y, remisión de la sintomatología hemolítica con la esplenectomía¹⁻²⁻³⁻⁴.

Se transmite en forma autosómica dominante, con penetración y/o expresión incompleta, con

mutaciones espontáneas transmitidas en forma recesiva, dando lugar a cuadros de severidad variable en distintos miembros de una misma familia¹⁻⁴⁻⁵⁻⁶⁻⁷.

Al parecer existiría relación entre la herencia de esta enfermedad y el sistema HLA⁸⁻⁹ lo que estaría en discusión⁶.

Es la anemia hemolítica más frecuente, con una incidencia estimada de 1 a 2 casos de cada 15.000 habitantes¹⁻⁴⁻⁵.

La primera descripción de este padecimiento data de 1871, fecha en que Vanlaer y Masius⁷⁻¹⁰ la denominaron microcitemia. Posteriormente en 1900, Minkowsky¹⁰⁻¹¹ hace una detallada relación de hallazgos en esta enfermedad y es sin embargo, Chauffard¹⁰⁻¹² quien en 1907, marca hitos importantísimos al darle dimensión hematólógica a esta afección, y no hepática como hasta aquella fecha se la había considerado; describe la alteración de la fragilidad osmótica globular y, va más lejos al afirmar que, esta fragilidad es congénita, hereditaria y familiar en este mal¹².

Desde aquella época hasta nuestros días, se ha investigado en múltiples direcciones tratando de aportar nuevas luces a la etiopatogenia de la enfermedad, concentrándose estos estudios en la membrana del esferocito. Podemos reseñar las alteraciones descritas en el glóbulo rojo afectado, como sigue:

Aumento de permeabilidad de la membrana al Na⁺ (hacia el interior de la célula), lo que redundaría en una mayor probabilidad del eritrocito de adquirir la forma esférica¹⁻²⁻³⁻⁴⁻¹³⁻¹⁴.

Aumento del Ca⁺⁺ Intracelular, el que tiene la propiedad, dentro del esferocito, de inhibir la fosforilación de polipéptidos de membrana; de producir rigidez de la membrana lo que explica su mayor facilidad de hemólisis¹³⁻¹⁴.

El esferocito posee una mayor actividad glicolítica, con elevado consumo de ATP, aumentando el riesgo de hemólisis frente a condiciones de privación metabólica¹⁻¹³.

Disminución, alteración en la organización, o franca anomalía de los componentes lipídicos de la membrana, conllevando al esferocito a perder lípidos de su membrana a tasa mayor que lo normal en situaciones de stress metabólico³⁻¹³⁻¹⁵⁻¹⁶.

Disminución de fluidez de membrana, lo cual implica, que el esferocito al tener rigidez mayor que lo normal, ésta impediría su deformación fisio-

lógica al pasar por capilares sanguíneos de menor diámetro que él¹³⁻¹⁷⁻¹⁸ hallazgo controvertido por Cooper¹⁵.

Deficiencia estructural o funcional de la espectrina—proteína responsable de la forma biconcava del eritrocito y, que es a la vez el principal sustrato de una proteinkinasa de membrana, situación que a juicio de los investigadores es lo más importante en esta enfermedad¹³⁻¹⁴⁻¹⁶⁻¹⁷⁻¹⁹⁻²⁰⁻²¹⁻²²⁻²³.

Alteraciones de la fosforilización de la membrana, especialmente en el transporte de algunos de sus elementos³⁻¹³⁻¹⁴⁻¹⁹⁻²¹⁻²²⁻²⁴⁻²⁶.

La simple suma de las alteraciones bioquímicas y/o estructurales en el esferocito hace, que los pacientes que padecen esta enfermedad, posean eritrocitos con menor capacidad de deformación fisiológica que los eritrocitos de individuos normales¹³⁻¹⁷ y, a la vez, mayor facilidad de hemólisis frente a situaciones de poca disponibilidad de nutrientes¹⁻¹³⁻¹⁴.

El eritrocito normal (7u) es deformable y capaz de elongarse lo suficiente como para atravesar las fenestraciones en los sinusoides esplénicos (3u).

