Rev. Chil. Pediatr. 58(1): 61-65, 1987

Esferocitosis hereditaria en el período de recién nacido

Dr. Lautaro Vargas P.¹; Dra. Susana Messen H.¹; Dra. Elizabeth Hubach K.²
Dr. Hugo García U.¹

Clinical manifestations of hereditary spherocytosis in the neonatal period

The clinical and hematological features of seven newborn infants with hereditary spherocytosis (HS) were analyzed, 5 of them had familial antecedents of the disease. All 7 patients with neonatal HS had early and intense jaundice. Phototherapy was employed in all of them, but 3 required exchange transfusions. The evolution of these patients showed the same patterns that those cases whose HS diagnosis was established at later ages. Another 29 cases, recognized after the neonatal period, were also analyzed. In this later patients pathological neonatal jaundice was noted in 44.8% of the cases. Probably HS with hemolytic jaundice in the newborns is underdiagnosed and should be investigated in every patient with neonatal jaundice of unknown origin: familial antecedents of HS must be inquired, specially if there is anemia, and complete hematological study (osmotic fragility test included) together with a differential diagnosis with ABO incompatibility should also be done.

(Key words: Hereditary spherocytosis, signs and symptoms, neonatal period, newborn infants, early manifestations).

La esferocitosis hereditaria (EH) es la anemia hemolítica congénita más frecuente en Chile y también en los países del norte de Europa y en la población de raza blanca de Estados Unidos, país en el que se estima que tiene una incidencia de un caso nuevo por cada 5 a 15.000 habitantes^{1,2}. En nuestro país no existen estadísticas de incidencia aunque nuestra impresión es que debe ser menor a las cifras norteamericanas.

Si bien la EH es una enfermedad congénita y por lo tanto presente en el período neonatal, no es frecuente formular el diagnóstico en esta edad. Sólo hemos encontrado dos referencias de EH de presentación neonatal en los últimos diez años^{3,4}.

Hasta 1983 se habían comunicado 29 recién nacidos (RN) con EH³. En una comunicación anterior en que se revisó la casuística de 25 casos pediátricos del hospital San Juan de Dios, en sólo 2 (8%) se había formulado el diagnóstico en el período del RN⁵. En los últimos años de 11 nuevos casos del mismo centro, 5 fueron diagnosticados en el período neonatal lo que parece debido a una actitud de búsqueda de la enfermedad en RN con hiperbilirrubinemia de causa no explicada y en los RN hermanos de pacientes diagnosticados con anterioridad.

Por las consideraciones anteriores hemos creído de interés analizar las características clínicas y hematológicas de la EH con el período neonatal.

También se analizaron retrospectivamente, a modo de referencia, otros 29 casos de EH diagnosticados después del período neonatal en la unidad de hematología del hospital San Juan de Dios en los últimos 15 años (1969-1984).

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron en forma retrospectiva 7 casos de EH

1. Servicio de Pediatría, Hospital San Juan de Dios. Departamento de Pediatría, División Ciencias Médicas Occidente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
2. Becario. Departamento de Pediatría, División Ciencias Médicas Occidente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

cuyo diagnóstico se planteó en el período del recién nacido, confirmando en todos con un completo estudio realizado en el período de lactante o preescolar. El diagnóstico de EH se basó en la presencia de anemia regenerativa con características hemolíticas de curso crónico, importante esferocitosis en el estudio del frotis sanguíneo (++ a ++++) y aumento de la fragilidad osmótica.

En la mayoría de los casos se revisaron los frotis sanguíneos de ambos padres. En algunos enfermos se completó el estudio con exámenes complementarios como autohemólisis, sobrevida del glóbulo rojo con Cr⁵¹, captación esplénica con Cr⁵¹, mielograma.

Se registraron las principales características clínicas y de laboratorio que presentaron los pacientes en el período de recién nacido y también en la evolución ulterior.

