
Esfercitosis hereditaria: a propósito de un caso.

Hereditary spherocytosis: report of a case.

James Neira Borja *
Douglas Barberán Véliz **
Francisco Ramírez Cabezas ***

RESUMEN

La esferocitosis hereditaria conocida también como enfermedad de Minkowski-Chauffard, es una patología genética que forma parte de las anemias hemolíticas, caracterizada por la producción de hematíes de forma esférica, por un defecto en la membrana del mismo, lo cual hace que se destruyan en el bazo. A menudo se diagnostica durante la niñez, pero es posible que los casos más leves se descubran de manera incidental en la vida adulta. Realizamos una revisión de la esferocitosis hereditaria, a propósito de la presentación de un paciente del hospital "Luis Vernaza" a quien se diagnosticó esta enfermedad a los 48 años de edad y se aplicó tratamiento médico y quirúrgico con resultados favorables.

Palabras clave: Esferocitosis hereditaria. Enfermedad de Minkowski-Chauffard. Anemia hemolítica hereditaria.

SUMMARY

Hereditary spherocytosis also known as Minkowski-Chauffard syndrome, is a genetic disease that belong in the group of the hemolytic anemias. It is (characterized) by the production of spheroid blood cells because of a membrane defect, which makes them destroy themselves inside the spleen. It is frequently diagnosed during childhood, but it is possible that minor cases are discovered in an incidental way during adulthood. We carried out a revision of hereditary spherocytosis, because of patient in Hospital Luis Vernaza who was diagnosed this disease at the age of 48 and had medical and surgical treatment with favorable outcome.

Key words: Hereditary spherocytosis. Minkowski-Chauffard disease. Hereditary hemolytic anemia.

Introducción

La esferocitosis hereditaria (EH), es una enfermedad genética (75% autosómico dominante y 25% patron autosómico recesivo o mutación adquirida^{10,14,19}), que forma parte de las anemias hemolíticas¹². La anemia hemolítica hereditaria mas prevalente en la población¹⁴.

El término se refiere a la presencia de eritrocitos esféricos con fragilidad osmótica aumentada. La EH se da en todos los grupos raciales y étnicos⁸.

Es la anemia hereditaria más frecuente en individuos de raza blanca, con una incidencia de 1 por cada 3000 descendientes, en el norte de

Europa, y 1 por cada 2000, en el litoral mediterráneo¹⁸.

Descrita por primera vez hace más de 100 años por Vanlair y Masius^{6,14}.

El defecto celular principal es la pérdida del área de superficie de membrana, debida a defectos en las proteínas de membrana eritrocitarias: anquirina, banda 3, espectrina alfa y beta, y proteína 4,2; lo que provoca la forma esférica y una deformidad disminuida del eritrocito, los cuales son atrapados, condicionados y destruidos en el bazo^{8,13}.

Los genes responsables incluyen a la anquirina, espectrina alfa y beta, proteína de la banda 3 y proteína 4,2^{1,5,8}. En general, los individuos afectados de la misma familia experimentan grados similares de hemólisis⁸.

Defectos de proteínas de membrana del Glóbulo rojo

La deficiencia de espectrina y anquirina es la más frecuente^{5,8,13}, seguida en frecuencia de la deficiencia de la banda 3, deficiencia aislada de espectrina y deficiencia de proteína 4,2.

Estas proteínas de membrana tienen diversas funciones: **la anquirina** une el esqueleto de membrana basado en espectrina a la doble capa lipídica a través de interacciones con la banda 3; **la banda 3** es el intercambiador de aniones a través de su dominio intramembrana e interviene en interacciones con el esqueleto de membrana a través de anquirina, proteína 4,1 y 4,2 a través de su dominio citoplasmático; y **la espectrina** mantiene la forma celular, regula la movilidad lateral de las proteínas integrales de membrana y proporciona soporte estructural para la bicapa lipídica.

Están involucrados múltiples loci genéticos. Salvo en algunas excepciones, las mutaciones son particulares; esto es, cada familia tiene una mutación distinta⁸.

