

11237
2eg
176

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL DE PEDIATRIA CENTRO MEDICO NACIONAL IMSS



I. M. S. S. C. M. N.
HOSPITAL DE PEDIATRIA
JUL 1986
DEPTO. DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACION

ESFEROCITOSIS HEREDITARIA

DR. SALVADOR RUBIO R.
PROFESOR TITULAR
DEL CURSO

DR. AUGUSTO MERCADO CRUZ
JEFE DE ENSEÑANZA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS RECEPCIONAL

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA
P R E S E N T A L A
DRA. MA. DEL PILAR VICENT FUENTES
MEXICO, D.F. 1986

TESISTA

ASESOR



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ESFEROCITOSIS HEREDITARIA

I N D I C E

I.-	RESUMEN	- - - - -	1
II.-	OBJETIVO-	- - - - -	2
III.-	CONCEPTO-	- - - - -	3
IV.-	SINONIMIA	- - - - -	4
V.-	ANTECEDENTES-	- - - - -	5
VI.-	INCIDENCIA-	- - - - -	8
VII.-	GENETICA-	- - - - -	10
VIII.-	ETIOLOGIA Y PATOGENIA	- - - -	13
IX.-	CUADRO CLINICO-	- - - - -	29
X.-	PAPEL DEL BAZO-	- - - - -	41
XI.-	DATOS DE LABORATORIO-	- - - -	47
XII.-	TRATAMIENTO	- - - - -	55
XIII.-	BIBLIOGRAFIA-	- - - - -	59

I.-RESUMEN.

La esferocitosis es una enfermedad hemolítica crónica, - heredofamiliar, se transmite con carácter autosómico dominante, en la que los eritrocitos circulantes intrínsecamente anormales, sufren una destrucción precoz en presencia de esplenomegalia. Se --- caracteriza clínicamente por: anemia, ictericia y esplenomegalia. El diagnóstico se basa específicamente en el hallazgo de esferocitos en sangre periférica y en el aumento de la fragilidad osmótica de los hematíes a soluciones hipotónicas de cloruro de sodio.

El bazo es tan específico en la detección del defecto -- heritrocitario, que la esplenectomía generalmente produce una remisión clínica completa.

II.-OBJETIVO.

Dar a conocer la frecuencia y la importancia del reconocimiento oportuno de la esferocitosis hereditaria.

III.-CONCEPTO.

Comprende una forma de ictericia caracterizada por esferocitosis, resistencia disminuida de los glóbulos rojos a la hemólisis en soluciones cloruradas, grado variable de anemia de tipo hemolítico y esplenomegalia. El trastorno es crónico, heredofamiliar, pero las manifestaciones llegan a ser tan leves, que la enfermedad puede no reconocerse hasta la edad adulta avanzada (1).

IV.- SINONIMIA.

Hemólisis congénita, ictericia crónica familiar, ictericia crónica acolúrica y anemia esferocítica (2).

V.- ANTECEDENTES.

La esferocitosis hereditaria (EH) fue reconocida hace más de cien años (1871) por Vanlair y Masius (3), estos autores fueron los primeros en describir a los esferocitos como "gránulos rojos",- pequeños, esféricos, más intensamente coloreados que los normales - y sugirieron que éstas células estaban cerca de ser destruidas y -- que esto podría contribuir a un exceso de pigmento biliar y a la -- anemia. Wilson y Stanley en 1893 identificaron primeramente al bazo como causante de la anemia (3). Minkowski en 1900 describe por primera vez la enfermedad (4) y Chauffard en 1907 demuestra la fragilidad de éstos eritrocitos a las soluciones hipotónicas (5). Hayem y Wi-- dal hacen la diferencia entre ictericia hemolítica congénita de anemia hemolítica autoinmune (5), e informan del efecto benéfico de la esplenectomía (1907), basados en el primer reporte de esplenectomía realizado por Spencer y Wills en 1887. Castle y Daland en 1937 de-- mostraron defecto en la estructura de los eritrocitos de los pacient

tes con ésta enfermedad. Jacob y Jand en 1964 (6) encontraron que - la tasa glucolítica global de las células de esferocitosis hereditaria (EH), aumenta de un 20 a 30 % al compararla con las normales. - Palak, Mircevova y Brabec en 1969 (7) informaron una tasa glucolítica mayor por medio de la reducción del 2,3-difosfoglicerato. Harris y Prakerd en 1953, Berths en 1959 y Jand en 1964 (6), observaron -- que inicialmente existe un incremento del flujo de sodio a través - de la membrana. Jacob en 1965 (8), sugiere que el aumento del trabajo glucolítico, no se debe a un defecto directo, sino, a un mecanismo compensatorio que asegura la disponibilidad de la cantidad suficiente de ATP para superar la mayor permeabilidad de sodio. Cooper y Jand en 1969 (9) estudiaron la posible alteración en la distribución de los lípidos en la membrana del eritrocito. La Celle en 1970 efectuó estudios de microcirculación esplénica y demostró que el -- espacio más pequeño que puede atravesar una célula normal sin romperse es de 3 micras (10). En 1977 Valentine demostró deficiencia - en el AMP cíclico dependiente de la actividad de la proteínakinasa - en la membrana del esferocito, ésta enzima cataliza la fosforilación de varios polipéptidos, los cuales , se ha postulado, afectan la forma de la célula y la capacidad de deformabilidad (11).

Hill en 1981, concluye que la diferencia entre EH y membrana normal del esferocito persiste en el citoesqueleto aislado, - la alteración se encuentra en una serie de cambios de la fosforilación de las bandas de proteínas 2.1 y 4.1, siendo ésta la base molecular central de la EH.

La banda 2.1 es conocida además como ankirina, las proteínas más abundantes del citoesqueleto son la espectrina y la actina, - y están unidas a la membrana celular por la bandas 2.1 y 4.1 (22). -

Johnson y Himberg en 1982, presentan evidencia de que tanto las plaquetas como las células rojas de la EH son defectuosas (23).

En los defectos graves que originan inestabilidad del esqueleto, sugieren una vía común de la destrucción eritrocítica: pérdida de fragmentos de membrana, disminución del cociente área-volumen, disminución de la capacidad de deformabilidad celular, atrapamiento esplénico y muerte eritrocítica.

VI.- INCIDENCIA.

La esferocitosis es una de las anemias hemolíticas hereditarias más frecuentes (2), se han informado casos prácticamente en todo el mundo; sin embargo, se observa más comúnmente en pacientes de raza caucásica de norte de Europa (12). En nuestro país se ha reportado también como la más frecuente de las anemias hemolíticas hereditarias (13), afecta por igual a ambos sexos. La edad de presentación varia desde el nacimiento hasta la edad adulta, -- con grados diversos de severidad, por lo que, el diagnóstico en -- los casos leves no raramente se hace hasta las etapas de adulto jo ven o edades más avanzadas. La incidencia entre hermanos se aproxima al 50%.

En Estados Unidos de Norteamérica la prevalencia es aproximadamente de 220 casos por millón (12). Estas cifras no difieren de las encontradas en el norte de Europa: 22 casos por 100,000 habitantes (4).

En el hospital Infantil de México Federico Gómez, en el lapso de 1971-1980, se recopilaron 50 casos; uno por cada 1332 ingresos al hospital (15). En el Hospital De Pediatría del Centro -- Médico Nacional, no se tienen cálculos sobre el particular, pero - para dar una idea de frecuencia, podemos mencionar que en el período de 1979-1981 se encontraron 30 casos.

VII.- GENETICA.

La esferocitosis hereditaria (EH), es un padecimiento -- hematológico que se transmite en forma autosómica dominante, la enfermedad se expresa en los heterocigotos, afecta por igual ambos - sexos, no se han descrito homocigotos puros los cuales son incom-- patibles con la vida (14).

Los padres no se encuentran afectados en el 25% de los - casos (14); la explicación genética para éstas variantes esporádi-- cas es incierta. Estudios previos refieren que esto es debido a -- una expresión variable del gene de la EH; pero las investigaciones cuidadosas de Morton y col. (14), sugieren que la penetrancia del-- gene es alta (cerca del 90%), y que la mayoría de los casos esporá-- dicos son debidos a mutaciones espontáneas (25% de los casos de EH en general). Sin embargo, la existencia de unas pocas familias con múltiples niños afectados y padres normales sugieren que algunos - casos aparentemente esporádicos, pueden ser debidos a penetrancia-

variable (17). Se ha considerado además la posibilidad de que éstos puedan representar una variante recesiva de la EH, ya que existe una enfermedad virtualmente idéntica en el humano que se transmite en forma autosómica recesiva en el ratón (18). Recientemente ha sido descrita en el Japón una forma probablemente recesiva de EH. Estudios genéticos sugieren que el gene dominante pudiera estar localizado en el cromosoma 12 y unido en el locus GM. También se han sugerido uniones de locus HLA sobre el cromosoma 6 (16), (19).

En los estudios de Kimberling, se ha comprobado que la alteración genética es secundaria a traslocación del brazo corto del cromosoma 8 al brazo corto del cromosoma 12 y esto es debido a que el locus está muy cerca del centrómero en donde se realiza la ruptura (21).

También el mismo autor comprobó por medio del estudio de bandeos de los cromosomas, que el gene de la EH está en el cromosoma 14, ver figura 1, (21).

CROMOSOMA 14

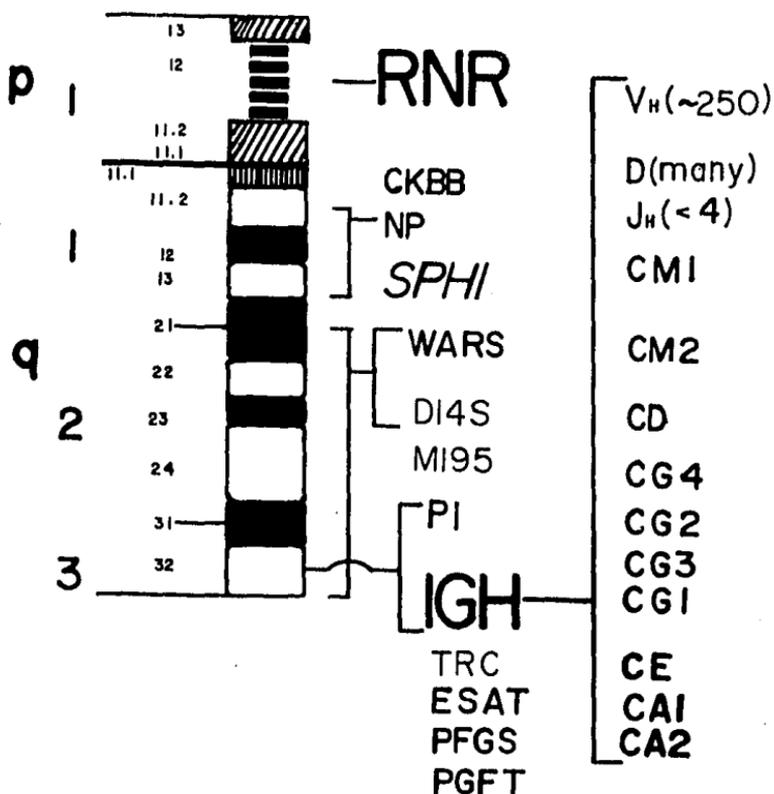


FIGURA No. 1.