Los enfermos han sido seguidos por lo menos por uno de los autores durante períodos entre 5 meses a 6 años. Para el seguimiento se definió como formas graves de EH las que presentan 5 o más crisis hemolíticas o aplásticas que requieren transfusiones o las que permanentemente tienen hematocritos entre 20 y 25%. Las formas leves son las que no presentan anemia o esta es discreta y en los que la alteración de la fragilidad osmótica es leve o sólo se manifiesta después de incubación durante 24 horas. Las formas moderadas tienen características intermedias entre las graves y las leves.

RESULTADOS

Las características clínicas y hematológicas de los pacientes se describen en la Tabla 1.

Cuatro de los 7 recién nacidos eran mujeres (57%). Todos los enfermos tuvieron anemia e ictericia en el período neonatal y cinco tenían antecedentes familiares de EH (71%). La ictericia fue intensa en los siete casos (mayor que 13,2 mg x dl de bilirrubinemia total) y alcanzó su máximo en el tercer o cuarto día, salvo un caso que a las 10 horas había alcanzado la cifra antes descrita, debiendo ser sometido a exsanguinotransfusión. Todos los recién nacidos fueron tratados con

fototerapia y en 3 fue necesario realizar recambio sanguíneo.

Todos los enfermos presentaron anemia intensa que fue severa en 3 (hematocrito < 30%) y todos recibieron transfusión de glóbulos rojos, que debió repetirse en 2 enfermos. En los 7 la anemia tenía características hemolíticas con reticulocitos entre 8 y 15,5%, policromatofilia y microesferocitosis moderada a intensa (++ a ++++). Las pruebas de Coombs fueron siempre negativas, no se detectó incompatibilidad Rh y sólo en un caso había incompatibilidad de grupo clásico. Tres de los 7 niños tenían esplenomegalia entre 1 y 2 cm bajo el reborde costal.

Las pruebas de fragilidad osmótica realizadas entre los 3 y 12 meses de edad estuvieron alteradas en los 6 casos en que se practicaron. El seguimiento de estos niños ha durado entre 5 meses y 6 años, en sólo 2 es menor que 1 año. La mayoría de los enfermos han tenido un curso leve o moderado con la única excepción de un caso que debió ser esplenectomizado a la edad de 5 años.

De los 29 casos con EH detectada después del período neonatal 18 (62%) eran mujeres y 20 (69%) tenían 3 o más años de edad en el momento del diagnóstico, y 58,6 (17/29) de los casos tenían antecedentes familiares.

En contraste con los hallazgos en el recién nacido la forma de presentación más frecuente fue la anemia aislada 37,9% (11/29) mientras que la forma icterico anémica se encontró en 31,1% (ver Tabla 2).

Del total de 29 enfermos, en 13 (44,8%) fueron registrados antecedentes de ictericia neonatal, que en 7 casos habían obligado a usar fototerapia y en 3 exsanguinotransfusión, sufriendo uno de estos últimos secuelas neurológicas sugerentes de kernicterus.

Tabla 1.
Características clínicas y hematológicas de 7 casos esferocitosis hereditaria identificada en el período neonatal

Nombres	CB	XS	KM	CS	GB	CR	MN
Antecedente familiar	+	+	+	+	-	+	-
Ictericia clínica (+ a ++++)	++++	++	+++	+++	++	++	++
Palidez (+ a ++++)	++	++	++	+++	+++	++	++
Esplenomegalia cm.s	1	2	1	-	-	-	-
Hematocrito %	34	31	28	27	24	33	33
Reticulocitos (+ a ++++)	10	15,5	10	10	8	13	13,5
Microesferocitos (+ a ++++)	++	++	++	++	+++	++	++
Bilirrubinemia mg %	18,6	16	21,3	16	16	13,2	13,2
Fototerapia	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Recambio	1	NO	1	NO	NO	NO	1
Trasfusiones G.R.	1	1	2	1	3	1	1
Año	1975	1978	1982	1982	1983	1984	1984

Tabla 2.