Caso

Paciente masculino, raza mestiza, de 31 años de edad, procede de Samborondón, dedicado a la fumigación, refiere como antecedente patológico hepatitis no documentada hace 1 año; consulta por presentar desde hace 1 año ictericia, síntomas dispépticos con mejoría posterior, y 2 semanas previa consulta reinicia sintomatología, acompañándose con heces hipocólicas, y dolor abdominal; se realiza ecografía de abdomen que reporta hepatoesplenomegalia.

Antecedentes patológicos familiares

Hace seis años sobrina fue hospitalizada y esplenectomizada con diagnóstico de EH. Se solicitan exámenes de laboratorio, los cuales revelan:

HDL 33

Colinesterasa 2168

Hierro 13

Bilirrubina total 4.24

Bilirrubina directa 2.36

Bilirrubina indirecta 1.88

Transferrina 162

ASTO 262.4

Glóbulos blancos 4.98

Linfocitos 21.3

Mono 11.6

Eosinófilos 0.6*

Glóbulos rojos 4.14

Hemoglobina 11.7

Hematócrito 33.2

Ancho distribución GR.C.V 17.3

Coombs directo e indirecto (-)

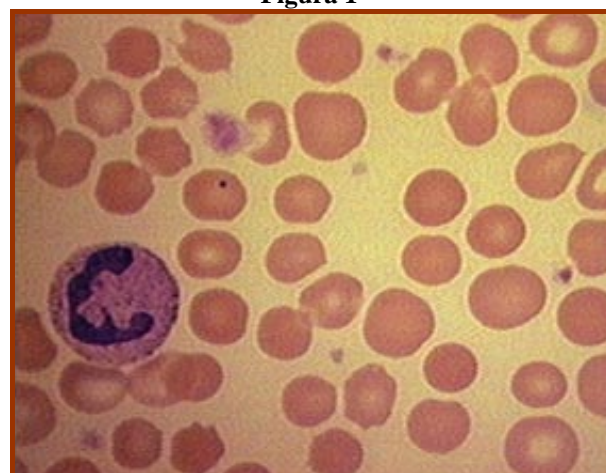
Reticulocitos 7.42

Ferritina 551.6

Dengue IgG y leptospira (-)

Se decide ingreso a sala San José de Medicina Interna, donde permanece 13 días con tratamiento de soporte; se realiza interconsulta a servicio de Hematología quienes observan examen físico con ictericia y esplenomegalia palpable; valoran exámenes de laboratorio alterados y a través de frotis de sangre periférica, confirman la sospecha de microesferocitosis; y a su vez sugieren interconsulta a cirugía para valorar necesidad de esplenectomía y posible colecistectomía, en caso de coledoclitiasis. Figura 1 y 2.

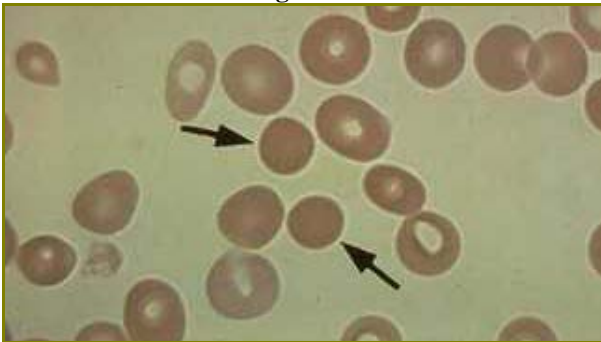
Figura 1



Frotis: los glóbulos rojos afectados por lo general son pequeños y esféricos y carecen de los centros claros que se observan en los glóbulos rojos normales redondos.