CROMOSOMA 14

NOMENCLATURA

RNR.- RNA ribosomal

13_p 12, 14_p 12, 15_p 12, 21_p 12, 22_p 12 (A)

CKBB.-Creatinkinasa tipo cerebral

chr 14 (?y 17) (S)

NP.- Fosforilasa nucleosido

14_q 13 (S,D)

SPHI._Esferocitosis, Denver tipo

(chr. 14, ligado a GM) (F)

WARS.-Triptofanil-RNA sintetasa

chr 14(S)

D 1451. Segmento DNA

14_q 21_q ter
(s)

M195.-Proteína externa de membrana

195 chr 14 (S)

PI.- Alfa-1-antitripsina

14_q (F,S)

IGH.-Sitio de acción de inmunoglobulinas pesadas

chr 14(S)

TRC.-Receptor de célula T para antígeno MHC

,chr. 14 (H)

ESAT.Stereasa B3 chr 16S

PFGS Fosforibosil Formilglicinamida sintetasa

chr 14 (S)

PGFT Fosforibosil glicinamida formiltransferasa

chr 14 (S)

VIII.-ETIOLOGIA Y PATOGENIA.

La supervivencia de los hematíes en la circulación, depende fundamentalmente del mantenimiento de una forma bicóncava lisa y de la posesión de suficiente superficie de membrana que permitan a las células experimentar grados extremos de deformación que requiere la circulación (fotografía 1).

Durante 120 días de vida, el eritrocito se enfrenta a demandas extraordinarias de deformidad e integridad estructural necesarias para pasar a través de cavidades de pequeño calibre, soportar el corazón que late y sobrevivir al medio sofocante del bazo.

Los conocimientos cada vez más completos de las partes de la membrana del eritrocito que regulan las funciones, han permitido a los investigadores clasificar los trastornos heredados de la membrana del hematíe, basándose en sus defectos moleculares así como - la desorganización de la arquitectura del hematíe como vía final -- para la morfología anormal o el acortamiento de la vida del eritro-

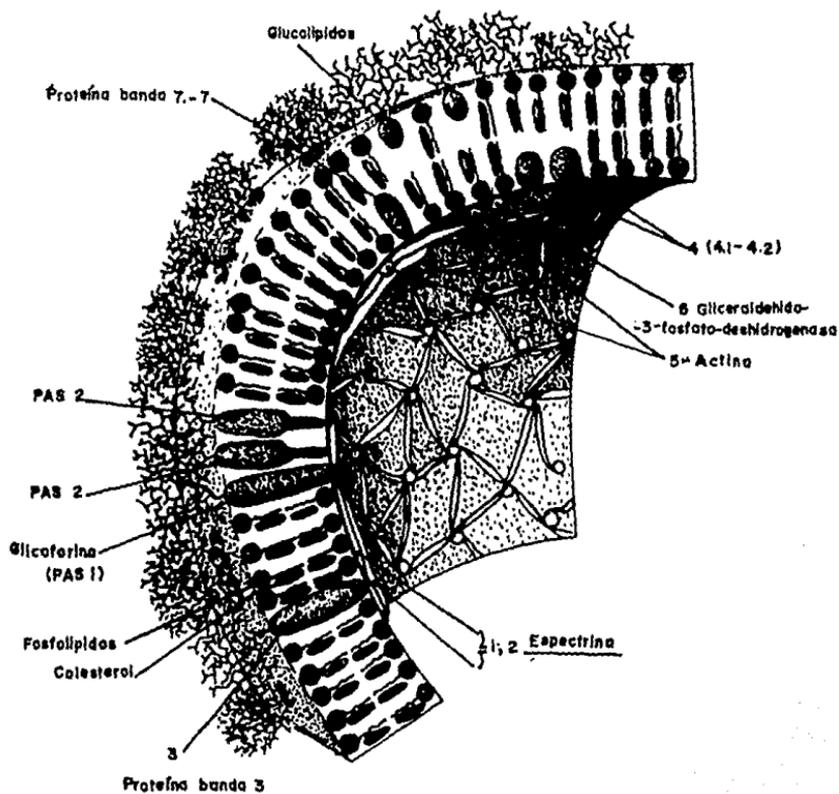
cito, siendo éste el caso específico de la esferocitosis hereditaria (EH). Ver figura 2.

Estructura normal de la membrana.- La membrana del eritrocito está formada por una capa doble de lípidos dispuestos asimétricamente, con colinafosfolípidos concentrados en la mitad externa y aminofosfolípidos concentrados en la mitad interna (24).

En el estudio de Haest y col. en 1978 sugiere que esta asimetría de los lípidos, puede ser conservada por la interacción de los lípidos internos de la membrana con proteínas específicas (25), (27), desconociendo su función.

La disposición de las proteínas es enumerada según la movilidad electroforética en geles de poliacrilamida (SDS), figura 3 según el sistema de Steck (26). Las proteínas que se introducen o abarcan toda la capa doble lipídica se llaman proteínas integrales de membrana y actúan como antígenos o receptores (ejemplo; glucosforinas A y B) o como conductores (ejemplo: banda 3, conductor principal de transporte de aniones). El segundo grupo mayor de proteínas de la membrana, está dentro de la doble capa de lípidos, en contacto con el citoplasma; son las proteínas periféricas de la membrana e incluyen enzimas (ejemplo: banda 6, gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa) y un grupo importante de proteínas estructurales.

Proteínas estructurales y esqueleto de membrana.- Si se exponen eritrocitos a detergentes no iónicos, se solubilizan los lípidos y las proteínas integrales de membrana, quedando una corteza o esqueleto de membrana que consiste principalmente en banda 1 y 2 (espectrina), banda 5 (actina), banda 2.1 (ansirina o anquiri-



Membrana del eritrocito normal.

— FIGURA No. 2

na), y una subfracción de banda 3 (28), (29).

Experimentos recientes hacen pensar que éste citoesqueleto modula cierto número de propiedades de la membrana; a saber:

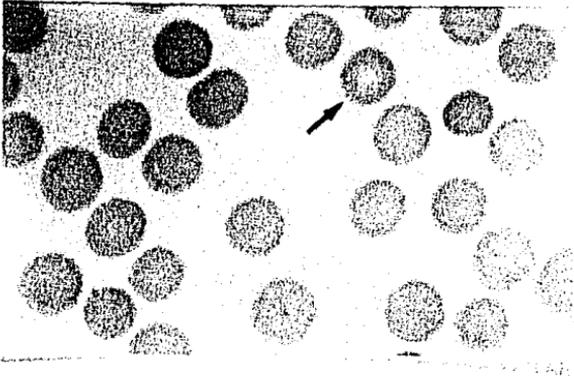
- 1.-Forma del eritrocito (30).
- 2.-Flexibilidad e integridad estructural de la membrana (31).
- 3.-Topografía de las proteínas integrales de membrana (32).
- 4.-Asimetría de lípidos (33).
- 5.-Fusión de la membrana y endocitosis (34).

Se ha señalado una posible estructura de los componentes del citoesqueleto y un modelo de sus interacciones; básicamente se liga a la membrana por (35)(36)(27) :

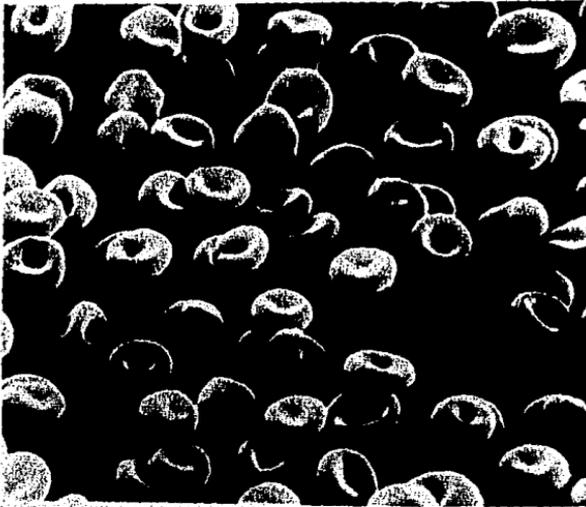
- a).-La asociación de la espectrina (la más grande y más abundante - proteína de la membrana) con la anquirina, una proteína que sujeta la espectrina a la banda 3.
- b).-Combinación de la actina oligomérica a un sitio no identificado en la membrana.
- c).-Posible interacción de la espectrina con los aminofosfolípidos a nivel de la superficie interna de la membrana.

Los componentes del citoesqueleto de la membrana y la -- interacción con la membrana permiten elaborar un plan maestro de -- la arquitectura del citoesqueleto (35), (37), figura 4.

Espectrina (bandas 1 y 2).- La espectrina es una proteína voluminosa (460,000 daltons) que forma el 75% de las sustancias del esqueleto de la membrana. Cada molécula de espectrina consiste en dos cadenas de polipéptidos, banda 1 (240,000 daltons) y banda 2 (220,000 daltons). Por micrografía electrónica se revela que el heterodímero resultante es una molécula larga y flexible en la cual



a).-Eritrocitos normales, con diámetro de 7-8 micras;
La flecha marca un discocito en el cual la biconcavidad es más aparente.



b).-Discocitos normales observados en microscopio electrónico.

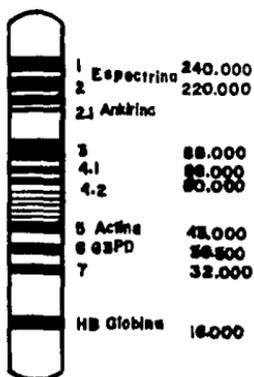
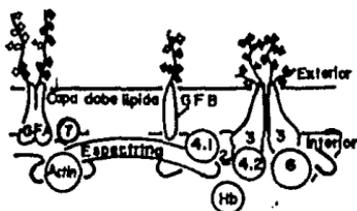
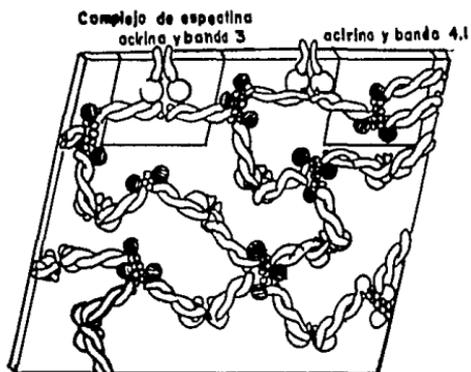


FIGURA No. 3



Esquema de un modelo reciente para la organización del esqueleto de la membrana del hematía.

