

Esferocitosis hereditaria neonatal: revisión casuística

N. Aramburu Arriaga^a, M.A. Fernández Cuesta^a, M.J. Martínez González^a, I. Astigarraga Aguirre^a, A. Fernández-Teijeiro Álvarez^a, A. Navajas Gutiérrez^a y M.A. Piñán Frances^b

^aDepartamento de Pediatría. ^bServicio de Hematología*. Hospital de Cruces. Baracaldo. Vizcaya.

(An Esp Pediatr 2000; 52: 569-572)

Objetivo

Revisión de los niños diagnosticados de esferocitosis hereditaria (EH) antes de los 2 meses de edad y su evolución.

Pacientes y métodos

Estudio retrospectivo de 18 pacientes diagnosticados en los primeros 2 meses de vida entre 1973 y 1995.

Resultados

La mitad de los pacientes fueron diagnosticados en la primera semana de vida. Se encontró el patrón de herencia autosómica dominante en el 94%. Se objetivó anemia en el 100% de los pacientes e ictericia en el 44%, aunque esta última fue la presentación clínica más frecuente en las formas precoces. Al diagnóstico, 8 pacientes precisaron transfusión de hematíes. De los 3 que precisaron exanguinotransfusión únicamente uno evolucionó a la forma grave de la enfermedad. Se objetivaron un mayor número de crisis hemolíticas (55,5%) y de necesidades transfusionales (91%) durante los primeros 6 meses de vida, con disminución a partir del primer año (38 y 44%, respectivamente). Mientras que en los 3 pacientes con formas graves y en 6 con formas típicas se practicó la esplenectomía a una edad media de 8 años y 3 meses, ninguno de los pacientes ha precisado colecistectomía hasta la fecha.

Comentario

No se encuentra una relación clara entre el inicio precoz de la EH y la evolución a formas graves. Las necesidades transfusionales son mayores durante el primer año de vida, con un comportamiento más benigno a partir del mismo. La indicación de esplenectomía viene condicionada por los requerimientos transfusionales y la edad del niño.

Palabras clave:

Esferocitosis hereditaria. Anemia hemolítica. Neonatos.

HEREDITARY SPHEROCYTOSIS IN NEONATES. REVIEW OF OUR CASUISTICS

Objective

Review of hereditary spherocytosis diagnosed in infants younger than two months and their follow up.

Patients and methods

Retrospective study of 18 infants younger than two months diagnosed from 1973 to 1995.

Results

Diagnosis was established in the first week of life in 50% of the patients. Hereditary pattern was autosomic dominant in 94% of the cases. Anaemia was observed in all the patients and hyperbilirrubinemia in only 44%, although the latter was the clinical presentation in patients diagnosed at younger age. Exchange transfusion was performed in 3 children (1 with the severe form and 2 with the typical form of the disease). During the first 6 months of age, 55% of infants presented hemolytic crises that required transfusion in 91% of them. Both periodicity of crises and transfusions decreased to 38 and 44% respectively after the first year. Splenectomy was performed in the 3 children with severe forms and in 6 with typical forms (mean age 8 years and 3 months). No cholecystectomy was required so far.

Commentary

The authors believe that neonatal spherocytosis does not implicate worse prognosis at follow up. Blood support is higher during the first year of life. Elective splenectomy depends on age and transfusional requirements.

Key words:

Hereditary spherocytosis. Hemolytic anemia. Newborn.

Correspondencia: Dra. A. Navajas Gutiérrez. Unidad de Oncología Pediátrica, 6.^a planta. Hospital de Cruces. 48903 Baracaldo. Vizcaya.

Recibido en noviembre de 1999.

Aceptado para su publicación en abril de 2000.