Fuente: www.clinicadam.com/graphics/images/es/1220.jpg

Figura 2



Fuente: www.forobioquimico.com.ar/a_h_foto9.jpg

Luego de interconsulta a Cirugía (sala San Aurelio) esplenomegalia a la palpación durante el examen físico; Eco y TAC de abdomen que reportan esplenomegalia en ausencia de litiasis vesicular; se decide pase a sala de cirugía general "San Aurelio", donde luego de valoración cardiológica y anestésica se opta como tratamiento quirúrgico la esplenectomía por técnica abierta sin colecistectomía su razón de que las condiciones macroscópicas de la vesícula durante el transoperatorio no ameritaban su excéresis, la cual se realiza, sin complicación alguna, 25 días después de su ingreso.

Macroscopía

Bazo que mide 15 x 12 x 7 cm. Al corte superficie color rojo vinoso que alterna con áreas café rojiza. Foto 1.

Foto 1



Fuente: Departamento Anatomía Patológica HL.V.

Foto 2

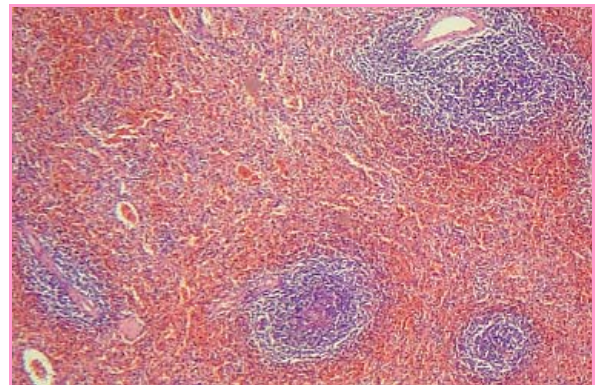


Fuente: Departamento Anatomía Patológica HL.V.

Microscopía

En los cortes estudiados se observa bazo que muestra cordones esplénicos congestivos, leve fibrosis, sinusoides dilatados, y folículos linfoides de la pulpa blanca disminuidos de tamaño. Foto 3.

Foto 3



Fuente: Bazo. Departamento de Anatomía patológica HL.V.

Se envía bazo extraído quirúrgicamente para estudio histopatológico al servicio de Anatomía Patológica del HL.V, obteniendo informe diagnóstico: congestión esplénica, alteraciones histomorfológicas compatibles con hiperesplenismo. Se realizan exámenes de laboratorio de control a los tres días del posoperatorio y se determina el alta médica del paciente.

En la actualidad el paciente goza de una vida normal, y si bien padece de EH como su enfermedad de base, la sintomatología que generó la consulta, desapareció junto con las molestias que lo aquejaban, siendo ahora motivo de investigación el resto de su familia y descendientes.

Fisiopatología

En la esferocitosis hereditaria, los eritrocitos presentan una disminución de la relación superficie/volumen, y por tanto, son menos deformables que los eritrocitos normales, debido a una inestabilidad global de la membrana que ocasiona pérdida de fragmentos y disminución de la superficie con relación al volumen (esferocitosis). Junto a ello se produce activación de los sistemas de transporte iónico que disminuyen el contenido de potasio (K⁺) intraeritrocitario y agua^{3,9,15}. Tanto la pérdida de

membrana como la deshidratación, producen un aumento de la concentración corpuscular media de hemoglobina (CCMH >350 g/l) del eritrocito que junto a la alteración de forma, disminuyen drásticamente su capacidad de deformación. Consecuencia de ello, los eritrocitos esféricos y densos (microesferocitos) quedan atrapados masivamente por el filtro esplénico, que al impedir su paso desde los cordones a los senos venosos, condicionan su acumulación en la pulpa roja. La eritroestasis constituye el mecanismo fisiopatológico de la hemólisis en la EH, ya que, al dificultar el aporte de glucosa a los eritrocitos retenidos, impide el aumento de la glucólisis necesaria para contrarrestar el defecto funcional de la membrana acompañante. De esta forma se favorece, aún más, la esferocitosis y la aparición de señales líticas que terminan con la eliminación de estas células¹⁸.