FIGURA No. 4

las dos subunidades están alineadas de lado a lado y retorcidas -- una sobre otra. Los dímeros de espectrina se unen entre sí en un extremo de la molécula para así formar tetrámeros de espectrina.-- Las condiciones de membrana son de tal índole que aproximadamente 80 a 90 % de la espectrina se presenta en forma de tetrámeros.

Actina (banda 5) y banda 4.1 .- Los hematíes poseen actina estructural y funcionalmente semejante a la actina muscular. -- Forma aproximadamente el 10 % de la malla del esqueleto de la membrana.

Los datos disponibles sugieren que la actina eritrocítica se presenta en forma de filamentos cortos que interconectan las moléculas más voluminosas de espectrina. La interacción de espectrina y actina es compleja y no se ha dilucidado cabalmente, pero hay algunos datos a saber:

- 1.-La relación de las dos proteínas necesita la banda 4.1 y puede ser modulada por ella.
- 2.-La interacción espectrina-actina-4.1 , al igual que las interacciones entre dímeros y tetrámeros de espectrina, probablemente sea crítica para la integridad estructural del esqueleto de membrana.
- 3.-La ligadura de las tres proteínas ocurre en el extremo de la molécula de espectrina, opuesto al extremo que participa en la ligadura dímero tetrámero y puede depender de la fosforilación de la espectrina. Esta interacción puede influir en la forma y la deformidad de la membrana.

Ancirina o Ankirina (banda 2.1).- La ankirina es una esferoproteína voluminosa que contiene sitios de conjugación para --

espectrina y banda 3, y actúa como eslabón del citoesqueleto de la membrana con el lado interno de la capa doble de lípidos. La molécula se presenta en varias formas que difieren en peso molecular, probablemente como resultado de proteólisis in vivo.

Es probable que los defectos en cualquiera de las interacciones mayores del esqueleto de la membrana (espectrina-actina--banda 4.1, dímero-tetramero de espectrina, espectrina-ankirina--banda 3) debiliten el citoesqueleto y trastornen sus funciones. Cabe mencionar que distintos defectos, tendrán resultados fisiopatológicos algo diferentes, pero los efectos graves que originan inestabilidad del esqueleto probablemente muestren una vía común de la destrucción eritrocítica; a saber: pérdida de fragmentos de membrana, disminución de cociente de superficie área-volumen, disminución de la deformidad celular, atrapamiento esplénico y muerte eritrocítica. Tres trastornos hereditarios comparten esta fisiopatología: esferocitosis, eliptocitosis y piropoiquilocitosis hereditaria (38).

Es de aceptación general que la membrana del esferocito es defectuosa, sin embargo, la naturaleza de la lesión molecular--continúa siendo un enigma, son controversiales los distintos hallazgos que se han reportado en la literatura en relación a las proteínas del citoesqueleto. En el presente parecería que la anomalía fisiológica más importante en la EH clásica es una inestabilidad inherente de la membrana ya que su esqueleto es estructuralmente anormal, y evidencias indirectas sugieren que esto puede ser el resultado de un defecto en la espectrina (39); sin embargo todavía no han sido reportadas mediciones específicas de las alte

raciones de las varias proteínas del esqueleto en las formas clásicas de la EH. La gran mayoría de los defectos metabólicos que se han señalado en la EH, posiblemente sean manifestaciones secundarias del presunto defecto estructural.

Metabolismo del calcio .- Se ha encontrado que las proteínas de la membrana del esferocito forman asociaciones anormales con el calcio y con ciertos fármacos catiónicos, y que son necesarias concentraciones superiores de ATP para anular los efectos del calcio sobre la membrana del esferocito que en hematíes normales (40).

Metabolismo de los lípidos.-Dado que los lípidos determinan muchas propiedades de la membrana, se ha pensado que la alteración primaria se encuentra a éste nivel, sin embargo, aún no se ha comprobado. El total de lípidos está disminuido en las células de los enfermos no esplenectomizados y que hemolizan activamente, a pesar de una población celular joven que tendería a incrementar los valores de los lípidos. Los valores de los lípidos de los esferocitos después de la esplenectomía, son similares a los obtenidos en los sujetos normales con bazo; no obstante, los hematíes normales tienen un contenido lipídico aumentado tras la esplenectomía y tanto el colesterol como los fosfolípidos están disminuidos en los esferocitos después de la esplenectomía, comparado con los glóbulos rojos normales en sujetos esplenectomizados (41) (42).--- Las proporciones relativas del colesterol, de los fosfolípidos totales y de las diversas fracciones de fosfolípidos son normales y éstos lípidos de la membrana son estructuralmente estables dentro de la misma cuando el metabolismo celular está intacto. Así una --

CONTENIDO DE LIPIDOS DEL ERITROCITO EN EH.

	PACIENTES EH DESPUES DE - ESPLENECTOMIA	SIN EH DESPUES DE ESPLENECTOMIA	CON BAZO- NORMALES
Co]esterol (10 ¹³ mmoles)	3.53 ± 0.17	4.28± 0.09	3.47 ± 0.11
Fosfolípidos (10 ¹³ mmole)	3.87 ± 0.22	4.59 ± 0.11	4.08 ± 0.08
F. osmótica	Frágil	Resistente	Normal
Morfología	Esferocitos	Dianas	Discocitos

TABLA No. 1.

característica de los esferocitos es la disminución de todos los lípidos normales presentes en la membrana; no obstante, es importante observar que ésta simple disminución es insuficiente para explicar la forma esferoidal, lo cual sugiere que la anomalía de la asociación lípido proteína puede ser de fundamental importancia. Otro punto que lo apoya es el hecho de que ante una depleción de glucosa in vitro, las membranas celulares del esferocito experimentan una pérdida simétrica de colesterol y fosfolípidos a un ritmo mucho mayor que el observado en hemáties normales (43).

Metabolismo del sodio.- Otra alteración que se ha planteado es el de la permeabilidad excesiva de la membrana al sodio la cual no guarda correlación con la duración de la vida del eritrocito y posiblemente sea secundaria. Las membranas de los hemáties tienen que cumplir la doble función de proveer suficiente zona de superficie y capacidad de deformidad para permitir que la célula experimente cambios de forma en la circulación y de mantener, así mismo, una barrera de permeabilidad. El glóbulo rojo es libremente permeable a los aniones del plasma, cloruros, bicarbonato y agua. Sin embargo, los cationes de sodio y potasio cruzan la membrana normal solamente a un ritmo relativamente lento. Con el fin de regular su volumen y de mantener el equilibrio osmótico en presencia de la presión osmótica de sus componentes impermeables (principalmente hemoglobina y los diversos productos intermedios glucolíticos), el hemátie sostiene un sistema de transporte de hierro activo que consume energía. En los seres humanos el sodio penetra a la célula por transferencia pasiva a lo largo de un gradiente electroquímico que es "bombeado" activamente al-

exterior; el potasio es transportado activamente hacia la célula - contra un gradiente y difunde pasivamente al exterior. Dentro de - ellos se pueden señalar una hiperactividad de la bomba de sodio a - fin de evitar una entrada excesiva de ese catión y la salida de -- potasio (Harris y Prankerd, 1955; Bertles en 1969, Jacob y Jandl, - en 1964)(6). En la célula esferocítica el defecto de la membrana - permite una difusión pasiva más rápida del sodio hacia el interior de la célula y para mantener constante la concentración intracelular el bombeo del sodio debe, por tanto, aumentar en actividad, es - to hace aumentar la necesidad de ATP procedente de la glucólisis - del eritrocito, incrementándose aproximadamente en un 18%, lo cual balancea efectivamente el flujo de sodio. Si las células se ven -- privadas de esta fuente de energía, la salida o escape de catio - nes, no puede entonces equilibrarse y la célula entra en lisis -- osmótica (44).

En la actualidad, parece probable que la anomalía de im - portancia fisiológica consiste en una inestabilidad inherente a la membrana. El esferocito se fragmenta más fácilmente que las células normales, cuando experimenta ataque directo o metabólico y po - siblemente pierde fragmentos de membrana y área de superficie más rápidamente que los hematíes normales al cruzar por la circula -- ción.

El hematíe esferocítico tiene área de superficie de men - brana casi normal cuando es liberado de la médula ósea, pero al - perder la superficie de membrana y disminuir el cociente de super - ficie-volumen, se torna progresivamente más esférico y menos fle - xible. Este cambio se convierte en crítico cuando el esferocito -

ya no es lo suficientemente deformable para pasar a través de las fenestraciones angostas que separan los cordones y los senos esplénicos. El cambio de forma de discocito a esferocoto, hace a la célula poco elástica y no filtrable a través de los capilares esplénicos que son los tamices más finos del organismo (46). A menudo se afirma que el medio ácido e hipoglucémico de los cordones esplénicos es tan inhóspito que los esferocitos experimentan trastornos metabólicos (47) y, en consecuencia, se apresuran los fenómenos de fragmentación de la membrana y formación de esferocitos.

El glóbulo rojo no contiene glucógeno y depende de la glucosa para la generación de ATP. Tras la incubación sin glucosa, los hematíes normales experimentan cambios estructurales y químicos progresivos. Los niveles de 2-3DFG y ATP descienden, en ausencia de ATP se pierde el control de volumen. Durante las primeras 24 horas las células se hinchan debido a un aflujo de sodio que supera a la salida de potasio. Esta tumefacción celular está asociada con un aumento en la fragilidad osmótica. Los glóbulos rojos que han sufrido éstos cambios tienen una menor viabilidad cuando se inyectan de nuevo a la circulación. Después de 24 o 48 horas de incubación, se pierde la impermeabilidad de la membrana para los cationes y los cationes intracelulares se acercan al equilibrio con el medio. La pérdida de potasio es importante y se acompaña de pérdida de fosfato y de un número de metabolitos intermediarios (6), produciendo una reducción del volumen celular, simultáneamente, la membrana desaparece y después de unas 48 horas de incubación, los hematíes normales se vuelven permeables a la hemoglobina y se produce la autohemólisis (49).

Una prueba inicial de que el metabolismo celular desempeña un papel en la anomalía de los esferocitos, fue el hallazgo de que éstas células sufren un aumento extraordinariamente rápido de la fragilidad osmótica tras incubación estéril (50). Dos datos se relacionan directamente con lo antes mencionado. En primer lugar los esferocitos exhiben un incremento general en el ritmo glucolítico según lo determina el consumo de glucosa y la formación de lactato (6), (50). Cuando la glucosa es limitante, este hipermetabolismo conduce a un declive rápido y prematuro de ATP y 2-3-DPG. Esto sucede incluso en hemáties de enfermos con EH a los que se les practicó esplenectomía y representa una aceleración de la glucólisis anaeróbica, ya que no existe una aceleración en la vía oxidativa (hexosa-monofosfato), (51). En segundo lugar, el ritmo de flujo sódico está aumentado y existe un incremento concomitante de la actividad de la sodio-potasio-ATP-asa.