El esferocito, en cambio, es extremadamente rígido para traspasar la microcirculación esplénica, traduciéndose en un enlentecimiento de la circulación en este órgano y, como consecuencia de ello el esferocito es fagocitado por las células retículo endoteliales del bazo. Aquellos esferocitos que salvaron de su destrucción esplénica, la permanencia en aquel sitio les significó pérdida de trozos de membrana (por el pH ácido, baja disponibilidad de glucosa) y son destruidos en los tránsitos posteriores por el bazo. El bazo, por lo tanto, destruye los esferocitos rígidos y, posee un medio ambiente que acelera la destrucción esferocítica¹⁻⁴⁻⁵⁻¹⁷.

La presentación clínica de los pacientes varía de acuerdo a la edad y severidad de la hemólisis: siendo lo más frecuente los signos y síntomas atribuibles a esta destrucción eritrocítica aumentada¹⁻⁴⁻⁵.

Frecuentemente existe en la anamnesis familiar antecedentes de: Anemia, ictericia, esplenomegalia, esplenectomía, colelitiasis⁴⁻⁵. Sin embargo, en alrededor del 25% de los casos los antecedentes familiares no existen, dificultando de sobremanera el diagnóstico preciso¹⁻²⁻⁴⁻⁵⁻⁷⁻²⁷.

La anemia es de grado variable, con signos hematológicos secundarios a la elevada tasa de lisis globular¹⁻⁴⁻⁵.

La Prueba de fragilidad osmótica incubada, es uno de los más útiles¹⁻²⁻⁵⁻²⁷ con una sensibilidad

de alrededor 85%⁵⁻²⁷⁻²⁸. Las de fragilidad osmótica sin incubación tienen una sensibilidad cercana al 80%²⁷⁻²⁸.

Ultimamente se han introducido algunas técnicas que mejoran la sensibilidad y la especificidad como ser: Prueba de lisis por glicerol acidificado (AGLT) y, el transporte de fosfoenolpiruvato a través de membrana (PEPT)³⁻²⁷⁻²⁸. Ambos necesitan de gran infraestructura para su implementación, lo que limita su ejecución sólo a escasos centros mundiales de investigación²⁷⁻²⁸.

Otras anemias hemolíticas esferocíticas son:

- Anemias inmunohemolíticas; en ellas las pruebas de Coombs directa, indirecta, o ambas, son positivas en la mayoría de los casos⁵.
- Anemias 2 años a la acción de oxidantes sobre glóbulos rojos con alteraciones previas como deficiencia de glucosa 6 Fosfato Deshidrogenasa, hemoglobinopatías inestables, etc.; tales pacientes poseen cuerpos de Heinz⁵.
- Anemias provocadas por agentes físicos, como por ejemplo la exposición a las altas temperaturas⁵.
- Toxinas: Anemias secundarias a los efectos de Clostridium, arañas, serpientes, abejas, avispa; en todas ellas existe el antecedente respectivo⁵.
- Anemias originadas en otras causas en las que la existencia de estigmas características aclarará el diagnóstico como por ejemplo la Enfermedad de Wilson⁵.

Complicaciones:

- Enfermedad hemolítica del recién nacido; debido a la gran hemólisis, necesita vigilancia estrecha del nivel de bilirrubina, pues no pocas veces se ha requerido incluso de exanguíneo-transfusión¹⁻¹⁵.
- Episodios hipoplásticos transitorios; como su nombre lo indica, son de resolución espontánea y, duran entre 7 y 10 días. Se presentan siguiendo, habitualmente a una infección viral. Se presume que el agente infeccioso pudiera producir un daño citolítico directo o inmunológico a la médula ósea, comprometiendo a los precursores de la serie roja exclusivamente (crisis eritroblastopénicas) o todas las otras series en menor o mayor medida (hipoplasia, aplasia respectivamente)¹⁻⁵⁻²⁹.
- Deficiencia de ácido fólico. El ácido fólico es fundamental para la adecuada eritropoiesis, y

como ésta se encuentra acelerada, hay mayor requerimiento, el que no logra ser cubierto con el aporte dietético diario¹⁻⁵.

- Colelitiasis, debido a hemólisis exagerada y al nivel aumentado de bilirrubina en el circuito enterohepático⁴⁻⁵⁻³⁰⁻³¹.

Durante los episodios hipoplásticos transitorios, es menester vigilar el estado hemodinámico del paciente y, aportar glóbulos rojos por transfusión y ácido fólico¹⁻⁵. La transfusión es indispensable por otra parte, para compensar los episodios neutrófilicos muy severos.

