

Esferocitosis hereditaria (EH) Aspectos clínicos

Guillermo Arbesú

*Médico Hematólogo
Hospital Humberto Notti – Mendoza*

Correo electrónico: garbesu@hotmail.com



CONFERENCIA

HEMATOLOGIA, Vol. 13 N° 3: 113-116
Septiembre-Diciembre 2009

INTRODUCCIÓN

La EH es un grupo heterogéneo de anemias hereditarias debido a defectos en las proteínas de membrana eritrocitaria que se caracterizan por la presencia de esferocitos en frotis de sangre periférica.

Es un trastorno muy común, afectando 1 cada 2000 a 5000 nacimientos en Norte de Europa y Estados Unidos. La presentación clínica de la EH varía desde portadores asintomático a formas con severa hemólisis.

Desde el punto de vista fisiopatológico EH presenta un defecto intrínseco de la membrana del eritrocito que le hace perder su forma bicóncava y en consecuencia sus características de deformabilidad para la circulación normal. Estos son retenidos, destruidos y removidos por el bazo dando origen al cuadro clínico típico de la enfermedad.

El cuadro clínico es poco afectado por el tipo de proteína deficiente aunque si por la proporción de la deficiencia.

CUADRO CLÍNICO

La EH es típicamente diagnosticada en la infancia pero puede detectarse a cualquier edad.

Las manifestaciones clínicas de EH varían ampliamente. A los hallazgos típicos como anemia, ictericia y esplenomegalia se asocian a: aumento de reticulocitos, esferocitos en frotis de sangre periférica y litiasis vesicular. Completan el diagnóstico una historia familiar positiva (presente aproximadamente en el 75%) y el aumento de fragilidad osmótica en los eritrocitos. La excelente respuesta a la esplenectomía es antiguamente conocida.

Puede haber diferentes grados de hemólisis y dar heterogeneidad clínica dentro de una misma familia por efectos aditivos en diferentes alelos.

También puede haber asociación con otras enfermedades hematológicas (talasemia, drepanocitosis) y tener cuadros clínicos diferentes.

GRADOS DE SEVERIDAD

La severidad de la hemólisis en EH determina los signos y síntomas del paciente y en consecuencia la necesidad de tratamiento. Se ha clasificado como: portador, leve, moderada, moderadamente severa y severa según parámetros clínicos y de laboratorio (Tabla 1).

El primer grado son los portadores asintomáticos, ya que se han detectado en screening en bancos de sangre de Noruega y Alemania, que aproximadamente el 1% de los donantes tienen positivo el test de fragilidad osmótica post incubación.

La forma leve representa el 20 a 30% de los pacientes y son aquellos con "hemólisis compensada" y habitualmente asintomáticos. Pueden tener leve esplenomegalia, reticulocitosis y aislados esferocitos en frotis. Ocasionalmente se diagnostican en edad adulta ante exacerbaciones por cuadros virales, ejercicio físico o embarazo. También ante la presencia de litiasis vesicular.

El 60 a 70% de los casos se presenta de la forma moderada, con hemoglobina de 8–11 g/dl. La esplenomegalia está presente en el 50 a 75%. Estos pacientes suelen ser asintomáticos pero pueden presentar astenia o limitación a la actividad física. Pueden tener esplenomegalia de mayor tamaño y excepcionalmente requieren transfusiones.

La forma moderadamente severa se da en el 10% y se diferencia de la anterior por nivel más bajo de hemoglobina, 6 a 8 g/dl. Se acompaña de mayor respuesta reticulocitaria e hiperbilirrubinemia. Este grupo puede requerir transfusión de glóbulos rojos.