Parece ser que el aumento en ritmo metabólico resulta del aflujo de sodio pasivo aumentado que requiere una efusión activa de sodio más rápida que lo normal. Esto concuerda con el aumento en el ritmo metabólico de los globulos rojos en otros procesos clínicos (52), en los cuales el flujo activo está aumentado, de ello parece desprenderse que los esferocitos dependen para su preservación de una glucólisis sostenida y en cierta manera acelerada para compensar una anomalía de la permeabilidad de la membrana celular. Esto no pone en peligro a la célula en ausencia de bazo; pero la coloca en mayor desventaja cuando queda atrapada en el bazo y se expone a las condiciones de eritroconcentración y --privación de glucosa.

De lo antes mencionado se desprende que la membrana del esferocito no carece de un componente específico demostrable mediante las técnicas de uso común. Parece más bien que el defecto de membrana consiste en una modificación funcional de las proteínas de la misma que son importantes en la determinación de la zona de superficie celular; están en estrecha asociación con lípidos y calcio, y participan íntimamente en los procesos de transporte a través de la membrana celular.

IX.- CUADRO CLINICO.

El padecimiento es de severidad variable; sin embargo la mayoría de los pacientes manifiestan en algún momento, uno o más de los datos cardinales de la enfermedad; a saber: anemia, ictericia y esplenomegalia (53). La manifestación más frecuente es la anemia (50%), seguida de la ictericia, esplenomegalia o antecedentes familiares positivos (todos ellos de 10 a 15 %). Con excepción de crisis ocasionales y otros datos poco frecuentes, como es la observación por parte de los padres, de carácter irritable o fatiga vespertina. La mayoría de los niños son asintómicos. La ictericia se presenta en algún momento de su evolución, aproximadamente en la mitad de los enfermos es intermitente y a menudo aparece bruscamente durante infecciones por virus, los cuales pueden producir hiperfunción esplénica y aumento de la hemólisis. Puede encontrarse esplenomegalia moderada (2 a 6 cm) en el 50% de los niños durante la lactancia y en 75 a 95 % en el resto de las edades.

El tamaño del bazo no guarda relación con la gravedad del padecimiento (37).

El inicio y severidad de las manifestaciones clínicas - dependen principalmente de la penetración y expresividad del gene. A lo anterior se añaden ciertos factores que exponen a los sujetos afectados a mayor frecuencia y severidad de la enfermedad. -- Estos factores son: las malas condiciones sanitarias, algunos hábitos culturales y alimentación deficiente. (59).

Gruesamente la enfermedad puede observarse en la mitad de los pacientes desde la etapa de recién nacido, con hiperbilirrubinemia, reticulocitosis, normoblastemia y esferocitos típicos. Han sido necesarias exanguinotrasfusiones en algunos niños afectados, reportándose casos de kernicterus. Es imposible diferenciar morfológicamente los esferocitos de la EH, de los esferocitos asociados a incompatibilidad ABO (55).

La precocidad de la ictericia en ésta enfermedad, justifica su primera denominación, "Ictericia Hemolítica Congénita". - La hiperplasia normoblástica compensadora, es tan importante en - algunos casos, que puede producir aumento de la médula ósea, la - cual se extiende hasta la diáfisis de los huesos largos, observan- dose incluso focos de eritropoyesis extramedular, particularmente con la formación de pasas paravertebrales visibles en el exámen - radiológico de tórax, (2). Normalmente la médula ósea es capaz de - incrementar de seis a ocho veces la eritropoyésis. En éstas con- diciones la anemia en éstos pacientes puede ser leve a moderada - y no es raro que en algunos enfermos la cifra de hemoglobina osci- le dentro de lo normal. Sin embargo, la rápida destrucción de los

hematíes, asociada o no con anemia, ocasiona usualmente cierto -- grado de ictericia sin bilirrubinemia (ictericia acolúrica), aunque esto puede ser variable o intermitente y tiende a ser menos -- manifiesta en la primera infancia. Debido al aumento del metabo-- lismo de la bilirrubina, son comunes los cálculos de éste tipo de pígmento, incluso en la infancia. La frecuencia de enfermedad vesicular es de solo 5% hasta los 10 años de edad, aumenta, aumenta de 40 a 50% entre el segundo y quinto decenio y es de 55 a 75 %-- en adelante (32). En éste trastorno, la anemia es generalmente -- leve. Los enfermos con anemia de grado ligero o sin anemia pero -- con ictericia marcada y reticulocitosis, se dice que presentan -- una forma de hemólisis compensada. La compensación pudiera ser -- temporal, interrumpida por episodios de insuficiencia de la médula ósea, calificados a menudo como "crisis aplásticas", durante -- las cuales puede aparecer hipoplasia eritroide y reticulocitope-- nia. (56). La mayoría son provocadas por infecciones y la crisis -- aplástica puede ser la manifestación más profunda de la infección. Cuando son muy contagiosas (58), éstas infecciones pueden causar -- una "epidemia" de crisis aplásticas en familias afectadas, como -- germen causal de éstas epidemias, se ha informado por varios auto-- res, a los parvovirus (59).

La crisis aplástica de comienzo más gradual, puede ser-- secundaria a un déficit de ácido fólico (60). Parece ser que en -- enfermos hematológicos crónicos, está acelerada la utilización de ácido fólico, posiblemente en relación con un aumento neto en el-- grado de síntesis del ácido desoxirribonucleico. Esto es particu-- larmente notable en el embarazo. La anemia puede aparecer también

a causa de un ritmo acelerado de la hemólisis (crisis hemolítica). Estas son menos frecuentes que las crisis aplásticas en la EH. Las crisis hemolíticas asociadas con infección aguda o subaguda pueden ser secundarias a hipertrofia esplénica que ocurre en respuesta a la infección (61).

En los enfermos con hemólisis activa se observan, en ocasiones, úlceras maleolares similares a las observadas en la anemia drepanocítica (13), así como epistaxis, puente nasal anormalmente ancho, ojos saltones (2); además de turricéfalia, membranas pupilares, hipertelorismo, polidactilia y braquidactilia, deformidades palatinas, persistencia de las primeras piezas dentarias y desplazamiento de las permanentes.

Variantes clínicas de la esferocitosis hereditaria EH:

Esferocitosis hereditaria neonatal.- Aproximadamente 50% de los pacientes de EH presentan algunos síntomas en el periodo neonatal. La ictericia es la más frecuente y suele ocurrir en término de -- las primeras cuarenta y ocho horas de la vida, pero en el 20% de los paciente, se difiere hasta después de la primera semana. En la mayoría de los enfermos, la ictericia puede corregirse con -- fototerapia, pero en los casos severos existe riesgo de kernictu - rus y en condiciones extremas se requiere de exanguinotransfusión. Los requisitos para la fototerapia y exanguinotransfusión son -- los que se aplican a la eritroblastosis fetal. También es frecuen te la anemia (hemoglobina menor de 15 gr/100 ml), pero rara vez - necesita transfusión. El grado de severidad de la ictericia o de la anemia en el periodo neonatal no permite predecir el curso -- clínico ulerior. La mayoría de los lactantes con EH sintomáticos en el periodo neonatal se torna relativamente asintomáticos des-- pues de las primeras semanas de la vida.

Los requisitos diagnósticos corrientes se tornan algo - vagos en el periodo neonatal. En frotis de neonatos normales son- frecuentes los equinocitos y los poiquilocitos, y pueden observar se algunos esferocitos (por lo regular menos del 5%), lo cual es- tablece cierto grado de dificultad para reconocer la morfología - característica de la EH (55). El número de reticulocitos está dis- minuido por la inhibición de la médula ósea en ésta etapa de la - vida; puede ser normal o algo aumentado en algunos lactantes. La- esplenomegalia es menos frecuente ; si acaso se palpa el polo del bazo y la concentración de haptoglobinas, que en estado normal es

Índice de sensibilidad de hemólisis, no resulta fidedigna en el período neonatal.

Los eritrocitos fetales tienen mayor resistencia osmótica que los de los adultos, lo cual disminuye la utilidad de la prueba de fragilidad osmótica sin incubación, pero por lo mismo, la prueba con incubación sigue siendo el arma diagnóstica de mayor confianza.

El diagnóstico diferencial es especialmente entre la esferocitosis hereditaria y la incompatibilidad ABO. La incompatibilidad sintomática ABO es aproximadamente 40 a 50 veces más frecuente que la EH y tiene un cuadro clínico casi idéntico al de la anemia esferocítica con ictericia. Los datos que permiten el diagnóstico diferencial son:

- 1.-Desigualdad ABO en la madre y el niño.
- 2.-Resultado positivo de la prueba de Coombs (éste análisis es variablemente positivo en la incompatibilidad ABO, pero por lo regular se descubren en el suero del niño anticuerpos anti-A o anti-B).
- 3.-Estudio familiares positivos en 75% de los paciente de EH.

El tratamiento de sostén para la anemia y la hiperbilirrubinemia es semejante para ambos padecimientos y la evolución prolongada y permanente afirmara el diagnóstico de EH, (27), (37). Esferocitosis hereditaria benigna o leve.- Los estudios familiares cuidadosos descubren de manera constante un subgrupo grande de pazeientes (20 a 30 %) con EH benigna. En general son asintomáticos, no anemicos, debido a que la producción de eritrocitos es mayor que la destrucción (Luz 1983), con hemólisis benigna --

leve esplenomegalia, pocos esferocitos y resultado normal de la prueba de fragilidad osmótica sin incubación.

Existen familias completas con enfermedad benigna (Dacie 1960), raramente pueden observarse familias con miembros más gravemente afectados (Mackinne 1962).

Esferocitosis hereditaria grave.- Un grupo pequeño de pacientes con EH cursan con enfermedad grave, requerimientos transfusionales elevados. En éstos pacientes el diagnóstico debe intentarse antes de ser transfundidos, pues en algunos casos, los esferocitos se destruyen con gran rapidéz, de modo que hay pocos eritrocitos anormales. En pacientes sometidos a transfusiones crónicas pudiera servir las pruebas cuantitativas de fragilidad osmótica con in cubación y los estudios de supervivencia de eritrocitos marcados con ^{51}Cr o ^{59}Fe (63), en algunas ocasiones se prefiere estudiar a la familia aún cuando los antecedentes sean negativos.

Se ha descrito un tipo de EH severa transmitida con caracter recesivo (64). Agre informa el caso de dos hermanas con -- anémia marcada, esplenomegália masiva y frecuentes episodios de ictericia. Los padres y parientes no mostraron evidencia de alteraciones en las células rojas. Se efectuó, esplenectomía temprana con buena evolución y respuesta clínica, los estudios hematológicos se encontraban moderadamente alterados. En la determinación de la espectrina ésta se encontraba disminuida en un 50%, especialmente en la banda I, lo cual se consideró semejante a lo descrito en la EH del ratón común (65). Se llegó a la conclusión que ésta variante de EH es el resultado de una disminución en la síntesis de la espectrina y en donde el mecanismo hereditario posible-

mente sea mendeliano recesivo.