Como la presencia del bazo es esencial para que el defecto de membrana se manifieste en forma de proceso hemolítico, la esplenectomía resulta ser el tratamiento de elección¹⁻²⁻⁴⁻⁵.

La esplenectomía se debe efectuar en lo posible después de los 5 años de edad, para disminuir el riesgo de adquirir infecciones graves en los pacientes esplenectomizados, las más frecuentes de las cuales son las infecciones meningo encefálicas y las septicemias por *Streptococo pneumoniae* y *Hemophilus influenza*. Para minimizar este peligro se recomienda usar vacuna antineumocócica antes de la esplenectomía y hacer profilaxis con Penicilina. Debe informarse a los padres de la necesidad de consultar precozmente cuando aparezca fiebre en todo paciente con esplenectomía¹⁻⁴⁻⁵.

Una vez efectuada la esplenectomía, la supervivencia de los esferocitos está alargada pero, sin alcanzar la vida media normal, reduciendo los episodios de hipoplasia transitoria, deficiencia de ácido fólico, y posibilidad de consolidar una colelitiasis. Pudiera haber ocasiones en que se presenten procesos hemolíticos post esplenectomía, explicados sobre la base de existencia de bazos accesorios no extirpados en el momento de efectuarse la exéresis del órgano.

La esferocitosis familiar congénita es una enfermedad heterogénea y esta heterogeneidad se traduce en la disímil presentación clínica en distintos miembros de familias afectadas y, los hallazgos diversos de las diferentes investigaciones²⁻⁶⁻⁷⁻¹³⁻¹⁵⁻¹⁶.

La familia de nuestra paciente se ajusta a la descripción clásica de la herencia de la enfermedad, como queda aclarado en la Tabla 1.

Al tiempo de la presentación de este trabajo, los 3 pacientes en edad pediátrica de nuestra familia fueron derivados al Hospital "Roberto del Río", donde se comprobó el diagnóstico:

- G.C.M. fue esplenectomizada en Junio de 1982, encontrándose un bazo de 800 gramos y además, como hallazgo operatorio colelitiasis, que se deja para una segunda intervención. Actualmente se encuentra en buenas condiciones. Recibió

vacuna antineumocócica antes de la esplenectomía.

- C.C.M. y P.C.M. se esplenectomizan en Noviembre de 1982 evolucionando satisfactoriamente; se descartó colelitiasis, previa a la intervención, mediante ecografía y recibieron vacuna antineumocócica, actualmente en excelentes condiciones de salud.

La crisis hipoplástica que presentó C.C.M. en el transcurso del estudio constituye una de las complicaciones con que evoluciona la esferocitosis familiar congénita.

El diagnóstico diferencial con la crisis hemolítica se fundamenta en la disminución número de reticulocitos, como ocurrió en este caso en la ausencia de evidencias clínicas y de laboratorio de hemólisis. El proceso es usualmente autolimitado, pero el paciente debe observarse hasta el retorno de la reticulocitosis.

Queremos hacer hincapié en la importancia que tienen, tanto el análisis clínico como el Hemograma como elementos orientadores para el estudio de la Anemia Hemolítica, como queda demostrado en los casos presentados.

REFERENCIAS

- ¹ Rencoret G., y col.: Esferocitosis hereditaria. Bol. Hosp. San Juan de Dios 26: 293, 1979.
- ² Fukagawa N., y col.: Hereditary spherocytosis with normal osmotic fragility after incubation. Is the autohemolysis test really obsolete? JAMA 242: 63, 1979.
- ³ Ideguchi H., y col.: Abnormal phosphoenolpyruvate transport in erythrocytes of hereditary spherocytosis. Blood 58: 426, 1981.
- ⁴ Rutkow Im., y col.: Twenty years of splenectomy for hereditary spherocytosis. Arch. Surg. 116: 306, 1981.
- ⁵ Sullivan Dw., y col.: Hereditary spherocytosis. Pediatr. Ann. 9: 308, 1980.
- ⁶ Reznikoff-Etievant MF., y col.: Hereditary spherocytosis linkage. Br. J. Haematol. 46: 153, 1980.
- ⁷ Stevens RF., y col.: Congenital spherocytosis is often not hereditary. Clin. Pediatr. (Phila) 20: 47, 1981.
- ⁸ Kimberling WJ., y col.: Linkage and gene localization of hereditary spherocytosis (HS). Blood 52: 859, 1978.
- ⁹ Sengar DPS., y col.: HLA and hereditary spherocytosis. Vox Sanguinis 33: 278, 1977.
- ¹⁰ Binet JL.: Histoire de la sphérocytose congénitale. Nouv. Rev. Fr. Hematol. 23: 177, 1981.
- ¹¹ Minkowsky M.: Ueber eine hereditäre, unter dem bilde eines chronischen icterus mit urobilinurie, splenomegalie und niereinsiderosis verlaufende affection. Semaine Méd.: 149, 1900.
- ¹² Chauffard MA.: Pathogénie de l'ictère congénital de l'adulte. Semaine Méd. 16 Janvier 1907.
- ¹³ Mazo E., y col.: Estudio de la composición proteica de la membrana eritrocitaria en esferocitosis hereditaria. Sangre (Barc) 24: 376, 1979.
- ¹⁴ Nakao M., y col.: Membrane protein phosphorylation in intact normal and hereditary spherocytic human erythrocytes. J. Biochem (Tokyo) 88: 327, 1980.