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas son múltiples. El cuadro típico combina evidencia de hemólisis (anemia, ictericia, reticulocitosis, cálculos biliares, y esplenomegalia) con esferocitosis (en frotis y fragilidad osmótica aumentada) y una historia familiar positiva⁸. A menudo se diagnostica durante la niñez, pero es posible que los casos más leves se descubran tarde, incidentalmente en la vida adulta¹³. De dos tercios a tres cuartos de los pacientes con EH tienen hemólisis incompletamente compensada y anemia de leve a moderada. La anemia es asintomática, excepto por fatiga y palidez leve; la ictericia se observa en la mitad de los pacientes, en asociación con infecciones virales, y es acolúrica. La esplenomegalia palpable (75 – 95%) de 2 a 6cm, puede ser masiva.

No existe correlación probada entre el tamaño del bazo y la gravedad de la enfermedad; sin embargo dada la fisiopatología y la respuesta de la enfermedad a la esplenectomía, tal correlación probablemente exista.

La EH se asocia tanto con herencia dominante como recesiva; aunque las formas heredadas recesivamente tienden a ser más graves⁸.

Las formas leves (20-30%), moderadas (60-75%) y graves (5%) se han definido de acuerdo a las diferencias en la hemoglobina, bilirrubina, y recuentos de reticulocitos, lo que puede contrarrestarse con el grado de compensación de la hemólisis^{2,7,17,18}.

Complicaciones

La Colelitiasis es la más común, y se atribuye a la hemólisis crónica con la formación de cálculos de bilirrubinato de calcio^{8,13}.

Las crisis hemolíticas aplásicas y megaloblásticas, se asocian generalmente con enfermedades virales; son leves y se dan en la niñez.

Otras complicaciones mencionadas son las ulceraciones cutáneas, tofos gotosos, dermatitis crónica de extremidades inferiores; tumores extramedulares a lo largo de columna torácica, lumbar e hilio renal pero éstas cicatrizan o involucionan con la esplenectomía.

También, se habla de predisposición a trastornos mieloproliferativos como mieloma múltiple, agravamiento de enfermedad cardiaca subyacente, estrías angioides en fondo óptico⁸ y manifestaciones no eritroides como cardiomiopatía, enfermedad degenerativa espinocerebelosa lentamente progresiva y trastornos del movimiento^{9,20}.

Laboratorio

El diagnóstico de EH no es siempre fácil y se basa fundamentalmente en el examen de la morfología eritrocitaria, el análisis de su fragilidad osmótica, hemograma y recuento de reticulocitos¹⁸.

La mayoría de los pacientes tiene una anemia de leve a moderada con hemoglobina en el rango de 9 a 12 g/dl. El MCHC está aumentado debido a una deshidratación celular relativa en aproximadamente el 50% de los pacientes. El VCM es normal excepto en casos graves que está disminuido⁸.

En los frotis de sangre periférica, los esferocitos se identifican por su menor tamaño¹⁸ y porque pierden la palidez central; menos frecuentemente se presentan con pocos o numerosos esferocitos pequeños, densos y morfología eritrocitaria bizarra con anisocitosis y poiquilocitosis; raramente esferoestomatocitos⁸.

La fragilidad osmótica incubada es la prueba estándar en el diagnóstico de EH^{8,19}; cuando hay una subpoblación de eritrocitos muy frágiles que han sido condicionados por el bazo, forman la cola de la curvatura de la fragilidad osmótica²¹, la cual desaparece tras la esplenectomía; desafortunadamente adolece de escasa

sensibilidad, con hasta un 20% de casos leves perdidos tras la incubación.

Las pruebas especializadas están disponibles para casos difíciles o si se desea información adicional, éstos son estudios estructurales y funcionales de proteínas de la membrana eritrocitaria, tales como la cuantificación de proteínas, digestión trípica limitada de espectrina y transporte de iones⁸. La ectacitometría tiene la ventaja de ofrecer mayor seguridad y la posibilidad de distinguir entre esferocitos y otras anomalías de los eritrocitos como eliptocitosis¹³.

Los análisis de ADNc y ADN genómico se solicitan cuando se desea un diagnóstico molecular.