TABLA 1.- Clasificación clínica de le Esferocitosis Hereditaria

	Portador	Leve	Moderada	Moderadamente Severa	Severa
Hemoglobina (g/dl)	Normal	11-15	8-12	6-8	<6
Reticulocitos (%)	1-3	3-8	≥8	≥10	≥10
Bilirrubina (mg/dl)	0-1	1-2	≥2	2-3	≥3
Espectrina (% del normal)	100	80-100	50-80	40-80	20-50
Frotis periférico	Normal	Leve esferocitosis	Esferocitosis	Esferocitosis	Esferocitosis y poiquilocitosis
Fragilidad Osmótica Sin incubación	Normal	Normal o levemente aumentado	Aumento Evidente	Aumento Evidente	Aumento Evidente
Post Incubación	Aumento Leve	Aumento Evidente	Aumento Evidente	Aumento Evidente	Marcado Aumento

Eber SW, Armbrust R, Schröter W. Variable clinical severity of hereditary spherocytosis: relation to erythrocytic spectrin concentration, osmotic fragility and autohemolysis. J Pediatr. 1990;177:409.

El 3 a 5% de los pacientes que presentan la forma severa son aquellos con dependencia transfusional. Pueden presentar sobrecarga de hierro con necesidad de tratamiento quelante. Sin tratamiento transfusional y/o esplenectomía pueden desarrollar retardo de crecimiento, retraso madurativo sexual o eritropoyesis extramedular.

SITUACIONES ESPECIALES

EH en Embarazo

Durante el embarazo puede acentuarse la anemia en EH aunque raramente requiere transfusiones. La deficiencia de ácido fólico es un factor que puede asociarse y se puede prevenir.

EH en neonatos

La EH en neonatos produce ictericia en los primeros días de vida. En la mayoría de los casos se resuelve con fototerapia. Solo entre el 28-43% presentan anemia al nacer, la que puede aparecer en forma severa a la tercera semana con requerimiento transfusional hasta en un 75% de los pacientes.

Se han descrito casos de hidrops fetal, que en caso de diagnóstico in útero deben tratarse con transfusiones intrauterinas.

El diagnóstico en la etapa neonatal es difícil y el estudio de los padres es muy útil. No hay evidencia de correlación entre la severidad de presentación de EH en un recién nacido y su posterior evolución.

La eritropoyetina humana recombinante ha sido usada logrando disminución del requerimiento transfusional.

COMPLICACIONES

Litiasis vesicular

El desarrollo de litiasis vesicular por bilirrubinato es la principal complicación de EH y la principal indicación de esplenectomía. Se observan en el 5% de niños menores a 10 años y llega a 50% entre los 10 y 30 años.

La asociación con Enfermedad de Gilbert puede acelerar su formación. El 50% son radiolúcidos por lo que el método de elección diagnóstico es la ecografía.

Crisis Hemolítica, aplásica y megaloblástica

La crisis hemolítica es la más común en EH. Se asocia a infecciones virales principalmente en niños menores de 6 años. Habitualmente son cuadros transitorios que no requieren ningún tratamiento.

La crisis aplásica es menos frecuente pero suele ser más severa con requerimiento transfusional y en ocasiones puede ser fatal. Es causada por Parvovirus B19, tiene una duración de 10 a 14 días y en pacientes inmunosuprimidos puede requerir administración de gammaglobulinas. Durante su recuperación, hipofosfatemia severa puede estar presente. En mujeres embarazadas el cuadro clínico puede ser grave por riesgo de afectación fetal.

La crisis megaloblástica es muy rara y se debe a deficiencia de ácido fólico. Con el suplemento diario recomendado puede ser evitada.

Otras complicaciones

Han sido descritas en casos severos úlceras en miembros inferiores y anomalías esqueléticas.

Hay reportes de eritropoyesis extramedular en región lumbar o suprarrenal que se presentan con aspecto tumoral. Pueden aparecer en pacientes no esplenectomizados y ser muy sangrantes en caso de ir a cirugía.

La ruptura esplénica no es común en EH a diferencia de otras causas de esplenomegalia como la producida por Epstein-Barr.