Forma de presentación de 29 pacientes
con esferocitosis hereditaria identificados
después del período neonatal.

Anemia aislada	11	37,9%
Ictericia y anemia	9	31,1%
Asintomática	4	13,8%
Ictericia aislada	3	10,3%
Crisis aplásica	2	6,9%
Total	29	100

DISCUSION

La EH tiene frecuentemente expresión clínica en el RN aunque en sólo la minoría de los casos se plantea o confirma el diagnóstico. En la Tabla 3 se detallan las principales características hematológicas de los casos de EH neonatal comunicados en la literatura^{3,6-17}.

Las manifestaciones más frecuentes de la EH en el RN son ictericia y anemia hemolítica con esferocitosis en el frotis sanguíneo a las que se agregan los antecedentes familiares y el aumento de la fragilidad osmótica de los glóbulos rojos.

En nuestra casuística de EH diagnosticada después del período neonatal y en otras series⁶ existe el antecedente de ictericia importante en casi la mitad de los casos.

En la mayoría de las EH diagnosticadas en el período neonatal la ictericia se hace evidente en las primeras 48 hrs. pero también puede tardar

hasta una semana en aparecer⁸. En nuestro estudio fue precoz pero de ascenso lento llegando al máximo entre el tercero y cuarto día y puede alcanzar ocasionalmente magnitudes peligrosas que obligan a efectuar exsanguinotransfusión. Hay varios casos de kernicterus en la literatura^{8,9,10,16}.

Con el recambio sanguíneo la hemólisis disminuye significativamente ya que se reemplazan los esferocitos, de sobrevivencia muy corta, por eritrocitos normales. Este hecho explica que generalmente no se produce rebote de la ictericia como ocurrió con nuestros casos. en la literatura sólo hay un caso que necesitó dos exsanguinotransfusiones⁶.

La otra manifestación relevante de la EH de presentación neonatal es la anemia que puede alcanzar importante magnitud como ocurrió en todos nuestros casos, que cursaron con menos de 35% de hematocrito o menos de 15 g x dl de hemoglobina. En la literatura, sólo 10/23 (43,5%) presentaron menos de 15 g x dl de hemoglobina. Trucco observó que al coexistir la EH con incompatibilidad de grupo clásico la anemia es siempre muy intensa⁷ lo que también comprobamos en un caso. La anemia se corrige con transfusión de glóbulos rojos y/o con la exsanguinotransfusión. En ocasiones es necesario repetir las transfusiones.

La presencia de esferocitosis en el frotis sanguíneo se observó en todos nuestros casos siendo moderada en la mayoría (6/7) y marcada sólo en

Tabla 3.

Hallazgos hematológicos en esferocitosis de presentación neonatal
(Revisión de la literatura) (modificado de Schröter y Kashnitz)³

	Nº pacientes	Hemoglobina* g/dl		Reticulocitos** %		Bilirrubina** mg/dl			Esterocit. Recamb.	
		≤15	>15	≤10	>10	≤10	10 a 20	>20		
Schröter ³	5	2	3	3	2	1	3	1	3	1
Agarwal ⁴	1		1		1		1		1	
Stamey ⁶	4	3	1	1	2			4	4	4
Trucco ⁷	7	5	2	6		1	5	1	6	4
Roddy ¹⁰	2		2					1		1
Shapiro ¹²	1		1						1	
Betke ¹⁴	1		1	1				1	1	1
Macaulay ¹⁵	1		1							
Olsen ¹⁶	1				1			1	1	1
Robinson ¹⁷	1		1				1			1
Kostinas ²³	3			1			1		2	1
LeJong	2			1	1		1	1		
Nuestro estudio	7	7		1	6		6	1	7	3
Total	36	17	13	14	13	2	17	11	26	17

* valor más bajo registrado.

** valor más alto registrado.

un paciente. En la literatura aparece descrita la presencia de esferocitosis en el 65% de los casos³.