Para hacer un seguimiento de la hemólisis se usan marcadores como reticulocitosis, bilirrubina sérica incrementada, deshidrogenasa láctica aumentada, urobilinógeno fecal y urinario aumentado y haptoglobina sérica disminuida, reflejan la destrucción o producción eritrocitaria aumentada⁸.

Diagnóstico diferencial

Antes de hacer un diagnóstico definitivo, se debe tomar en cuenta los diagnósticos diferenciales como son otras causas de anemia hemolítica esferocítica, como la sepsis clostridiana, las reacciones transfusionales, quemaduras graves y mordeduras de serpiente, arañas, abejas y avispas; o trastornos que la enmascaran tales como la ictericia obstructiva, deficiencia de hierro, talasemia B, enfermedad por hemoglobina SC, y la deficiencia de vitamina B12 y folato⁸.

Tratamiento

El tratamiento de la EH se refiere únicamente a la posibilidad de eliminar el lugar de destrucción eritrocitaria; en consecuencia, el tratamiento de elección es la esplenectomía¹⁸; esta cura alivia la anemia en la mayoría de los pacientes, reduciendo o eliminando la necesidad de transfusiones de hematíes, y la incidencia de colelitiasis^{8,22}.

Luego de la esplenectomía se vuelven evidentes los cambios en el frotis de sangre: cuerpos de Howell Jolly, células diana, siderocitos, y acantocitos.

Pos esplenectomía, la esferocitosis y la fragilidad osmótica alterada persisten, pero la cola de la curva de fragilidad osmótica desaparece. La duración de la vida del esferocito casi se normaliza, y los recuentos de reticulocitos caen a niveles normales o casi normales.

Los pacientes con las formas más graves de EH todavía sufren de supervivencia eritrocitaria acortada y hemólisis, pero su mejoría clínica es patente.

Indicaciones para esplenectomía: todos los pacientes con esferocitosis grave y a todos los que padecen signos y síntomas significativos de anemia, mayores que sufren compromiso vascular de órganos vitales⁸.

Los pacientes con EH de leve a moderada y cálculos sintomáticos pueden realizarse esplenectomía y colecistectomía combinadas, siendo la técnica laparoscópica una excelente alternativa^{4,11,16,23}.

Las complicaciones de la esplenectomía incluyen la infección local, sangrado y pancreatitis.

El fracaso de la esplenectomía es poco frecuente y puede deberse a un bazo accesorio (15 – 40%) no visto durante la cirugía, al desarrollo de esplenosis resultante de autotransplante de tejido esplénico durante la intervención o a otro defecto del glóbulo rojo, como deficiencia de piruvato quinasa⁸.

Se considera de suma importancia varias semanas antes de la esplenectomía, la inmunización con vacunas frente a neumococo, haemophilus influenzae tipo b, y meningococo.

Además pre y posesplenectomía se sugiere tomar ácido fólico 1mg/ día vía oral para prevenir la deficiencia de folato^{8,13}.

Como antibiótico profiláctico posesplenectomía se recomienda penicilina V durante 5 años a dosis de 250mg dos veces al día vía oral⁸.

Referencias bibliográficas

1. Arce A, Villaescusa R: Organización de la membrana celular: banda 3, estructura y función. Rev. Cubana Hematol Inmunol Hemoter, sep – dic, vol 21, (3), ISSN 0864-0289, 2005.