TRATAMIENTO

Acido Fólico

La terapia con ácido fólico está indicada en las formas moderada y severa de EH, pero probablemente no sea necesaria en las formas leves. La dosis recomendada vía oral es 2.5 mg/día hasta los 5 años y posteriormente 5 mg/día.

Esplenectomía (E)

La (E) resuelve casi todos los casos de EH, produciendo un aumento de hemoglobina, descenso de reticulocitos y de niveles de bilirrubina.

Después de la (E) la vida de los eritrocitos prácticamente se normaliza y aún en los casos severos, si bien no produce la cura de la enfermedad, su mejora es muy importante.

La falla a la misma es poco frecuente y está asociada a bazo accesorios.

Complicaciones de la esplenectomía

Las complicaciones *tempranas* están relacionadas con el acto quirúrgico: infecciones, hemorragias y pancreatitis.

Las complicaciones *tardías* más temidas están relacionadas con la función inmune del bazo y son las infecciones por bacterias capsuladas como *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria Meningitidis* y *Haemophilus influenzae*.

La incidencia de sepsis fulminante en adultos es de 0.2 a 0.5 por 100 personas/año y la mortalidad 0.1 por 100 persona/año. En niños, particularmente menores de 6 años el riesgo es mayor por lo que se recomienda diferir el procedimiento más allá de los 6 a 9 años y no realizarla en menores de 3 años.

Con el desarrollo de inmunizaciones frente a los gérmenes capsulados y el uso de antibióticos profilácticos el riesgo habría disminuido aunque la falta de adherencia al mismo hace difícil su evaluación. Se recomienda la vacuna antigripal anualmente. (Tabla 2)

Otras complicaciones alejadas de la esplenectomía son: aparición de neumococo resistente a penicilina,

TABLA 2. – Inmunizaciones Recomendadas 2 semanas antes y posterior a esplenectomía

EDAD DE LA ESPLENECTOMIA		
Vacunas	6 a 23 Meses	Mayor a 2 años
PCV7	Esquema habitual	2 dosis ^[1]
PPV23	No	1 dosis cada 3-5 años, 8 semanas después de PCV7
MCV4	No	1 dosis
MPSV4	No	1 dosis si MCV4 no esta disponible
Influenza	Anualmente	Anualmente
Hib	Esquema habitual	1 dosis ^[*]

Hib, vacuna conjugada *Haemophilus influenzae* tipo b; MCV4, vacuna conjugada meningocócica; MPSV4, vacuna polisacárida meningocócica; PCV7, vacuna conjugada neumocócica; PPV23, vacuna polisacárida neumocócica.

* Niños y adultos que han recibido las dosis de calendario pediátrico no necesitan inmunización posterior.

aumento de eventos vasculares trombóticos, arteriales y/o venosos e hipertensión pulmonar.

Indicaciones de Esplenectomía

La (E) está indicada en todos los casos sintomáticos, es decir, en las formas severas y moderadamente severas. Raramente es útil en las formas leves, siendo controvertido en las formas moderadas. En estos últimos, debe considerarse el valor de hemoglobina fuera de la crisis para indicar la (E).

En relación al tipo de cirugía recomendado, se ha propuesto últimamente la (E) laparoscópica como elección debido a sus beneficios por ser un procedimiento menos cruento y más estético.

Por otra parte, tratando de obtener el efecto terapéutico de la (E) y disminuir las complicaciones de la asplenia se han realizado (E) parcial o la (E) "casi total", tanto por laparotomía como laparoscopia. Son cirugías con más complicaciones inmediatas pero prometedoras a largo plazo. Puede requerir nueva cirugía cuando persiste hemólisis o ante re-crecimiento esplénico.

Embolización a través de la arteria esplénica ha sido utilizada pero debe continuarse su estudio para poder recomendarla.

Indicación de Colectectomía

En niños sin evidencia de litiasis la colectectomía no está recomendada en el momento de la esplenectomía.