La esplenomegalia en la EH del RN no es un hecho muy relevante tal como sucedió en nuestros enfermos.

Otro elemento clínico de gran importancia es el antecedente familiar de EH en uno de los padres, que en nuestra casuística estuvo presente en el 71%. No siempre el antecedente de EH familiar es evidente, por lo cual es necesario buscarlo preguntando por antecedente de EH o de esplenectomía o realizando el examen hematológico a los padres.

La fragilidad osmótica puede estar normal en la EH neonatal, si se la compara con los valores establecidos para adultos, pero es francamente aumentada si se la compara con curvas propias del RN, como lo ha demostrado Schröter³.

La expresión clínica de la EH en el período neonatal, no permite predecir una evolución grave a posteriori, como se pudiera deducir por la severidad de la anemia que presentan los RN¹⁸. Así parece acontecer también con nuestros pacientes, cinco de los cuales tienen un seguimiento suficiente y cuya evolución ha sido semejante a los casos diagnosticados después del período neonatal. El glóbulo rojo del RN tiene numerosas condiciones que lo hacen más susceptible a la hemólisis. Sólo mencionaremos algunos de estos factores: menor deformabilidad¹⁹, disminución del consumo de glucosa por glicólisis disminuida²⁰, mayor sensibilidad a la injuria oxidativa y a la hemólisis osmótica^{21,22}.

El diagnóstico de la EH en el RN ofrece dificultades ya que existen numerosas condiciones mucho más frecuentes que producen ictericia en el RN. El hemograma al demostrar la esferocitosis es el examen más valioso para el diagnóstico diferencial de un cuadro de ictericia neonatal no explicado especialmente si hay anemia. Hay que tener en cuenta, sin embargo, que la incompatibilidad ABO, la sepsis y algunas enzimopatías congénitas pueden evolucionar con esferocitosis de grado variable.

La incompatibilidad ABO es 40 a 50 veces más frecuente que la EH. La prueba de Coombs habitualmente es negativa o ligeramente positiva de modo que no es de gran utilidad en el diagnóstico. Tampoco se soluciona el problema con el estudio de la fragilidad osmótica ya que puede estar alterada en la incompatibilidad ABO si se acompaña de esferocitosis importante. La confirmación diagnóstica se obtendría al comprobar la EH en uno de los padres que está presente en un alto porcentaje. La confirmación definitiva puede obtenerse ulteriormente al estudiar los enfermos en el período lactante. La esferocitosis por incompatibilidad ABO desapa-

rece a los 2-3 meses lo que no sucede en la EH en que la esferocitosis persiste durante toda la vida al igual que las alteraciones de las pruebas de laboratorio (fragilidad osmótica, autohemólisis, etc.).

En todos los casos en que se ha confirmado el diagnóstico de EH es importante advertir a los padres la alta probabilidad de que nuevos hijos hereden el rasgo y sufran hemólisis patológica en el período neonatal que manejada adecuadamente se controla sin mayores riesgos.

RESUMEN

Se analizan las características clínicas y hematológicas de 7 RN portadores de EH, 5 de los cuales tenían antecedentes familiares positivos. Los 7 casos presentaron ictericia precoz con ascenso importante de la bilirrubinemia que obligó a usar fototerapia en todos y en 3 a realizar exsanguinotransfusión. Los 7 enfermos presentaron anemia importante que debió tratarse con transfusión de glóbulos rojos. La mayoría de los casos presentó como evolución una forma leve o moderada tal como sucede en la EH diagnosticada más tardíamente. Se acusan los datos de la literatura que coinciden con los hallazgos anotados. Como referencia se analizan otros 29 casos de EH diagnosticados en edades más tardías encontrando el antecedente de ictericia neonatal patológica en el 44,8% lo que sugiere que la hemólisis con manifestaciones clínicas está presente en el período neonatal con mucho más frecuencia de la diagnosticada. Se pone énfasis en que debe investigarse la EH en todos los casos de ictericia neonatal de causa no explicada y especialmente si se acompaña de anemia. Deben investigarse los antecedentes familiares de EH y hacer un estudio hematológico completo que incluya el examen de fragilidad osmótica. El diagnóstico diferencial más importante es con la enfermedad hemolítica por incompatibilidad ABO.