2. Becker P, Lux S: Disorders of the red cell membrana skeleton: Hereditary spherocytosis and hereditary elliptocytosis in the Metabolic Basis of Inherited Disease, edited by C Scriver, A Beaudet, W Sly, Mc Graw Hill, New York, 529, 1995.
3. Brugnara C: Erythrocyte membrana transport physiology. *Curr Opin Hematol* 4:122, 1997.
4. Caprotti R, Franciosi C, Romano F, et al: Combined laparoscopic splenectomy for the treatment of hereditary spherocytosis: is it safe and effective? *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 9:203-206, 1999.
5. Cotran, Kumar, Robbins: Esferocitosis Hereditaria. Patología estructural y funcional, 5ª ed, Mc Graw Hill, 651 – 653, 1995.
6. Dacie J: The life span of the red blood cell and circumstances of its premature death, in *Blood, pure and eloquent*, edited by M Wintrobe, Mc Graw Hill, New York, 211, 1980.
7. Eber SW, Armbrust R, Schroter W: Variable clinical severity of hereditary spherocytosis: Relation of erythrocytic spectrin concentration osmotic fragility, and autohemolysis. *J Pediatr* 117:409, 1990.
8. Gallagher P, Forget B: Esferocitosis hereditaria. *Hematología Williams*. 6 edic. Marban, 503 – 512, 2005.
9. Gallagher PG, Forget BG, Lux SE: Disorders of the erythrocyte membrana, in *Hematology of Infancy and Childhood*, edited by D Nathan S Orkin. Saunders, Philadelphia, 544, 1998.
10. Glader BE, Lukens JN: Hereditary Spherocytosis and other anemias due to abnormalities of the red cell membrana. En: Lee R, Forester J, Lukes J et al. 10º ed, Wintrobe's Clinical Hematology, Williams & Wilkins, Baltimore, 1133 – 1159, 1999.
11. Gigot JF, de Ville de Goyet J, Van Beers BE, et al: Laparoscopic splenectomy in adults and children: experience with 31 patients. *Surgery* 119: 384, 1996.
12. Hererera M, Estrada del Cueto M: Esferocitosis hereditaria: aspectos clínicos, bioquímicos y moleculares. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*, ene – abr, Vol. 18, (1), ISSN 0864-0289, 2002.
13. Mc Phee S, Papadakis, Tierney: Esferocitosis hereditaria. Diagnóstico clínico y tratamiento. 4ª edic, Mc Graw Hill, 502 – 50, 2007.
14. Nuñez E, Rodríguez M, Ulloa V: Esferocitosis hereditaria. *Rev. Med Hered. Lima*, 12 (3), 2001.
15. Palek J. Cellular and molecular Biology of the red blood cell membrana proteins in Health and Disease. En: Miesher PA, Jaffe ER (eds). *Seminars in hematology*. WB Saunders. Harcourt Brace Jovanovich, Orlando, 29:4, 1992, 30:1, 1993, y 30:2, 1993.
16. Patton ML, Moss BE, Haith LR Jr, et al: Concomitant laparoscopic cholecystectomy and splenectomy for surgical management of hereditary spherocytosis. *Am Surg* 63:536-569, 1997.
17. Pekrun A, Eber SW, Kuhlmeier A, Schroter W: Combined ankyrin and spectrin deficiency in hereditary spherocytosis. *Ann Hematol* 67: 89, 1993.
18. Sans-Sabrafen J, Besses C, Raebel, Vives JL, Corrons. Esferocitosis hereditaria. *Hematología clínica*. 4 edic, Harcourt, 159 – 164, 2001.
19. Tabbara I. Anemias hemolíticas diagnóstico y tratamiento: Clínicas Médicas de Norteamérica, Vol. 3:667 – 668, 1992.
20. Tse WT, Lux SE: Red blood cell membrana disorders. *Br J Haematol* 104: 2, 1999.
21. Vives JL, Aguilar JL. Manual de técnicas de laboratorio en hematología. 2 ed. Masson, Barcelona, 1997.
22. Wiley JS: Hereditary spherocytosis, elliptocytosis, and related disorders. In Brian MC, Carbonne PC (eds): *Current therapy Hematology-Oncology*. Philadelphia, BC Decker, 21, 1998.
23. Yamagishi S, Watanabe T: Concomitant laparoscopic splenectomy for management of hereditary spherocytosis associated with gallstones. *J Clin Gastroenterol* 30:447, 2000.

Dr. Francisco Ramírez Cabezas

Fecha de presentación: 27 de noviembre de 2007

Fecha de publicación: 02 de marzo de 2009

Traducido por: Estudiantes de la Carrera de Lengua Inglesa, Mención traducción, Facultad de Artes y Humanidades. Responsable: Estefanía Padilla V.