En niños y adultos con colelitiasis sintomática se realiza en forma conjunta esplenectomía y colectectomía sin riesgo adicional.

Riesgo trombótico post-esplenectomía

Los pacientes con EH tienen menor riesgo de enfermedad aterosclerótica probablemente relacionado con niveles bajos de colesterol y hemoglobina asociado a niveles aumentados de bilirrubina que actuarían como protección.

El riesgo de eventos trombóticos ha sido publicado en varios trabajos y ha despertado la atención médica en el seguimiento de estos pacientes. Su causa sería multifactorial y las recomendaciones de profilaxis antitrombótica sólo se ajustan a las habituales de un post-operatorio de cirugía abdominal.

Pacientes con estomatocitosis hereditaria tienen mayor riesgo de eventos trombóticos por lo que la esplenectomía debe ser evitada.

BIBLIOGRAFÍA

- Perrotta S, Gallagher P, Mohandas N. Hereditary Spherocytosis. **Lancet**. 2008; 372: 1411-26.
- Bolton-Maggs PH, Stevens RF, Dodd NJ, Lamont G, Tittensor P, King MJ, General Haematology Task Force of the British Committee for standards in haematology. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis. **Br J Haematol**. 2004; 126: 455-74.
- Grace R, Lux S. Disorders of the erythrocyte membrane. In: Nathan D, Orkin S, eds. *Nathan and Osky's hematology of infancy and childhood*. Philadelphia: Elsevier- Saunders, 2009.
- Guitton C, Garcon L, Cynober T, Gauthier F, Tchernia G, Delaunay J, Leblanc J, Thuret I, Bader-Meunier B. Hereditary spherocytosis: guidelines for the diagnosis and management in children. **Arch Pediatr**. 2009; 16: 556-8.
- Mariani M, barcellini W, Vercellati C, Marcello AP, Fermo E, Pedotti P, Boschetti C, Zanella A. Clinical and hematologic features of 300 patients affected by hereditary spherocytosis grouped according to the type of the membrane protein defect. **Haematologica**. 2008; 93: 1310-7.
- Abdullah F, Zhang Y, Camp M, Rosenberg M, Bathurst M, Colombani P, Casella J, Nabaweesi Rand Chang D. Splenectomy in hereditary Spherocytosis: Review of 1657 patients and application of pediatric quality indicators. **Pediatr Blood Cancer**. 2009; 52: 834-7.
- Troendle S, Adix L, Crary S and Buchanan G. Laboratory markers of thrombosis risk in children with hereditary spherocytosis. **Pediatr Blood Cancer**. 2007; 49: 781-5.
- Schilling RF, Gagnon RE, Traver MI. Delayed adverse vascular events after splenectomy in hereditary spherocytosis. **J Thromb Haemost**. 2008; 1289-95.
- Schilling RF. Risk and benefits of splenectomy versus no splenectomy for hereditary spherocytosis – a personal view. **Br J Haematol**. 2009; 145: 728-32.
- Dutta S, Price VE, Blanchette V, Langer JC. A laparoscopic approach to partial splenectomy for children with hereditary spherocytosis. **Surg Endosc**. 2006; 20: 1719-24.
- Morinis J, Dutta S, Blanchette V, Butchart S, Langer J. Laparoscopic partial vs total splenectomy in children with hereditary spherocytosis. **J Pediatr Surg**. 2008; 43: 1649-52.
- Pratl B, Benesch M, Lackner H, Portugaller HR, Pusswald B, Sovinz P, Schwinger W, Moser A, Urban C. Partial splenic embolization in children with hereditary spherocytosis. **Eur J haematol**. 2007; 80: 76-80.
- Grace R, Mednick R, Neufeld E. Compliance with immunizations in splenectomized individuals with hereditary spherocytosis. **Pediatr Blood Cancer**. 2009; 52: 865-97.