Esfereocitosis hereditaria atípica.- Se ha reportado solo un caso de una forma rara de esfereocitosis hereditaria en la cuál los eritrocitos y el cuadro clínico eran completamente atípicos (66). Se encontró en una familia una variante dominante de EH caracterizada por esfereocitos y hemólisis compensada, en la cual la sangre fresca presentaba una fragilidad osmótica normal o disminuida y un marcaje con ^{51}Cr , en donde no existía el patrón característico de secuestación esplénica (67).

La mayoría de los casos reportados en EH clínicamente "atípicos" caen en cualquiera de las siguientes categorías: paciente con EH clásica severa, con bloqueo esplénico por el gran número de células rojas muy defectuosas, lo cual lleva a hiperesplenismo funcional, presencia de otras anomalías morfológicas de los eritrocitos y de cuerpos de Howell-Jolly. 2) pacientes con anemia hemolítica autoinmune Coombs negativo; 3) pacientes con EH típica combinada con enfermedad neurológica o trombocitopenia hipoplásica. En estos dos últimos casos no es posible descartar que se trate de asociaciones coincidentales o síndromes distintos (37).

EH complicada por factores adquiridos.- Ocasionalmente se han observado pacientes con EH y deficiencia de hierro o de ácido fólico, en los cuales inicialmente no se observaron esfereocitos, haciéndose ostensibles posteriormente al lograrse la normalización hematológica con el tratamiento de reposición del nutriente específico. Existen también cuadros proteiformes que cursan con hiperbilirrubinemia y pueden causar confusión como lo observado en el caso de Katz y Wernstein de un paciente en el que concurren: EH,

enfermedad de Gilbert y obstrucción biliar (27).

EH con otros trastornos hereditarios del eritrocito.- En ocasiones puede hacerse difícil el diagnóstico o reconocimiento de la -esferocitosis si ocurren otras alteraciones hereditarias. Se han informado pacientes en los cuales se ha demostrado más de una alteración eritrocítica como : EH y talasemia, drepanocitosis y EH, Hbs S y C y EH, EH y deficiencia de G-6-PD, Hb G-san José más EH (67), (68), (69). En estas condiciones Agre propone la creación de una nueva denominación de éstos padecimientos como Síndromes-Esferocíticos Hereditarios (64).

Complicaciones de la esfereocitosis hereditaria:

Crisis.- Las crisis más frecuentes de la EH son las hemolíticas, -rara vez son graves, se desencadenan por procesos infecciosos virales y se caracterizan por aumento del grado de ictericia, reticulocitosis y esplenomegália (53).

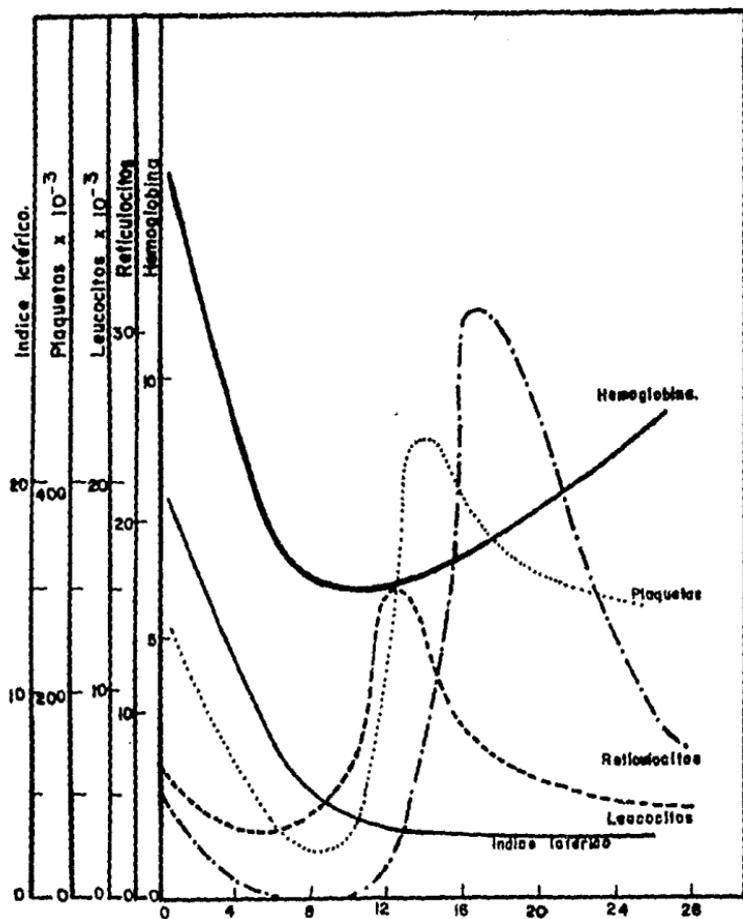
Las crisis que pueden poner en peligro en peligro la vida son las aplásticas, a menudo se presenta anémia grave, particularmente en niños, casi siempre previas a cuadros caracterizados por: fiebre, vómito, dolor abdominal, palidez y síntomas de anémia. Durante la fase aplástica disminuye el hematocrito y el número de reticulocitos, desaparecen los eritroblastos de la médula ósea y el hierro no utilizado se acumula en el suero. Con la crisis disminuye la -producción de los elementos de la serie roja, los que permanecen se hacen caducos, aumenta el número de esfereocitos y se agrava la fragilidad osmótica, paradójicamente la bilirrubina sérica disminuye por el menor número de eritrocitos anormales que deberían -ser destruidos.

La reaparición de la función de la médula es anunciada por descenso del hierro sérico y por la aparición en días sucesivos de granulocitos, plaquetas y reticulocitos siendo estos los últimos en encontrarse (figura 3). La inhibición de la eritropoyesis en la médula ósea dura de 10 a 14 días (70) (aproximadamente la mitad de la vida de los esferocitos hereditarios), la hemoglobina se reduce alrededor del 50%, pueden presentarse crisis megaloblásticas, por lo que frecuentemente requerirá de transfusión sanguínea y vigilancia estrecha.

Enfermedad vesicular.- Los cálculos biliares son la complicación más frecuente de la EH (37), se manifiestan entre los 10 y los 30 años. La colecistografía oral es el método usado para descubrir estos cálculos, sin embargo, solo el 50% son radiopacos, por lo que la ultrasonografía es el método de elección.

La incidencia elevada de enfermedad vesicular sintomática -- (40 a 50%) y el peligro de obstrucción biliar u otra complicación son las principales indicaciones para llevar a cabo la esplenectomía en el paciente que evoluciona con anemia y reticulocitosis -- crónica. Otra complicación que se ha informado es la hemocromatosis, probablemente secundaria a incremento en el depósito del hierro, esta complicación es más frecuente en paciente no esplenectomizado, lo cual apoya la necesidad de esplenectomía temprana.

En los niños y adultos jóvenes son EH puede ocurrir retraso en el crecimiento y en la maduración sexual, ensanchamiento de los huesos del cráneo semejante a los que se observan en talasemia (pero más benigno), con menos frecuencia se encuentra gota, úlceras maleolares y masas extramedulares de tejido hematopoyético.



Sucesión cronológica de las crisis aplásicas graves características.

FIGURA No. 3

co a lo largo del raquis o en los pedículos renales. Es importante puntualizar que todas éstas complicaciones no desaparecen después de la esplenectomía.

X.- PAPEL DEL BAZO

El defecto de la EH radica en el hematie, como lo demuestran los estudios de transfusiones cruzadas; y las anomalías metabólicas de los hematies persisten después de la extirpación del bazo. El papel que desempeña el bazo es fundamental, ya que, la esplenectomía devuelve prácticamente a la normalidad la sobrevida de los glóbulos rojos. Los eritrocitos son secuestrados en el bazo y antes de la secuestración propiamente dicha, el tiempo de circulación a través del bazo es anormalmente lento; los estudios sobre la circulación confirman éste particular, y sugieren que los esferocitos pueden estar retenidos hasta por 10 horas; en este estado de congestión es probable que estén expuestos a un suministro de glucosa cada vez más reducido, con el inevitable deterioro celular. (72).

Los eritrocitos normales, de un diámetro aproximado de -

7.5 micras, sufren distorsiones considerables al atravesar los capilares del cuerpo, siendo la microcirculación esplénica el punto de mínima luz, los sinusoides esplénicos tienen un diámetro de 3-micras (Vanham y Burton 1968) y constituyen la restricción más severa del paso del eritrocito por el cuerpo. La capacidad de los hematíes para deformarse hasta este diámetro es una medida de la flexibilidad de la membrana y de la relación entre superficie y volumen de estas células (ver figura 4), la naturaleza esférica de las células y particularmente el pH tan bajo del bazo, disminuye la capacidad de deformabilidad hasta el punto que no pueden atravesar los sinusoides de 3 micras.

En estudios de sangre esplénica en la EH han demostrado que los eritrocitos en la pulpa esplénica son más esféricos que los de la circulación periférica (73). Los esferocitos son selectivamente retenidos en la pulpa esplénica, por lo que al realizar la esplenectomía esto ya no sucede, sin embargo, persiste otro obstáculo que es la microvasculatura de la médula ósea que es similar a la del bazo y representa un problema para la normalización de la supervivencia de los hematíes. La célula de EH inicia su periodo vital como si fuera prácticamente normal, pero el problema reside en un envejecimiento prematuro.

