Rev. Chil. Pediatr. 57(2): 146-151, 1986

Microesferocitosis Familiar Estudio en 10 Familias

Dra. Ana Becker C.¹; Dra. M. Angela Delucchi B.¹; Dra. Yamil Hodali H.²;
Dr. Hernán Taboada L.³; T.M. Nereyda Valiente Z.⁴

Hereditary Spherocytosis A study of ten families

A 6 1/2 years old girl admitted to our hospital with an aplastic crisis, a serious complication of Hereditary Spherocytosis (H.S.), motivated a retrospective review of the cases studies in our Hematology Department during the last seven years. Ten families were studied finding 20 members with H.S. The diagnosis was made in most of them during school age and only in two patients during the neonatal period. Most patients (80%) had objective family history of H.S. Hemolytic crisis represented 80%, aplastic crisis 15% and cholelithiasis 5% of the complications detected among our patients. The relationships that exist between aplastic crisis and viral infections, specially parvo-virus, is stressed. It is important to point out that two out of three mothers who were not treated by splenectomy, showed severe hemolytic crisis during their pregnancy. Splenectomy, its indications and posterior anti-infective prophylaxis are discussed.

(Key words: Anemia. Hemolysis. Hereditary Spherocytosis. Aplastic crisis. Splenectomy).

A propósito de la admisión en nuestro servicio de una escolar con microesferocitosis familiar (MF), cuyo diagnóstico se hizo a los 6 años a raíz de una crisis aplásica, tuvimos un problema diagnóstico pues no existían antecedentes familiares. Esto nos impulsó a revisar nuestra experiencia y otras publicaciones referentes a los síntomas de presentación de la enfermedad, sus complicaciones, tratamiento y evolución pre y post esplenectomía.

MATERIAL Y METODOS

Desde 1978 hasta la fecha hemos controlado 10 familias con MF, de cuyos miembros fueron registrados la edad en el momento del diagnóstico: los síntomas de presentación; antecedentes perinatales y familiares; evolución de la enfermedad; complicaciones de ésta y trata-

miento. En todos los casos se realizaron hemogramas con recuentos de reticulocitos, pruebas de fragilidad osmótica, pruebas de Coombs, pruebas hepáticas y últimamente, antes de la esplenectomía, ecografía vesicular en busca de coledoclitiasis.

RESULTADOS

Nuestros 10 casos índices (Tabla 1) nos condujeron a 20 pacientes, 10 hombres y 10 mujeres con MF. Sólo en 2 casos el diagnóstico se realizó en el período de recién nacido (RN), en la mayoría se hizo en la época escolar (entre 5 y 12 años), y en una proporción no despreciable después de los 18 años de edad. Cabe destacar que en dos madres la enfermedad fue reconocida en el embarazo a raíz de crisis hemolíticas que les produjeron anemia severa.

En el 70% de nuestros casos índices el motivo de consulta fue anemia de causa no identificada. En 2 pacientes en que el diagnóstico se formuló en el período de RN, las madres tenían anemia severa en el tercer trimestre del embarazo y estaban siendo estudiadas en búsqueda de microesferocitosis.

Los demás pacientes no consultaron en forma espontánea siendo detectados durante el ras-

1. Médico pediatra. Servicio de Pediatría. Hospital Sótero del Río. S.S.M.S.O.
2. Becario Pediatría, Universidad Católica de Chile. Hospital Sótero del Río. S.S.M.S.O.
3. Jefe Hematología, Servicio de Pediatría. Hospital Sótero del Río. S.S.M.S.O.
4. T. Médica, Servicio Hematología, Hospital Sótero del Río. S.S.M.S.O.