TABLA 1. Pruebas de laboratorio al diagnóstico

Fecha de diagnóstico	Número de pacientes	Hematócrito (%)	Hemoglobina (g/dl)	Reticulocitos (%)	Bilirrubina indirecta
Primer día	6	39,9 (33-48)	14,4 (11,3-16,8)	101 (33-212)	15 (9-23,3)
Primera semana	3	34,4 (29-45,3)	12,5 (11-14,9)	8,9 (4,9-13)	
Segunda-cuarta semana	3	15,9 (13-17,9)	6 (4,9-6,7)	89,8 (45-150)	4,3 (4-4,7)
Segundo mes	6	18,8 (14-24,2)	6,5 (4,5-9)	117 (42-200)	6,5 (1-21)

INTRODUCCIÓN

La esferocitosis hereditaria (EH) o enfermedad de Minkowski-Chauffard es la forma más frecuente de anemia hemolítica congénita en la población caucásica, con una incidencia estimada de un caso por cada 3.000 nacimientos. Su prevalencia en la población general es de un caso por cada 5.000 individuos, pero podría estar subestimada dado que las formas leves pueden ser asintomáticas. Aunque con patrón hereditario autosómico dominante en el 80% de los casos también se describen con patrón autosómico recesivo, con dominante con escasa penetrancia génica, así como con formas esporádicas¹⁻³.

Descrita por primera vez en 1871 por Vanlair y Masius, recientemente se ha identificado su base molecular en un defecto primario de distintas proteínas estructurales del citosqueleto de la membrana del hematíe: ankirina, espectrina, proteína 4.2, banda 3 o transportador aniónico. Esta alteración se traduce en una disminución de la deformabilidad de la membrana que condiciona una mayor predisposición del hematíe a ser capturado por el bazo y el consiguiente desarrollo de hemólisis extravascular y esplenomegalia⁴⁻⁷.

Las crisis hemolíticas, con la tríada clásica de anemia, ictericia y esplenomegalia, constituyen la presentación clínica característica y pueden aparecer desde una edad muy precoz hasta en edades avanzadas, con expresión variable. Se pueden distinguir tres formas clínicas: leve, moderada y grave. Además, en un porcentaje desconocido la enfermedad puede permanecer asintomática durante toda la vida. En los últimos años se ha constatado la correlación existente entre el fenotipo clínico y los distintos defectos bioquímicos de la membrana descritos⁵.

El diagnóstico de EH se confirma mediante la observación de esferocitos en sangre periférica y la disminución de la resistencia osmótica de los mismos.

La EH puede iniciarse en el período neonatal hasta en el 65% de los pacientes⁸. Sin embargo, la aparición de síntomas en una edad tan temprana no permite predecir el comportamiento de la enfermedad en la edad adulta ni se asocia con un defecto específico de la membrana del eritrocito^{5,9}. Recientemente, se han descrito otras alteraciones ajenas a la membrana del hematíe que podrían

contribuir a la aparición precoz de las manifestaciones clínicas de la EH^{10,11}.

El objetivo de nuestro estudio ha sido revisar los casos diagnosticados de EH antes de los 2 meses de edad, así como su evolución clínica y la necesidad de soporte transfusional.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo de todos los niños diagnosticados de EH en el departamento de Pediatría del Hospital de Cruces entre 1973 y 1995. Se seleccionaron los 18 pacientes diagnosticados en los dos primeros meses de vida (10 niños y 8 niñas).

En 16 de los 18 pacientes se conocía la presencia de la enfermedad en alguno de los progenitores, de los cuales 13 habían sido esplenectomizados.

Al diagnóstico, además de la anamnesis detallada con especial hincapié en los antecedentes familiares y la exploración física, se practicaron las siguientes pruebas de laboratorio: hemograma, recuento de reticulocitos, bilirrubinemia no conjugada, test de Coombs directo, morfología de hematíes, presencia de esferocitos en sangre periférica, resistencia osmótica eritrocitaria a partir de sangre fresca y en sangre incubada 24 h a 37 °C.

Se recogieron los datos correspondientes al diagnóstico y a la evolución, el número de crisis hemolíticas y las necesidades transfusionales.