Los pacientes de EH no esplenectomizados a menudo muestran dos poblaciones celulares: una población menor de "microesferocitos" hipercrómicos que producen una "cola" muy frágil en la curva de fragilidad osmótica (FO) sin incubación, y una población mayor cuya fragilidad puede ser un poco mayor que lo normal. Desde hace tiempo se sabe que la población menor es producida en el-

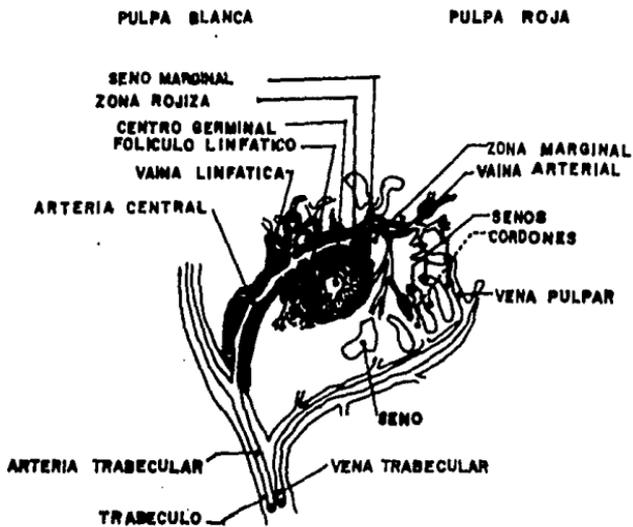
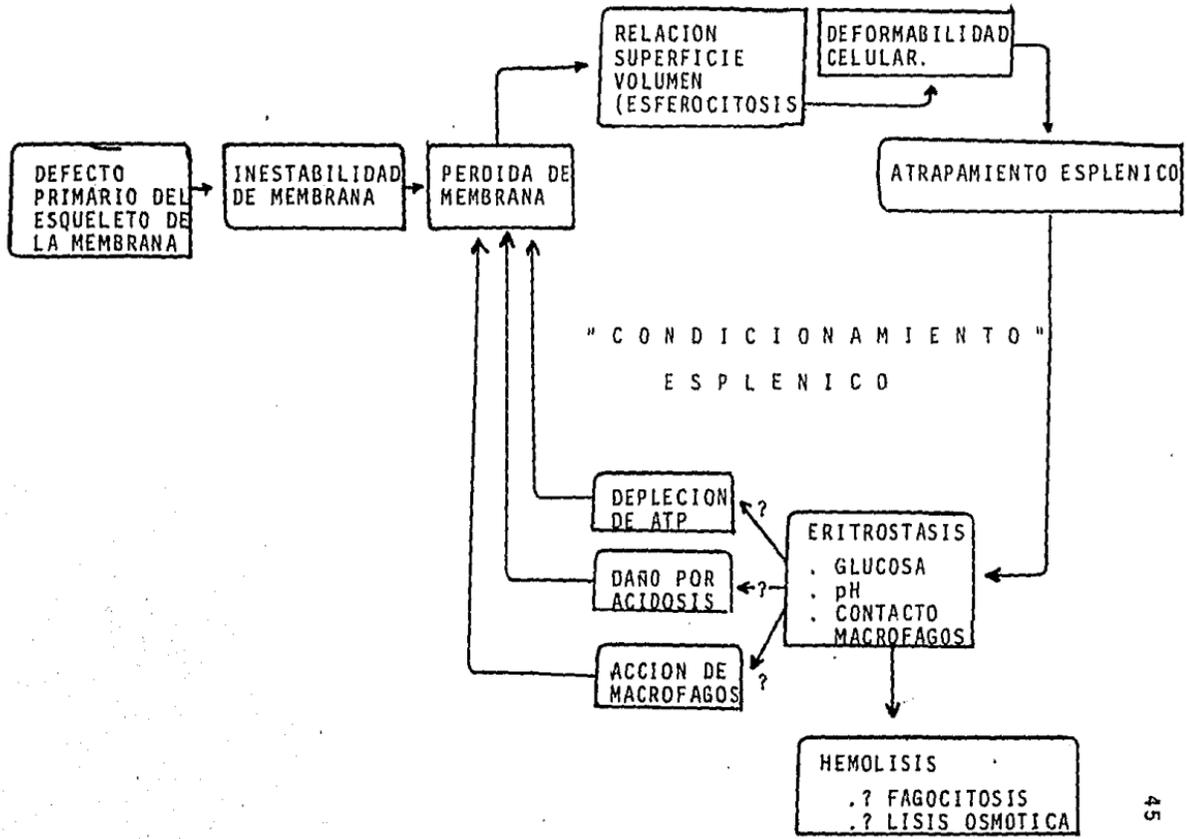


Ilustración esquemática del Bazo.

FIGURA No. 4

bazo por un fenómeno llamado "condicionamiento esplénico"; sín em
bargo, no se ha dilucidado el mecanismo de este fenómeno (37).

Estudios *in vivo* han demostrado que los esferocitos se -
someten a varios días de "condicionamiento" mientras circulan ---
através del bazo antes de que adquieran la forma "hiperesferoidal"
que precede a su eliminación de la circulación (figura 5), de es-
te modo, se produce una mínima población de células "condiciona--
das" muy esferoidales las que añaden una cola a la curva de la F0.
Esta población gana continuamente nuevas células condicionadas y
pierde células envejecidas. Después de la esplenectomía puede ---
existir un acúmulo de células muy esferoidales en la circulación,
pero esta población desaparece rápidamente después de la interven
ción. Entonces, la curva de F0 dada por la población bimodal es -
substituida por una población uniforme de células, habitualmente
de fragilidad intermedia. Por lo tanto, la esferocitosis persiste
después de la esplenectomía, pero cesa la excesiva destrucción de
los esferocitos.



XI.- DATOS DE LABORATORIO.

Aunque la investigación en el laboratorio es esencial para diagnosticar la EH, no disponemos de ninguna prueba específica y para llegar a un diagnóstico preciso es necesario combinar adecuadamente las observaciones clínicas y de laboratorio (tabla 2).

La edad en que se manifiesta la enfermedad está en razón inversa de la severidad de los datos de laboratorio. En consecuencia, los pacientes en quienes la enfermedad aparece en la lactancia o la primera infancia suelen ser moderadamente anémicos -- (hemoglobina 8 a 11 g/100 ml), en tanto que en niños mayorcitos y adultos con frecuencia tienen hemólisis compensada y anemia escasa o ninguna (hemoglobina de 10g/100ml) (53). En cualquier edad, el número de reticulocitos suele exceder de 8%. Es signo mucho más fidedigno de hemólisis que la hiperbilirrubinemia (que se ob-

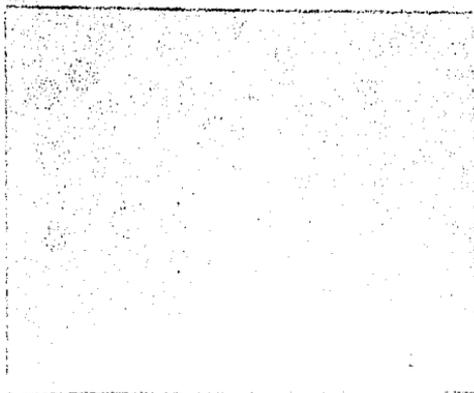
serva solo en 50 a 60% de los pacientes.

Frotis de sangre periférica.- En los casos clásicos,--- el frotis de sangre periférica contiene muchos esferocitos, sin embargo, en 20 a 25% de los pacientes los microesferocitos condicionados típicos son comparativamente raros y el frotis puede -- ser considerado normal, incluso por observadores experimentados,-- en ocasiones solo puede encontrarse 1 a 2% de la población celular, y tales porcentajes pueden darse también en otros estados hemolíticos (anemia hemolítica autoímmune).

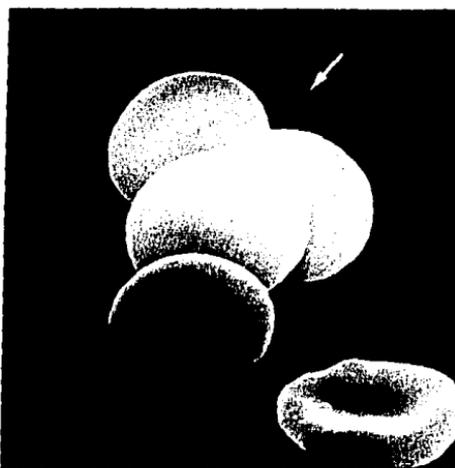
Los esferocitos son notablemente redondos (fotografía 2). los esferocitos oblongos o la presencia de muchos esferocitos -- crenados o espículados o de poiquilocitos es poco frecuente antes de la esplenectomía. Los cuerpos de Howell-Jolly y los eritrocitos nucleados también son poco frecuentes antes de la esplenectomía (4% de los frotis) y sugieren bloqueo reticuloendotelial (53).

En la esferocitosis hereditaria la médula ósea muestra hiperplasia normoblástica característica. La concentración media de hemoglobina globular (CMHG) está aumentada en el 50% de los pacientes, como consecuencia de deshidratación celular benigna, la hemoglobina globular media (HGM) y el volumen globular medio (VGM) se encuentran en límites normales, sin embargo, dado que el eritrocito joven normal son de tamaño mayor, el VGM de los esferocitos en realidad se encuentra relativamente bajo.

Fragilidad osmótica.- La prueba diagnóstica más útil para la esferocitosis hereditaria es la fragilidad osmótica (FO). - Sin embargo, cuando se efectua sin incubación previa, esta prueba puede ser normal hasta en la cuarta parte de los pacientes, esto-



a).-Esferocitos típicos.



b).-Esferocitos. Microscopía electrónica (x 4,600).

FOTOGRAFIA No. 2.

se observa particularmente en los sujetos con ataque benigno y -- los familiares en quienes el diagnóstico puede ser difícil. En -- cambio; la prueba de FO con incubación casi siempre es positiva, -- pues la incubación pone en evidencia la dependencia de la célula -- esferocítica de una mayor necesidad de glucosa y, después de ha-- ber consumido la glucosa del plasma, falla el transporte de cati-- ones y aparece con mayor claridad la FO de esta célula respecto -- de las normales. Raramente, se ha informado de algunos pacientes -- con FO incubada normal.

La FO de los glóbulos rojos intenta medir la capacidad -- que tienen éstos para soportar un incremento de su contenido acu-- so, (tabla 3) en la EH los glóbulos rojos tienen disminuida ésta -- capacidad y hemolisan en presencia de soluciones escasamente hip-- tónicas, por lo que la clásica curva de FO se encuentra desplasa-- da a la derecha, variando su forma según el porcentaje de esfero-- citos presentes en el momento de realizarla (figura 6) (53). Con -- sangre fresca puede observarse tres tipos de curvas.

Tipo I.- Con una morfología similar a la curva normal pero despla-- sada a la derecha. La observación del frotis indica una pequeña -- proporción de esferocitos.

Tipo II.- También desplazada a la derecha, pero con una pequeña -- prolongación casi horizontal o cola a nivel de las concentraci-- ones de NaCl superiores a 0.60%. En los frotis se observa una hete -- rogeneidad eritrocítica con presencia de esferocitos prehemoliti-- cos que serían los que originaran la morfología en cauda de la -- curva terminal.

Tipo III.- Corresponde al tipo severo, en la que la hemólisis es

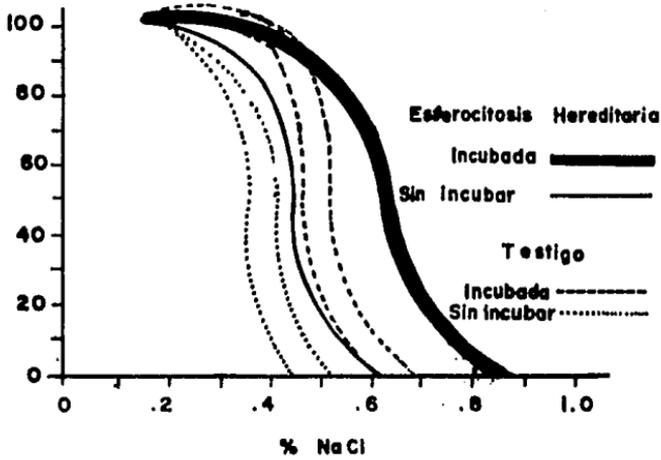
CARACTERISTICAS CLINICAS Y DE LABORATORIO DE LA
ESFEROCITOSIS HEREDITARIA.