Tabla I

Microesferocitosis Familiar
Casos - Índices
1978 - 1985

Familia	Edad al Diag. (Años)	Motivo de Consulta	Antecedentes Perinatales	Antecedentes Familiares
I	R.N.	Hiperbilirubinemia Madre c/anemia	Ictericia y Exanguíneotransf.	+
II	R.N.	Hiperbilirubinemia Madre c/anemia	Ictericia y Exanguíneotransf.	+
III	0 1/12	Anemia Severa C.N.P.*	Ictericia + Fototerapia	+
IV	3 0/12	Hallazgo al Hemograma	-	+
V	3 6/12	Anemia C.N.P.*	-	+
VI	5 8/12	Anemia C.N.P.*	Ictericia + Fototerapia	+
VII	6 6/12	Anemia Severa Arregenerativa	Ictericia	-
VIII	8 4/12	Anemia C.N.P.*	-	+
IX	10 0/12	Anemia C.N.P.*	-	-
X	10 2/12	Anemia C.N.P.*	-	+

* C.N.P. = Causa no precisada.

treo de familiares afectados de los casos índices.

Existían antecedentes familiares sugerentes de MF en 80% de los pacientes índices. De las 10 familias estudiadas, 7 tenían antecedentes maternos y en sólo una la enfermedad había sido transmitida presumiblemente por el padre. Todas las madres fueron esplenectomizadas, pero en dos la intervención se realizó después de haber sufrido crisis hemolítica severa en el curso de sus embarazos.

Cinco de los casos índices tuvieron ictericia en el período de RN; dos debieron ser tratados con exanguíneotransfusiones y, sólo en éstos, el diagnóstico fue hecho oportunamente. Al res-

pecto cabe destacar que en uno de los hermanos de un caso índice, se realizó exanguíneotransfusión en el período de RN por ictericia y, a pesar de tener antecedentes familiares ampliamente positivos, no se hizo diagnóstico correcto sino hasta los 9 años de edad.

El hematocrito promedio, en los 20 pacientes estudiados era de 29% (máx. 35% Mín. 21%) y el recuento promedio de reticulocitos 8,5% (máx. 12% mín. 5%) durante su evolución habitual, antes de la esplenectomía. En todos sus frotis de sangre periférica había microesferocitosis y la fragilidad osmótica de los glóbulos rojos (GR) estaba aumentada, con respecto a

los normales, al someterlos a concentraciones decrecientes de NaCl. Las pruebas de Coombs eran negativas y las transaminasas normales en todos los casos.

La exploración ecográfica de la vesícula se realizó en 5 de 12 pacientes antes de la esplenectomía y no mostró cálculos. Una paciente de 28 años fue intervenida quirúrgicamente de urgencia, por coleditis, practicándosele esplenectomía simultáneamente.

En 12/20 pacientes ocurrieron 20 episodios de complicaciones. (Tabla 2).

Tabla 2

Microesferocitosis Familiar
Estudio en 10 Familias

Total de Pacientes	=	20
Total de Pacientes c/complicaciones	=	12
Tipos de Complicaciones	Nº Obsv.	%
Hiperbilirrubinemias en R.N.	8	40
Crisis Hemolíticas	6	30
Crisis Hemolíticas 3er. Trim.		
Embarazo	2	10
Crisis Aplásticas	3	15
Colelitiasis	1	5
Total de Complicaciones	20	100

La complicación más frecuente fue la crisis hemolítica; las hiperbilirrubinemias en el período de RN se consideraron parte de éstas y se presentaron en 8 pacientes, de los que 5 requirieron fototerapia y 3 exanguíneotransfusiones. Las crisis hemolíticas posteriores al período de RN se observaron en 8 oportunidades, 2 durante el 3er. trimestre de un embarazo. Por lo tanto las crisis hemolíticas constituyeron el 80% de las complicaciones observadas. En tres cuartos de ellas el hematocrito fue inferior a 24%, con recuentos promedios de reticulosis mayores que 17%. En un paciente el hematocrito disminuyó hasta 13% durante la crisis, que en más de la mitad de los casos ocurrió en coincidencia con síntomas sugerentes de infecciones.

Las crisis aplásticas correspondieron a 15% de las complicaciones; todos los pacientes ingresaron al hospital con anemia severa, con Hcto. de 13% en promedio (máx. 18% mín. 10%) y reticulocitos promedio de 0,6% (máx. 1,7% y mín. 0%). La duración de la crisis fue aproximadamente de 2 semanas recuperándose en forma satisfactoria, con reaparición de reticulocitos. En

todos los casos fue necesario emplear transfusiones.