RESULTADOS

La mitad de los pacientes (9) fueron diagnosticados en la primera semana de vida (6 de ellos en las primeras 24 h), 3 pacientes entre la segunda y la cuarta semana y 6 en el segundo mes de vida. La ictericia fue la manifestación clínica más frecuente en las formas más precoces, mientras que la palidez predominaba en las formas más tardías. En un caso no se objetivó clínica inicial y el estudio se realizó ante la presencia de antecedentes familiares de EH.

Entre los datos del laboratorio destacaban la anemia, la hiperbilirrubinemia y la reticulocitosis, acompañadas en la mayoría de los casos por la presencia de esferocitos en sangre periférica (tabla 1).

TABLA 2. Crisis hemolíticas a lo largo de la evolución

Evolución	Pacientes	N.º crisis				Transfusiones
		1	2	3	4	
Primeros 6 meses	10	3	3	2	2	21/23 (91%)
6 meses-12 meses	5	3	2	-	-	5/7 (71%)
> 1 año	7	2	1	4	-	7/16 (44%)

La actitud terapéutica inicial consistió en: exanguinotransfusión en 3 pacientes (uno de los cuales necesitó 3 recambios), transfusión de hematíes en 8 (2 transfusiones en uno de ellos), fototerapia en 8 (en 4 de ellos como único tratamiento) y únicamente observación en 3 pacientes.

A partir del diagnóstico de un niño se confirmó la enfermedad en su madre por lo que 17 pacientes pueden considerarse formas hereditarias (94%), mientras que un único paciente, con estudio familiar normal, es una forma esporádica.

Con el fin de valorar la evolución se utilizaron los criterios de definición de Lux y Becker¹²: formas leves 2 pacientes (11%), típicas 11 pacientes (78%) y graves 2 pacientes (11%). El seguimiento medio ha sido de 12 años y 6 meses (intervalo: 3 años y 9 meses y 25 años y 6 meses). En los primeros 6 meses presentaron crisis hemolíticas 10/18 niños (55%), 7 de ellos en más de una ocasión y con necesidad de transfusión de hematíes en el 91% de las crisis (21/23). El número de éstas fue disminuyendo paulatinamente en el segundo semestre, aunque 5/18 pacientes (28%) presentaron 7 crisis, de las cuales precisaron transfusión el 71% (5/7). A partir del primer año de vida se observó una disminución del número y de la gravedad de las crisis así como de las necesidades transfusionales (7/16-44%) (tabla 2). Hasta el momento, 3 pacientes con EH grave y 6 con EH típica han precisado esplenectomía a una edad media de 8 años y 3 meses (intervalo: 4 años y 6 meses-11 años y 7 meses). Ningún paciente ha sido colecistectomizado.

DISCUSIÓN

Las manifestaciones clínicas más frecuentes de la EH son la anemia, la ictericia y/o la esplenomegalia. Tanto la edad de comienzo como la gravedad son muy variables. La EH puede iniciarse en el período neonatal hasta en el 65% de los pacientes⁸.

El objetivo de nuestro estudio fue analizar el comportamiento a lo largo del tiempo de aquellos niños que habían presentado manifestaciones clínicas de EH en el período neonatal. Dado que la vida media normal del hematíe de un recién nacido a término es de 60-80 días, se seleccionaron los pacientes cuyas manifestaciones clínicas se iniciaron antes de los 2 meses de vida y no sólo los que lo hicieron en los primeros 28 días de vida.

La EH es una enfermedad que se hereda en el 75-80% de las ocasiones de forma autosómica dominante y en el

resto de forma autosómica recesiva, pudiendo aparecer en algunos casos aislados mutaciones espontáneas^{2,3,8,13}. En nuestra serie la herencia autosómica dominante pudo demostrarse en el 94% de los pacientes.