REFERENCIAS

1. Weed, R.: Hereditary spherocytosis. Arch Intern Med 135: 1316, 1975.
2. Morton N.E., McKinney A.A.: Genetics of spherocytosis. Am J. Hum Genet 14: 170, 1962.
3. Schröter W., Kashnitz E.: Diagnosis of hereditary spherocytosis in newborn infants. J Pediatr 103: 460, 1983.
4. Agarwal, M.B., Kumud, P.M., Mehta, B.C.: Hereditary spherocytosis in a neonate. Indian Pediatr 16: 359, 1979.

5. *Rencoret, G., Vargas L., García H.*: Esferocitosis hereditaria. Bol Hosp SJ Dios 26: 293, 1979 (Chile).
6. *Stamey, C.H., Diamod, L.*: Congenital Hemolytic anemia in the newborn. Am J Dis Child 94: 616, 1957.
7. *Trucco, J.L., Brown, A.K.*: Neonatal manifestations of hereditary spherocytosis. Am J Dis Child 113: 263, 1967.
8. *Burman, D.*: Congenital spherocytosis in infancy. Arch Dis Child 33: 335, 1958.
9. *Erlandson, M., Hilgarner, M.*: Hemolytic disease in the neonatal period and early infancy. J Pediatr 54: 566, 1959.
10. *Rody, R.*: Two cases of hereditary spherocytosis manifested in the newborn period. J Pediatr 44: 213, 1954.
11. *Berheim, M., Francois, R., Mouriquand, C., Germain D., Germier, M.*: Les manifestations neonatales de la maladie de Minkowski Chauffard. Ann Pediatr (Paris) 37: 476, 1960.
12. *Shapiro, C.M., Josephson, A.M., Rozengvarg, S., Kaufman, A.*: Hereditary Spherocytosis in the neonatal period. J Pediatr 50: 308, 1957.
13. *Lelong, M., Alagille, D., Dorment, J.*: La forme ictérique neonatale de la maladie de Minkowskiet Chauffard. Arch Franc Pediatr 16: 577, 1959.
14. *Betke*: Icterus neonatorum gravis als Manifestation einer hereditarem Spherocytose. Z Kinderheilk 78: 359, 1956.
15. *Macaulay, D.*: Acholuric jaundice in a newborn infant. Arch Dis Child 26: 241, 1951.
16. *Olsen, J.*: Hereditary spherocytosis with kernicterus. Acta Paediatr 49: 453, 1960.
17. *Robinson, G.C.*: Hereditary spherocytosis in infancy. J Pediatr 50: 446, 1957.
18. *Lux, S., Glader, B.*: Disorders of the red cell membrane en Nathan, D., Oski, F.A.: "Hematology of infancy and Childhood". Philadelphia, Saunders 1981, pág. 500.
19. *Gross, G.P., Hathaway, W.E.*: Fetal erythrocyte deformability. Pediatr. Res. 6: 593, 1972.
20. *Oski, F.A., Smith, C.A.*: Apparent inappropriate glucose consumption for cell age. Pediatrics 41: 473, 1968.
21. *Schwartz, E., Gill, F.*: Hematology of the newborn en Williams W., Beutler, E., Erslev, A., Luchman, M.: Hematology, New York, Mc Graw Hill 1983, pp. 40.
22. *Robinson, G., Phillips, R., Prytonsky*: Spherocytosis and increased fragility occurring in erythroblastosis fetalis associated with ABO incompatibility. Pediatrics 7: 164, 1951.
23. *Kostinas, J.E., Cant, W.E.F., Wetzel, R.A.*: Autohemolysis of cord blood in congenital spherocytosis and ABO incompatibility. J Pediatr 70: 273, 1967.