<u>CARACTERISTICAS CLINICAS</u>	<u>LABORATORIO</u>
ANEMIA	RETICULOCITOSIS
ICTERICIA	MICROESFEROCITOS
ESPLENOMEGALIA	VCM DISMINUIDO
HISTORIA FAMILIAR	CHCM AUMENTADA
CALCULOS BILIARES	MAYOR FRAGILIDAD OS- MOTICA.
	BILIRRUBINEMIA (NO - CONJUGADA).

TABLA No. 2.

Tabla 3 VALORES NORMALES DE LA FRAGILIDAD
OSMOTICA

Concentración de NaCl ‰	Sin Incubar ‡	Con Incubación (24 h) ‡
0.85	0	0
0.75	0	0-2
0.65	0	0-19
0.60	0	0-40
0.55	0	5-70
0.50	0-5	36-88
0.45	0-45	54-96
0.40	50-90	65-100
0.35	90-99	72-100
0.30	97-100	80-100
0.20	100	91-100
0.10	100	100



PRUEBA DE FRAGILIDAD OSMÓTICA.

FIGURA No. 6

es ya apreciable a concentraciones salinas cercanas a las fisiológicas, como reflejo de una alta proporción de esferocitos en los frotis. La sensibilidad de esta prueba puede aumentarse considerablemente empleando sangre incubada a 37°C por 24 horas.

Prueba de autohemólisis.- Las células rojas sufren normalmente hemólisis cuando son incubadas en suero, bajo condiciones estériles por 48 horas. Sin embargo, en presencia de glucosa o ATP el grado de autohemólisis disminuye. Para la prueba de autohemólisis se usa sangre estéril defibrinada o heparinizada siendo esta menor de 4% en las 48 horas sin adicionar glucosa y menor de 0.6% con glucosa. Se han descrito tres patrones diferentes. (53)

Tipo I de Decie: La autohemólisis es aproximadamente normal y se reduce con glucosa y ATP. Este tipo es observado en la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G-6-PD), deficiencia de hexoquinasa y en anemia hemolítica adquirida no esferocítica.

Tipo II de Dacie.- Marcado incremento en la autohemólisis (8 a 45%) que no se corrige con glucosa pero es prevenida por la adición de ATP. Este patrón es observado en pacientes con deficiencia de piruvato kinasa y anemia esferocítica adquirida.

Tipo III de Decie. Marcado incremento en la autohemólisis (6 a 35%) se observa en la esferocitosis hereditaria, es prevenida con la adición de glucosa o ATP, este patrón también es observado en deficiencia de trifosfatasa isomerasa (tabla 4).

Tabla 4. Porcentaje de hemólisis (48h) en sujetos normal y tres tipos de patrones observada en anemia hemolítica

Condición	Adición		
	Nada	Glucosa	ATP
Normal	2.0 (0.2-4.0)	0.3 (0.1-0.6)	0.2 (0.1-0.8)
Tipo I	3.0 (1-6)	1.3 (0.5-4.0)	1.0 (0.4-2.0)
Tipo II	13 (8-44)	15 (4-48)	1.0 (0.2-2.0)
Esferocitosis Hereditaria	16 (6-30)	3 (0.2-14)	3 (1-6)

XII.- TRATAMIENTO.

Definitivamente el tratamiento indicado en la esferocitosis hereditaria es la esplenectomía, después de la cual la supervivencia de los hematíes vuelve prácticamente a sus valores normales. No obstante, el defecto básico de los hematíes sigue presente, y la anomalía en el frotis de sangre periférica y la mayor fragilidad osmótica siguen siendo demostrables.

La esplenectomía invariablemente anula todos los problemas relacionados con el esferocito hereditario: desaparecen los microesferocitos condicionados, disminuye la hiperbilirrubinemia y con ello el peligro de enfermedad vesicular, desaparece la posibilidad de crisis hiperhemolíticas y aplásticas, el número de reticulocitos vuelve a cifras normales y hay remisión de la anemia. Aunque el tratamiento está perfectamente definido, la decisión de cuando de cuándo practicar la esplenectomía no siempre resulta

fácil.

El mayor peligro de la esplenectomía es la esplenectomía (74). Diversas estadísticas indican que ocurre sepsis fulminante en aproximadamente 3,5% de los pacientes esplenectomizados y 60% de estos fallecen posteriormente. (37). En los lactantes el peligro de infección es de aproximadamente 20%, es indiscutiblemente menor si la esplenectomía es llevada a cabo por arriba de los 4 años de edad, y en estas condiciones se semeja al de la esplenectomía por traumatismo esplénico, esto es, morbilidad de 1.5% y mortalidad de 0.6%.

El problema de cuál es la edad adecuada para la esplenectomía se complica aún más debido a los diversos grados de severidad del padecimiento. En la práctica cada caso debe juzgarse -- por separado, pero siempre que la enfermedad interfiera con la calidad de vida, o que el paciente requiera transfusiones frecuentes o presente crisis aplásticas recurrentes o halla deformidad del esqueleto, retraso en el crecimiento se deberá realizar la esplenectomía en forma temprana, pero, ello no debe hacerse antes de los cuatro años de edad.

El mayor peligro de sepsis es en la lactancia y en la primera infancia, en éstas edades el germen causal más frecuente es el *S. pneumoniae*, por lo que se recomienda la utilización de la vacuna polivalente anti neumocócica. El 80 % de los casos de enfermedad neumónica son causados por las catorce cepas combinadas en la vacuna, a pesar de ello, el índice calculado de sepsis mortal (aproximadamente 1/300 a 1/400) seguirá siendo 25 a 30 -- veces el peligro calculado en la población general.

Se aconseja la esplenectomía en todo paciente con EH y anemia hemolítica importante (número de reticulocitos repetidamente superior al 5%) o antecedentes familiares de enfermedad vesicular. Se difiere la esplenectomía en pacientes con hemólisis compensada benigna, sin antecedentes de enfermedad vascular, o bien hasta que el niño tenga más de seis años de edad (cuando disminuye el peligro de sépsis por H. influenzae). El riesgo de cálculos biliares aumenta en forma importante después de los 10 años de edad.

Es conveniente realizar ultrasonido vesicular o colesistograma antes de que sea esplenctomizado el paciente; si hay cálculos pigmentarios que no hallan producido síntomas se recomienda realizar la colesistectomía al tiempo de la esplenectomía, si no se encuentra ningún cálculo en la vesícula biliar, la colesistectomía es discutible.

Todo paciente esplenectomizado debe recibir vacuna polivalente anti-neumococcica 0.5 ml por via subcutánea en la región glútea (75). La reacción a la vacuna es incompleta y no puede predecirse antes de los dos años de edad, de modo que los niños inmunizados en la lactancia deberán someterse a reinmunización entre los dos y los tres años de edad. También debe administrarse la vacuna a los padres y hermanos mayores que se esplenectomizaron antes de disponer de la vacuna.

El uso de antibiótico profiláctico es discutible por el surgimiento de cepas de neumococos penicilinoresistentes y porque el 50 % de los casos de sépsis después de la esplenectomía, son causados por microorganismos que no son neumococos (participan --

Neisseria meningitidis, *Escherichia coli*, *Hemophilus influenzae*, -
Estafilococos y Estreptococos, todos ellos entre el 7 y 12 %) (76).
Se acepta que los niños esplenectomizados antes de los seis años -
de edad reciban antibiótico profiláctico, pero no existe acuerdo-
general acerca de la profilaxis en niños mayores y adultos.

El medicamento de elección es la penicilina, pero algu-
nos autores utilizan antimicrobianos dirigidos al *H. influenzae*.

En el 20 a 30 % de los pacientes existen bazos super -
numerarios (esplenúnculis) y deben buscarse invariablemente du-
rante la intervención quirúrgica. La recurrencia de hemólisis a-
causa de regeneración del bazo accesorio es la única causa com-
probada de fracaso después de la esplenectomía y puede no hacer-
se patente durante años, incluso decenios. La falta de cuerpos -
de Howell-Jolly brinda orientación acerca de ésta complicación. -
La gamagrafía hepato-esplénica, confirma la presencia y la loca-
lización de los bazos supernumerarios (77).

El uso de ácido fólico previene las crisis megaloblás-
ticas, además de que existe un aumento de las necesidades del --
mismo en los pacientes con hemólisis, su uso aumenta el hemato--
crito. Se puede administrar de uno a cinco miligramos cada vein-
ticuatro horas.

Es importante puntualizar que el mejoramiento de las --
condiciones de vida así como una dieta balanceada evitarán en lo-
posible los procesos infecciosos que juegan un papel muy importan-
te en la fisiopatología de la esferocitosis hereditaria. Aunque -
no existen datos específicos, sobre el pronóstico de ésta enferme-
dad, la opinión general es que éstosa pacientes pueden llevar una -
vida prácticamente normal (75.) (76).

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

XIII.- BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Alvarez Amaya C. Comunicación personal.
- 2.- Vázquez SJ, Dorantes MS, Soto AR, Toro AH, Arias AB, Arias NE. Esferocitosis hereditaria. Bol Méd Hosp Infant 1964;22 : 451-461
- 3.- Williams.: Esferocitosis hereditaria. en tratado de hematología. 4a eds. Salvat editores: Barcelona, 1983 Tomo I: 482--489
- 4.- Young LE.: Anomalías intracorpúsculares. En: Besson P. Mc - Dermott W, eds: Tratado de medicina interna. XIII. México. D.F.: Edit Interamericana 1972: Tomo II: 1154
- 5.- Schaffer AJ and Avery, ME.: Anemias hemolíticas. En tratado de enfermedades del recién nacido, 3a. eds. Tomo I. Salvat editores. Barcelona. 1975.
- 6.- Jacob HS, Jandl JH.: Increased cell membrane permeability - in the pathogenesis of hereditary spherocytosis. J Clin Invest. 1964;43: 1704-1720
- 7.- Palek J, Mirevova y col. 2-3 diphosphoglycerate metabolism in hereditary spherocytosis Br J Haematol 1969;17:59-64
- 8.- Jacob HS. Hereditary spherocytosis. A disease of the red cell membrane. Seminars in Haematology 1965;2:139-166
- 9.- Short communication. Normal fluidity of red cell membranes in hereditary spherocytosis. Brit J. Haematology 1980;46:-299-301
- 10.- La Celle PL, Alteration of membrane deformability in haemolytic anaemias. 1970;7(4):355-371
- 11.- Valentine WN. The molecular lesion of hereditary spherocytosis (HS): a continuing enigma. Blood 1977; 49:241-245
- 12.- Becker PS, Lux SE. Hereditary spherocytosis and related disorders. Clinics in Haematology 1985;14(I):15-43
- 13.- Pérez FC, Alvarez AC, Dorantes MS, Arias EN. Anemia Africana Bol Med Hosp Infant Mex 1965;22:463-474
- 14.- Morton NE, Mackinney AN, Kosower N, Schilling RF y Gray MP - Genetics of spherocytosis. Am J Hum Genet 1962;14:170-176
- 15.- Archivos Clínicos Hospital Infantil de México. 1982
- 16.- Resnikoff MF, y col. Hereditary spherocytosis linkage. Brit J Haematology 1980;46:153-155