Una paciente que presentó coleditis a la edad de 28 años ya fue descrita en párrafos anteriores.

Todos los pacientes fueron tratados con suplementos de ácido fólico antes de la esplenectomía. En los casos que tenían anemia severa, secundaria a crisis hemolítica o aplástica, se indicaron transfusiones de glóbulos rojos como ya se señaló. En 11 pacientes se realizó esplenectomía entre las edades de 8 y 34 años.

Después de la esplenectomía se usó profilaxis con Penicilina Benzatina en 4 pacientes, los cuales viven alejados de un centro hospitalario. El resto recibió indicaciones precisas para acudir a un centro asistencial en caso de fiebre y en los pacientes más recientes se han inyectado vacunas neumocócicas.

La madre de uno de nuestros casos índices falleció 2 años después de la esplenectomía, debido a meningitis purulenta de la que no se aisló el agente causal. La paciente no estaba recibiendo profilaxis.

DISCUSION

La microesferocitosis familiar (MF) es la anemia hemolítica hereditaria más frecuente en pediatría y tiene una incidencia de 2 a 4 x 10.000 habitantes^{1,2}. En 75% de los casos la enfermedad se hereda por un patrón autosómico dominante. Existen evidencias que sugieren que el gen trasmisor se encontraría en el cromosoma 8^{2, 3, 4}. El defecto molecular está ubicado en el esqueleto proteico de la membrana del eritrocito. Este citoesqueleto está constituido fundamentalmente por espectrina, cuya molécula tiene 2 cadenas (α y β) que se unen para formar un tetramero. Los extremos libres se unen a su vez en la F- actina por medio de la proteína 4.1 para formar así una cadena o malla interconectada. Otras 2 proteínas —ankyrina y proteína 3— unen cada unidad de esta cadena a la capa lipídica exterior (Figura 1). En ratas se ha observado que el déficit de espectrina produce esferocitosis y hemólisis intensa. Estudios en la especie humana han permitido comprobar por lo menos tres tipos de defectos en la esferocitosis hereditaria.

El déficit de espectrina (MF [Esp +]) se caracteriza por 40% de escasez de cadena α y β , es de herencia autosómica recesiva, mayor severidad y respuesta incompleta a la esplenectomía. Es la forma más rara (1 en 35 familias estudiadas).

Figura 1: Interacciones de las proteínas de membrana del eritrocito.

La unión defectuosa de espectrina a la proteína 4.1 (MF (Esp-4.1)) es clínicamente idéntica a las formas más frecuentes de MF, salvo un caso que tenía, además, aproximadamente 10% de acantocitos. El defecto afecta en 40% a la unión de las dos proteínas involucradas, lo que está de acuerdo con un estado heterocigótico de la herencia autosómica dominante. Su frecuencia fue 4 en 11 familias estudiadas.

Otros defectos no bien caracterizados afectarían la unión de la espectrina con la capa lipídica exterior, lo que podría involucrar una unión incompleta de espectrina-ankyrina, o de la proteína 4.1 y la capa exterior, por medio de la glicoforina C. Se postula también que pueda ocurrir fosforilación defectuosa de la espectrina debido a una proteínquinasa alterada o por un defecto en el carbono terminal de la cadena β , lo que comprometería la unión dímero-dímero para constituir el tetramero de espectrina. Esta o estas alteraciones se encontrarían en la mayoría de los casos de MF (23 de 24 estudiados), incluso en algunas de la segunda categoría descrita.

Todas las formas tienen en común el aumento de la desintegración de glóbulos rojos frente a concentraciones bajas de urea, lo que podría reflejar diferencias de sensibilidad frente a oxidantes. Los eritrocitos son más permeables al Na^+ , lo que se traduce en aumentos de la actividad metabólica para elevar la tasa de ATP y activar la "bomba de Sodio".

Todo lo anterior, se traduce en unas alteraciones de la forma, flexibilidad e integridad estructural de los glóbulos rojos, disposición e inestabilidad de la capa lipídica y fusión de su membrana⁵.