Los hallazgos clinicobiológicos más característicos al inicio de la enfermedad fueron la anemia (100%) y la ictericia (44%), que aparecen de forma precoz en la primera semana de vida en el 50% de los pacientes; todos los pacientes presentaban reticulocitosis y los esfereocitos característicos en sangre periférica. En una de las series más recientes que analiza la presentación neonatal de la EH, se describe la ictericia en la práctica totalidad de los pacientes y la anemia en el 44%⁸. La discrepancia con nuestra serie puede atribuirse a que en la misma se incluyen los niños diagnosticados en los primeros 2 meses de vida: la ictericia es la manifestación predominante en las formas más precoces y la anemia es más frecuente a partir del primer mes de vida. En todos los pacientes se descartó la existencia de otra enfermedad concomitante que pudiera incrementar el número de crisis hemolíticas, como la incompatibilidad ABO, déficit enzimáticos e infecciones. La intensidad de la hemólisis en los primeros días de la vida se ha relacionado en los últimos años con la presencia de 2,3-difosfoglicerato libre (2,3-DPG) que contribuiría a la desestabilización del esqueleto de la membrana y por otro lado, con la capacidad limitada del hígado neonatal para conjugar la bilirrubina¹⁰. Recientemente, se ha sugerido que la presencia de homocigosis para el gen de la enfermedad de Gilbert (UDP1) podría, asimismo, exacerbar la ictericia de los recién nacidos con EH¹¹.

Siendo la ictericia el signo más frecuente de la EH neonatal, la necesidad de exanguinotransfusión depende de la gravedad de la hiperbilirrubinemia y en menor grado de la anemia³. En nuestra serie, precisaron exanguinotransfusión 3 pacientes con hiperbilirrubinemia grave como manifestación inicial y transfusión de hematíes 8 pacientes, con menor frecuencia que las necesidades transfusionales recogidas en la bibliografía^{8,13}. La fototerapia permitió controlar la hiperbilirrubinemia en 8 pacientes (44%).

La aparición de manifestaciones clínicas en una edad tan temprana no permite predecir el comportamiento de la enfermedad en la edad adulta ni se asocia con un defecto específico de la membrana del eritrocito^{5,9}. En nuestros pacientes, con un seguimiento medio de 12 años y 6 meses (intervalo: 3 años y 9 meses-25 años y 6 meses), se ha podido comprobar que la forma de presentación clínica en el período neonatal no predice la gravedad de la enfermedad a largo plazo^{8,13}. De los 3 pacientes que precisaron exanguinotransfusión, únicamente uno de ellos evolucionó como forma grave de EH y, como los otros 2 que evolucionaron a formas típicas de la enfermedad, permanece asintomático después de la esplenectomía.

En nuestra serie se observó el mayor número de crisis hemolíticas en los primeros 6 meses de vida (55,5%), con necesidad transfusional en el 91% de las mismas y en posible relación a la inmadurez compensatoria medular de la primera etapa de la vida. A partir del primer año de vida el número de crisis descendió al 38,8% y las necesidades transfusionales al 44%. Estas observaciones fueron similares a las descritas en otras series^{8,14-16}. No se objetivaron crisis aplásicas.

El tratamiento clásico de la EH es la esplenectomía ya que prolonga la vida media del hematíe. Sin embargo, la incidencia de infecciones por neumococo y la protección transitoria e insuficiente conferida por la vacuna antineumocócica en los niños esplenectomizados hace aconsejable posponerla hasta pasados los primeros 5 años de vida¹⁵. En nuestra revisión 3 pacientes con EH grave y 6 con EH típica han sido esplenectomizados a una edad media de 8 años y 3 meses (intervalo: 4 años y 6 meses-11 años y 7 meses). Una niña con EH grave fue esplenectomizada antes de los 5 años por la frecuencia y gravedad de las crisis hemolíticas y se encuentra actualmente asintomática. Todos los pacientes recibieron vacunación antineumocócica preoperatoria y profilaxis antibiótica peroperatoria. En ninguno de los pacientes se apreciaron complicaciones derivadas de la cirugía ni infecciones graves postoperatorias. Con una edad media actual de nuestra serie de 12 años y 6 meses, hasta la fecha ninguno de los pacientes ha precisado colecistectomía, si bien la colelitiasis se describe con mayor frecuencia a partir de los 10 años de edad¹⁶.