- 17.- Rozier JC. Sporadic cases of hereditary spherocytosis. N.C. Med J 1971;32:136-140
- 18.- Anderson R, Huestis RR, Motukky AG. Hereditary spherocytosis in the deer mouse. Its similarity to the human disease. Blood 1960;15:491-504
- 19.- Sengar DP, Mc Loishwa y col. HLA y hereditary spherocytosis. Vox Sang 1977;33:278-288
- 20.- Kimberling WJ, Fulbeck T, Dixon L, Lubs HA. Localization of spherocytosis to chromosome 8 or 12 and report of a family with spherocytosis and a reciprocal translocation. Am J Hum Genet 1975;27:586-594
- 21.- Kimberling WJ, Taylor RA, Chapman RG y Lubs HA. Linkage and gene localization of hereditary spherocytosis (HS). Blood 1978;52:859-867
- 22.- Hill Js, Sawyer WH, Howlett GJ, Wiley JS. Hereditary spherocytosis of man: Altered binding of cytoskeletal components to erythrocyte membrane. Biochem J 1981;201:259-266
- 23.- Johnsson R, Himberg JJ. Trombocyte aggregation in hereditary spherocytosis. Clin Chim Acta 1982; 119:257-262
- 24.- Rothman JE, Lenard J. Membrane asymmetry. Science 1977;195:743-753
- 25.- Haest CW, Kamp D, Plasa G y col. Intra- and intermolecular cross-linking of membrane proteins in intact erythrocytes and ghosts by SH-oxidizing agents. Biochim Biophys Acta. 1977;469:226-230
- 26.- Steck TL, Diamond LK. The organization of proteins in the human red cell membrane. J Cell Biol 1957;62:1-19
- 27.- Saenz GF. Cuadros de Esferocitosis: Síndromes y Aspectos diagnósticos. Sangre 1983;28(3):330-340
- 28.- Luz SE, John KM, Karnovsky MG. Irreversible deformation of the spectrin-actin lattice in irreversibly sickled cells. J Clin Invest 1976;58:955-963
- 29.- Sheetz MP. Integral membrane protein interactions with triton cytoskeletons of erythrocytes. Biocim. Biophys. Acta 1979;557:122-129
- 30.- Sheetz MP, Singer SJ. on the mechanism of ATP-induced shape changes in human erythrocyte membranes. I the role of the spectrin complex. J Cell Biol. 1977;73:638-646.

- 31.- Nakashima K, Beutler E. Erythrocyte cellular and membrane deformability in hereditary spherocytosis Blood 1-1979 ;53:145-149
- 32.- Fowler V, Branton D. Lateral mobility of human erythrocyte integral membrane proteins. Nature 1977;268:23-26
- 33.-Haest CW, Plasa G, Kamp P y col. Spectrin as a stabilizer of the phospholipid asymmetry in the human erythrocyte membrane. Biochim Biophys acta 1978;509:21-22
- 34.- Hardy B, Bensch KG, Schrier SL. Spectrin rearrangement early in erythrocyte ghost endocytosis J Cell Biol -- 1979;82:654-663
- 35.- Lux SE. Dessecting the red cell membrane skeleton. Nature 1979;281:426-428
- 36.-Bennett V, Stenbuck PJ. Association between ankirin and the cytoplasmic domain of band 3 isolated from the human erythrocyte membrane J Biol Chem 1980;255:6424-6429
- 37.- Lux ES, Wolfe LC. Trastornos Heredados del esqueleto de la membrana del eritrocito. Clin Pediatr norteam 1980;2:471-494
- 38.- Pelek JB, Liu P, Castleberry RP. Altered Assembly of -spectrin in red cell membranes in hereditary pyropoikilocytosis. Blood 1981;51(1):130-139
- 39.-Zail S. The erythrocyte membrane abnormality of hereditary spherocytosis. British J Hematol 1977;37:305-310
- 40.- Sheehy R, Ralston GB. Abnormal binding of spectrin to the membrane of erythrocytes in some cases of hereditary spherocytosis. But 1978;36:145-148
- 41.- Jacob HS, Ruby ES, Overland ES, Mazia D, Abnormal membrane protein of red blood cells in hereditary spherocytosis. J Clin Invest 1971;50:1800-1805
- 42.- Cooper RA, Jandl JH. The role of membrane lipids in the survival of red cells in hereditary spherocytosis- J Clin Invest 1969;48:736-741
- 43.- Reed CF, Swisher AN. Erythrocyte lipid loss in hereditary spherocytosis. J Clin Invest 1966;45:777-779
- 44.- Boivin P, Delaunay J, Galand y col. Altered erythrocyte membrane protein phosphorylation in an unusual case of hereditary spherocytosis. Scand J Haematol 1969;23:251-255.

- 45.- Goodman SR, Shiffer KA, Casoria LA, Eyster ME. Identification of the molecular defecto in the erythrocyte membrane -- skeleton of some kindreds with hereditary spherocytosis.- Blood 1982;60 (3): 772-784
- 46.- Bjorkman SE. The splenic circulation. Acta Med Scand (suppl): 1947; (suppl): 191-193.
- 47.- Cooper RA and Jandl JH. The selective and conjoint loss - of red cell lipids. J Clin Invest 1969;48:906-914
- 48.- Robinson MA, Loder PM, Gruchy GC. Red cell metabolism in non-spherocytosis. Br J Haematol 1961;7:327-331
- 49.- Young LE, Izzo MJ, Altman KI, Swsher SN. Estudios on spon taneous in vitro autohemolysis in hemolytic disorder. Blood 1956;11:977-980
- 50.- Emerson CP, Shan SC, Castle WB. The osmotic fragility of the peripheral and splenic blood in patients with congeni tal hemolytic jaundice transfused with normal red cell. J Clin Invest. 1946;25:922-926
- 51.- Mohler DN. Adenosine triphosphate metabolism in heredita ry spherocytosis. J Clin Invest 1965;44:1417-1420
- 52.- Oski FA, Naiman JL, Blum SK y col. Congenital hemolytic- anemia with high - sodium, low-potassium red cells. N Engl J Med. 1969;280:909-912
- 53.- Krwger HC, Burgert EO, Hereditary Spherocytosis in 100 chi ldren. Mayo Clin Proc 1966; 41:821-830
- 54.- Guemes SC, Cañedo CA. Esferocitosis familiar hereditaria. Estudio en una zona rural de baja california sur. Sal Pub Mex 1983;25:279-284
- 55.- Trucco JI, Brwn AK. Neonatal manifestations of hereditary - spherocytosis. Am J, Dis Child 1967;113:263-266
- 56.- Owren PA. Congenital Hemolytic jaudice the pathogenesis of the "hemolitic crisis". Blood 1978;3:231-233
- 57.- Masera G, Mieli G, Petrone M, Porcelli P, Transient apla stic crisis in hereditary spherocytosis. Blood 1980;63:28- 31
- 58.- Tsukada T, Koike T, Kioke R y col. Epidemic of aplastic - crisis in patients with hereditary spherocytosis in japan Lancet 1985;15:1401
- 59.- Pattison Dr. Jones SE, Hodson. Parvovirus infection and hy poplastic crisis in sickle-cell anaemia. Lancet 1981;664: 65

- 60.- Chanarin I, Dacie JV, Mollin DL. Folic acid deficiency - in haemolytic anaemia. *Br J Haematol* 1959;5:245-248
- 61.- Jandl JH, Jacob HS, Daland GA. Hypersplenism due to infection: A study of five cases manifesting hemolytic anemia. *N. Engl J Med* 1981;264:1063-1067
- 62.- Lux SE, John KM, Karnovsky MJ, En Nathan DG and Oski FA. eds. Hematology of infancy and Childhood. Edition Philadelphia W B. Saunders. 1980:158-161
- 63.- Glass HI. Recommended methods for radioisotope red-cell survival studies. *Brit J Haematol* 1971;21:241-250
- 64.- Agre P, Orriger EP, Bennett V. Deficient red-cell spectrin severe, recessively inherited spherocytosis. *New Engl J Med* 1981;306:1155-1162
- 65.- Geenquist AC, Shohet SB, Bernstein SE. Marked reduction of spectrin in hereditary spherocytosis in the common house mouse. *Blood* 1978;51:1149-1155
- 66.- Zail SS, Krawitz P, Vilgo E. y col. Atypical hereditary spherocytosis: biochemical studies and sites of erythrocyte destruction. *Brit J Haematol* 1967;13:323-324
- 67.- Wolfe LC, John KM, Falcone JC, Byrne AM, Lux SE. A genetic defect in the binding of protein 4.1 to spectrin in a kindred with hereditary spherocytosis. *New Eng J Med* --- 1982;307:1367-1374
- 68.- Maurer HS, Vida LN, Honing GR. Homozygous Sickle cell disease with coexistent Hb S in three siblings. *J Pediatr* 1972;80:235-237
- 69.- Rubins S, Young LE hereditary spherocytosis and glucosa-6-phosphatase dehydrogenase deficiency. Double hemolytic jeopardy. *JAMA* 1977;237:797-798
- 70.- Espinosa J, Lamdero N, Armenta T, Murillo M, Ruiz Reyes G. Concurrencia de hemoglobina G San Jose B7 (A₄) Glu-Gli y esferocitosis hereditaria en una familia mexicana. *Rev Invest Clin Mex* 1981;33:383-385
- 71.- Owren PA. Congenital hemolytic jaundice. the pathogenesis of the hemolytic crisis. *Blood* 1948;3:231-248
- 72.- Chapman RG. Red cell life span after splenectomy in hereditary spherocytosis. *J Clin Invest* 1968;47:2263-2266
- 73.- Young LE, Platzer RF, Ervin DM, Izzo MJ. Hereditary spherocytosis II observations on the role of the spleen *Blood* 1951;6:1099-1102

- 74.- Miranda A A, Fernandez RA, Ibarrola CJ, Sigler MZ, Pizzuto Ch. Esplenectomía en pacientes con trastornos hematólogicos: análisis de 237 casos. Rev Med IMSS (mex) 1985; 21:487-491
- 75.- Cowan MJ, Ammann AJ, Wara DW y col. Pneumococcal polysaccharide immunization in infant and children. Pediatrics 1978;62:721-727
- 76.- Lifshits GA. Esplenectomizar o no esplenectomizar?. Rev Med IMSS 1981;19:371-374
- 77.- Bart JB, Appel MF. Recurrent Hemolytic anemia secondary to accessory spleens. Southern Medical 1978;71:608-609