Los signos y síntomas de la MF varían con la edad y severidad de la hemólisis, lo que explica que el diagnóstico sea a veces tardío.

Entre sus complicaciones se describen crisis hemolíticas, aplásticas, megaloblásticas, colestasiáticas y otras^{6, 7}.

Las complicaciones más frecuentes de la MF son las crisis hemolíticas, que se caracterizan por aumento de la anemia, reticulocitosis y esplenomegalia de grado variable⁷. Generalmente ocurren en concomitancia con infecciones virales febriles y raras veces son severas.

Las crisis aplásticas son clínicamente menos frecuentes pero más severas y se acompañan de anemia importante^{2, 7}. En ellas el hematocrito disminuye, lo mismo que el recuento reticulocitario. Al disminuir las células nuevas, los esferocitos se hacen más evidentes en el frotis y la fragilidad osmótica aumenta. Desde hace tiempo se ha pensado que ellas guardan relación con infecciones y, si bien pueden ocurrir en asociación con algunas producidas por organismos específicos, como estreptococos neumoniae y micoplasma neumoniae, en la mayoría de los casos no se ha logrado aislar un agente infeccioso, generalmente afectan a niños menores de 16 años y suelen ser precedidas por síntomas sugerentes de infecciones virales. Se ha pensado que la crisis aplástica sea una respuesta no específica a la infección, pero el hecho que los pacientes rara vez tengan más de un episodio, hace probable que pueda tratarse de un solo agente etiológico⁸. Existen varios indicios de que este agente etiológico podría ser el Parvo Virus B₁₉ (Human Parvo Virus -H.P.V.)^{8, 9, 10}. Las infecciones por parvo virus son comunes presentándose más frecuentemente en niños y pueden estar asociadas a cefalea, fiebre, malestar general y erupción cutánea (exantema infeccioso o quinta enfermedad). El mecanismo de transmisión del agente aún es desconocido y la mayoría de los niños adquieren anticuerpos entre los 4 y 6 años. Los portadores de anemia hemolítica no son más

susceptibles que los normales a las infecciones por H.P.V. y no todos los niños que se infectan con él tienen crisis aplásticas. Una detención temporal de la eritropoyesis es común a todas las infecciones por parvo virus, pero las crisis aplásticas no se detectarían en individuos normales debido a la mayor sobrevida de sus glóbulos rojos y a la naturaleza autolimitada de la aplasia.

Las crisis aplásticas pueden encontrarse en cualquier condición asociada a disminución de la vida media de los glóbulos rojos; es así como se han descrito, asociadas a infecciones por H.P.V., en microesferocitosis familiar, déficit de piruvato-kinasa, β talasemia, anemia de células falciformes y otras^{8, 9, 10}.

Las crisis aplásticas constituyen riesgo serio para los pacientes y estos deben hospitalizarse para observarlos cuidadosamente y darles tratamiento oportuno, ya que sus hematocritos pueden disminuir tanto como hasta 10% como ocurrió en uno de nuestros pacientes. Debido a que otros miembros de la familia se encuentran en riesgo de hacer esta crisis, ellos deberán ser vigilados de cerca para pesquisar trastornos similares.

En una de las familias de este estudio, los hermanos de un paciente hospitalizado por crisis aplástica presentaron simultáneamente crisis hemolítica, que en uno de ellos obligó a hospitalizarlo; ambos casos podrían ser interpretados como aspectos de la recuperación de una crisis aplástica⁹.

El tratamiento de la MF se ha dividido en 3 fases: Pre-esplenectomía, Esplenectomía y Post-esplenectomía². En el período de pre-esplenectomía, ocasionalmente son necesarias medidas de soporte frente a episodios hemolíticos significativos. Así, los RN con hiperbilirrubinemia severa, están en riesgo de hacer kernicterus y deben ser tratados con fototerapia o exsanguíneotransfusión. En algunos casos la anemia puede ser suficientemente severa como para causar síntomas, debiendo emplearse transfusiones de glóbulos rojos, especialmente durante las crisis hemolíticas o aplásticas. Para prevenir las crisis megaloblásticas secundarias a la escasez de ácido fólico que se produce por hiperplasia medular, se recomienda aportar ácido fólico en dosis de 1 mg diario. Los depósitos de vitamina B₁₂ son adecuados en los niños y no es necesario emplear suplemento de ella¹. Tampoco es necesario administrar fierro después del primer año de vida, ya que este es vuelto a usar en la formación de hemoglobina^{6,7}. Incluso en las anemias hemolíticas crónicas pueden ocurrir sobrecargas de Fe por aumentos de la absorción.