Analizados los casos de EH de inicio neonatal, en esta revisión no se encuentra una relación clara entre el comienzo precoz de la enfermedad y la evolución a formas graves de la misma. Del mismo modo, aunque las necesidades transfusionales sean elevadas durante el primer año de vida, se puede objetivar un comportamiento más benigno de la enfermedad a partir del mismo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ayala S, Besson I, Aymerich M, Berga L, Vives Corrons JL. Alteraciones proteicas de la membrana eritrocitaria en la esferocitosis hereditaria y su relación con la expresividad clínica

y biológica de la enfermedad. *Med Clin (Barc)* 1995; 105: 45-49.

2. Becker Ps, Lux SE. Disorders of the red cell membrane. En: Nathan DG, Oski FA, editores. *Hematology of infancy and childhood* (4.ª ed.). Filadelfia: Saunders, 1992; 529-634.
3. Palek J. Red cell membrane disorders. En: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, editores. *Hematology basic principles and practice*. Nueva York: Churchill Livingstone, 1991; 472-504.
4. Palek J, Sahr KE. Mutations of the red blood cell membrane proteins: from clinical evaluations to detection of the underlying genetic defect. *Blood* 1992; 80: 308-327.
5. Miraglia del Giudice E, Iolascon L, Pinto L, Nobili B, Perrotta S. Erythrocyte membrane protein alterations underlying clinical heterogeneity in hereditary spherocytosis. *Br J Haematol* 1994; 88: 52-55.
6. Hassoun H, Vassiliadis JN, Murray J, Yi SS, Hanspal M, Johnson CA et al. Hereditary spherocytosis with spectrin deficiency due to unstable truncated b Spectrin. *Blood* 1996; 87: 2538-2545.
7. Basseres DS, Vicentim DL, Costa FF, Saad ST, Hassoun H. Beta-spectrin Promiss-ao: a translation initiation codon mutation of the beta-spectrin gene (ATG→GTG) associated with hereditary spherocytosis and spectrin deficiency in a Brazilian family (carta). *Blood* 1998; 91: 368-369.
8. Pinto L, Iolascon A, Miraglia del Giudice E, Matarese S, Nobili B, Perrotta S. The Italian Pediatric survey on hereditary spherocytosis. *Int J Ped Hematol Oncol* 1995; 2: 43-47.
9. Perrotta S, Miraglia del Giudice E, Pinto L, Sannino E, Mobili B, Cutillo S et al. Biochemical basis of neonatal hereditary spherocytosis. *Blood* 1993; 82: A459.
10. Lux SE, Palek J. Disorders of the red cell membrane. En: Handin RL, Lux SE, Stossel TP, editores. *Blood, principles and practice of hematology*. Filadelfia: Lippincott, 1995; 1701.
11. Iolascon A, Faienza MF, Perrotta S, Miraglia del Giudice E. UGT1 Promoter polymorphism accounts for increased neonatal appearance of hereditary spherocytosis. *Blood* 1998; 91: 1093.
12. Lux SE, Becker PS. Disorders of the red cell membrane selection: hereditary spherocytosis and hereditary elliptocytosis. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editores. *The metabolic basis of inherited disease* (6.ª ed.) Nueva York: McGraw-Hill, 1989; 2267-2408.
13. Matsunaga AT, Lubin BH. Hemolytic anemia in the newborn. *Clin Perinatol* 1995; 22: 803-827.
14. Monteagudo E. Esferocitosis hereditaria en la infancia. *Boletín de las Sociedades Españolas de Hematología y Oncología Pediátrica* 1995; 1: 6-9.
15. Jonte F, Ramírez A, Medina J et al. Esferocitosis hereditaria: características clínicas y tratamiento mediante la esplenectomía. *Sangre* 1995; 40: 45-48.
16. Coon W. Splenectomy in the treatment of hemolytic anemia. *Arch Surg* 1985; 120: 625-628.