- ¹⁵ *Cooper RA., y col.: Normal fluidity of red cells membranes in hereditary spherocytosis: a spin label study. Br. J. Haematol. 46: 299, 1980.*
- ¹⁶ *Lung LW., y col.: Detection of erythrocyte membrane protein alterations in hereditary spherocytosis through the use of thermal stress: a spin label study. Life Sci. 29: 207, 1981.*
- ¹⁷ *Devogel M., y col.: Study of spectrin phosphorylation and polymerization in normal and spherocytic red blood cells (proceedings). Arch. Int. Physiol. Biochem. 87: 805, 1979.*
- ¹⁸ *Jansson SE., y col.: The fluidity gradient in erythrocytes membranes in hereditary spherocytosis: a spin label study. Br. J. Haematol. 46: 73, 1980.*
- ¹⁹ *Thompson S., y col.: The abnormal phosphorylation of spectrin in human hereditary spherocytosis. Biochim Biophys Acta 649: 31, 1981.*
- ²⁰ *Liu SC., y col.: Altered spectrin dimer-dimer association and instability of erythrocyte membrane skeletons in hereditary pyropoikilocytosis. J. Clin. Invest. 68: 597, 1981.*
- ²¹ *Thompson S., y col.: The molecular basis of the defect in phosphorylation of spectrin in human hereditary spherocytosis. Biochim. Biophys Acta 649: 38, 1981.*
- ²² *Tsung PK., y col.: Red cell membrane protein phosphorylation in hemolytic anemias and muscular dystrophies. Muscle Nerve 3: 55, 1980.*
- ²³ *Lux SE., y col.: Hemolytic anemias associated with deficient or dysfunctional spectrin. Prog. Clin. Biol. Res. 30: 463, 1979.*
- ²⁴ *Ideguchi H., y col.: Abnormal phosphoenolpyruvate transport in erythrocytes of hereditary spherocytosis. Acta Biol. Med. Ger. 40: 555, 1981.*
- ²⁵ *Yawata Y., y col.: Membrane protein phosphorylation and protein kinases in normal and hereditary spherocytosis red cells. Hemoglobin 4: 717, 1980.*
- ²⁶ *Boivin P., y col.: Altered erythrocyte membrane protein phosphorylation in an unusual case of hereditary spherocytosis Scand J. Haematol. 23: 251, 1979.*
- ²⁷ *Zanella A., y col.: Acidified glycerol lysis test: a screening test for spherocytosis. Br. J. Haematol. 45: 481, 1980.*
- ²⁸ *Zanella A., y col.: Screening tests for spherocytosis. Br. J. Haematol. 49: 489, 1981.*
- ²⁹ *Masera G., y col.: Transient aplastic crisis in hereditary spherocytosis. Acta Haematol. (Basel) 63: 28, 1980.*
- ³⁰ *Levitt RE., y col.: Hemolytic jaundice and gallstones. Gastroenterology 78: 821, 1980.*
- ³¹ *Pignat N., y col.: Obstructive jaundice and cholelithiasis revealing Minkowsky-Chauffard's disease in a child younger than 3 years. Pédiatrie 33: 795, 1978.*
- ³² *Kies MS., y col.: Recurrence of hemolysis in hereditary spherocytosis: a case due to leukemic infiltration of an accessory spleen. Milit. Med. 146: 55, 1981.*