La esplenectomía reduce la hemólisis y alivia la anemia, permitiendo a los eritrocitos circulan-

tes sobrevivir períodos cercanos a los del glóbulo rojo normal. Por ello las crisis aplásticas dejan de ser un problema significativo^{2, 3, 6, 7}. La colelitiasis es consecuencia de la hemólisis crónica y también se reduce con el procedimiento, por esta razón la esplenectomía se emplea como tratamiento de la MF^{2, 3, 6, 7}. Sin embargo, el bazo tiene una función importantísima en la protección contra las infecciones, lo que obliga a ser más cauteloso con el empleo de la esplenectomía de rutina en niños que sufren de la enfermedad.

Balanceando riesgos y beneficios, se recomienda realizar esplenectomía en todos los pacientes que sufran anemia, hemólisis significativa (recuentos de reticulocitos mayores a 5%) e historia familiar de colelitiasis⁷. Nosotros creemos que la esplenectomía debe ser propuesta en las mujeres con MF que pretenden procrear por el alto riesgo de crisis hemolíticas durante el embarazo; dos de las tres madres no esplenectomizadas de nuestra casuística, tuvieron crisis hemolíticas severas en el tercer trimestre del embarazo^{11, 12}.

Debido al mayor riesgo de septicemia que existe para los lactantes y preescolares se recomienda aplazar la esplenectomía hasta los 6 años. No existen evidencias respecto a que postergaciones mayores sean de utilidad, pero en cambio el riesgo de cálculos de la vía biliar aumenta notablemente después de los 10 años⁷. Antes de realizar la esplenectomía se recomienda la inmunización con vacuna neumocócica en todos los niños^{2, 7}.

Después de la esplenectomía, los pacientes están sometidos a riesgo de infecciones por microorganismos encapsulados, especialmente estreptococo pneumoniae y hemofilus influenzae. El riesgo es mayor en los pacientes esplenectomizados antes de los 2 años, pero siempre es alto en cualquier edad en comparación con niños normales^{7, 13}. Según un informe nacional¹³, no ocurrieron complicaciones en pacientes esplenectomizados por MF, seguidos en promedio por 3 años; en nuestra casuística su riesgo de sufrir infecciones graves y muerte fue de 2,3%, como en otras experiencias¹⁴. En otras series de niños esplenectomizados por traumatismos esplénicos, la morbilidad fue de 1,5% con 40% de morbilidad por infección⁷, la que podría disminuir con inmunizaciones con vacuna neumocócica pues 50% de las septicemias en pacientes con esplenectomía son causadas por estreptococo pneumoniae y 80% de estas son producidas por alguna de las 14 cepas cuyos polisacáridos incluyen las vacunas habituales¹⁵; cuyo contenido se ha ampliado recientemente a las de un total de 23 cepas¹⁶. No existe una conducta uniforme res-

pecto al uso profiláctico de antibióticos, y no será fácil lograrlo pues han aparecido cepas de neumococos resistentes a la penicilina y, por otra parte el otro 50% de las septicemias es producido en proporciones similares por *Neisseria meningitidis*, *Escherichia coli*, *Hemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus sp.*, todos con diferentes patrones de sensibilidad a los antimicrobianos.

Existe, sin embargo, acuerdo en que el niño esplenectomizado antes de los 6 años debe recibir antibióticos como profilaxis; no ocurre lo mismo respecto al niño mayor y el adulto.

El antibacteriano de elección es la penicilina, pero existe una tendencia creciente a usar drogas capaces de controlar el *H. influenzae*. No hay datos definitivos en apoyo de una u otra conducta; sin embargo las drogas diferentes de la penicilina son caras, y no hay experiencia sobre sus efectos en la flora intestinal y otros secundarios cuando se las emplea por largo tiempo.

Se sugiere el uso profiláctico de penicilina oral en dosis de 125 a 250 mg., 2 veces por día en pacientes de 2 a 6 años. Después de los 6 años, algunos recomiendan usar amoxicilina oral cuando aparece fiebre y consulta inmediata⁶.

En los pacientes esplenectomizados que vuelven a lugares de origen alejados de los centros asistenciales se recomienda profilaxis con Penicilina Benzatina cada 28 días en los primeros 2 años que siguen a la esplenectomía, que son los de mayor riesgo¹³. En los niños que tienen fácil acceso a los centros asistenciales sugerimos controles médicos periódicos reforzando a través de ellos la conducta más adecuada frente a cuadros febriles.

RESUMEN

A raíz de 10 casos índices, se estudiaron 10 familias con un total de 20 pacientes que sufrían microesferocitosis hereditaria. El diagnóstico fue tardío, en la mayoría de los casos en edad escolar. En sólo 2 niños la enfermedad fue identificada en el periodo de RN porque sus madres estaban en estudio por anemia y sufrieron

crisis hemolíticas durante el embarazo. De un total de 20 episodios de complicación, las crisis hemolíticas constituyeron el 80%, las crisis aplásicas el 15% y la coleditiasis el 5%. Las crisis aplásicas fueron más severas porque fueron acompañadas por anemia importante.

REFERENCIAS

1. Bravo M., Vildósola J.: Anemias en el lactante menor. Bol. Hosp. San Juan de Dios, 25: 239, 1980.
2. Sullivan D.W., Glader B.E.: Hereditary Spherocytosis. *Pediatr. Ann* 9: 308, 1980.
3. Rencoret G., Vargas L., García H.: Esferocitosis Hereditaria. Bol. Hosp. San Juan de Dios 26: 294, 1979.
4. Bass B.E., Smith W.S. et al.: Further evidence for location of the Spherocytosis gene on chromosome 8. *Ann. Int. Med.* 99: 192, 1983.
5. Palek J., Samuel S.E.: Red cell membrane skeletal defects in hereditary and acquired hemolytic anemias. *Seminars Hematol.* 20: 189, 1983.
6. Figueroa R., Rivera M.: Esferocitosis Familiar Congénita. *Rev. Chil. Pediatr.* 54: 340, 1983.
7. Lux S.E., Wolfe L.C.: Inherited disorders of the red cell membrane skeleton. *Pediatr. Clin. North. Amer.* 27: 453, 1980.
8. Editorial: Bone-marrow aplasia and Parvovirus. *Lancet* 2: 21, 1983.
9. Kelleher J.F., Luban J.L., Mortimer P.P., et al.: Human serum "parvovirus". A specific cause of aplastic crisis in children with hereditary spherocytosis. *J. Pediatr.* 102: 720, 1983.
10. Dunean J.R. y cols.: Aplastic crisis due to parvovirus infection in pyruvate kinase deficiency. *Lancet* 2: 14, 1983.
11. Ventura C.S.: Hereditary spherocytosis with hemolytic crisis during pregnancy. *Aust. N.Z.J. Obstet. Gynaecol.* 122: 50, 1982.
12. Ho-Yen Do: Hereditary spherocytosis presenting in pregnancy. *Acta Haematol.* 72: 29, 1984.
13. Bravo M. y cols.: Esplenectomía en niños. Revisión de 75 casos. *Rev. Chil. Pediatr.* 47: 203, 1976.
14. Singer B.: Postsplenectomy sepsis. *Perspect. in Pediatr. Pathol.* 1: 285, 1973.
15. Taboada H.: Vacuna Anti-neumocócica, en: Manual de Pediatría, Winter A. y Puentes R. (Ed.), Hospital Sótero del Río y Universidad Católica, Santiago de Chile, 1984, Tomo I pág. 342.
16. Gleibink G.S.: Preventing pneumococcal disease in children. *Pediatr. Infect. Dis.* 4: 343, 1985.