

Actualización en Esferocitosis Hereditaria

Attie M., Cocca A., Basack N., Schwalb G., Drelichman G., Aversa L.

Unidad de Hematología,
Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez

E-mail myriamattie@yahoo.com.ar



HEMATOLOGÍA
PEDIÁTRICA

Fecha de recepción: 20/06/2012
Fecha de aprobación: 27/06/2012

HEMATOLOGIA, Vol. 16 N° 2: 106-113
Mayo-Agosto, 2012

RESUMEN

La Esferocitosis Hereditaria (EH) es el más común de los defectos de membrana del eritrocito, que se manifiesta como una anemia hemolítica, en la que, el defecto de espectrina o de proteínas que participan en el anclaje de la espectrina a la membrana, llevan a una reducción de la superficie del glóbulo rojo, resultando un secuestro selectivo por el bazo y menor vida media eritrocitaria. Se conocen diferentes genes que codifican proteínas de membrana del citoesqueleto del glóbulo rojo. Diversos mecanismos moleculares pueden generar el mismo defecto de proteína de membrana en la EH. Su conocimiento no influye en el manejo clínico del paciente pero puede confirmar la forma de transmisión de la enfermedad. La severidad clínica de EH varía de la forma asintomática hasta la hemólisis severa. El test de fragilidad osmótica, lisis en glicerol acidificado y autohemólisis tienen baja sensibilidad y especificidad por lo que deben realizarse otros estudios en las formas leves o atípicas. Como tratamiento, se plantea la suplementación con ácido fólico. La esplenectomía se indica en las formas severas y se considera en las formas moderadas.

Palabras claves: Esferocitosis, Hemólisis, Eritrocito

ABSTRACT

Hereditary Spherocytosis (HS) is the most common hereditary defects of red cell membrane and the clinical presentation is a hemolytic anemia in which the defect of spectrin or proteins involved in anchoring of spectrin to the membrane, lead to a reduction in red cell surface, resulting in a selective sequestration by the spleen and a shortened red cell life span erythrocyte shorter half-life. Several genes encoding membrane proteins of the cytoskeleton of the red cell are known. Different molecular mechanisms may generate the same defect of membrane protein in HS. The particular protein defect does not

influence the clinical management of patients but may confirm the mode of transmission of the disease. The clinical severity varies from asymptomatic to severe hemolysis. The osmotic fragility test, acidified glycerol lysis and autohemolysis have low sensitivity and specificity, so, other studies should be performed in mild or atypical presentation. The treatment is consider with folic acid supplementation. Splenectomy is indicated in severe forms and may be considered in moderate forms.

Key words: Spherocytosis, Hemolysis, Erythrocyte

La Esferocitosis Hereditaria (EH) es la patología más común de los defectos hereditarios de la membrana eritrocitaria.

Se expresa como anemia hemolítica en la que, el trastorno subyacente es un defecto de Espectrina o de proteínas que participan en el anclaje de la Espectrina a la membrana, esto lleva a una reducción de la superficie del glóbulo rojo, resultando un secuestro selectivo por el bazo y menor vida media eritrocitaria¹.

En caucásicos la incidencia es 1/2000. Dos tercios de los casos se presentan de forma autosómica dominante. En el resto de los pacientes, con una presentación no dominante, ambos padres resultan clínicamente normales aunque pueden presentar alteraciones en el laboratorio sugiriendo un estado de portador. Estos pacientes probablemente presenten una herencia autosómica recesiva, aunque no siempre es posible descartar una forma dominante debido a mutaciones de novo^{2,3}.

MEMBRANA

La membrana del glóbulo rojo consiste en una bicapa externa lipídica (colesterol y fosfolípidos) y una capa interna citoplasmática de un citoesqueleto de Espectrina. La deficiencia o disfunción de la Banda 3, Ankirina, Proteína 4.2, α Espectrina y β Espectrina debilitan las interacciones verticales y la desconexión entre la bicapa lipídica y el citoesqueleto, con la consiguiente vesiculación de componentes de la membrana.

El defecto conduce a una mayor reducción de la superficie eritrocitaria respecto del volumen, adquiriendo los eritrocitos la forma de esferocitos por la característica reducción de la relación superficie/volumen. Esta condición es deletérea para el glóbulo rojo durante su paso por el bazo, donde por su pobre deformabilidad son selectivamente secuestrados^{1,2,4}.

GENETICA

Son conocidos en la actualidad varios genes que codifican proteínas de membrana del citoesqueleto del glóbulo rojo.

El mismo defecto proteico de membrana puede ser generado por diferentes mecanismos moleculares. Su conocimiento no influye en el manejo clínico del paciente pero puede confirmar la forma de transmisión de la enfermedad⁵.

Mutaciones en el gen *SPTA1* (α Espectrina):

La síntesis de α Espectrina, en situaciones normales, es 4 veces mayor que la de β Espectrina, por lo que un alelo débil o nulo en estado heterocigota no tendrá consecuencia clínica, pero si será manifiesto en la forma homocigota o doble heterocigota asociado a un patrón de herencia recesiva. El alelo débil α^{LEPRA} (Low expresion PRAGue) en combinación con un alelo nulo en *trans* (α^{PRAGUE} , α^{LEPRA}) resulta en una deficiencia significativa de Espectrina^{2,4}.

Mutaciones en el gen *SPTB* (β Espectrina):

El patrón de herencia es dominante. Se han descrito mayor número de alteraciones en el gen *SPTB* que en *SPTA1*.

No es infrecuente que mutaciones en este gen aparezcan *de novo*. No se han reportado casos homocigotas o doble heterocigotas, aunque no se puede descartar con certeza que los casos resultantes de mutaciones *de novo* reflejen mutaciones muy leves homocigotas o doble heterocigotas, las cuales serían silentes en el estado heterocigota^{2,4}.

Mutaciones en el gen *ANK1* (Ankirina 1):

Estas mutaciones junto con las mutaciones en el gen *SLC4A1* (Banda 3) son las más frecuentemente reportadas en la EH.

Se asocian a un patrón de herencia dominante y frecuentemente, aparecen *de novo*. No se puede descartar tampoco que los casos de novo resulten de mutaciones muy leves homocigotas o doble heterocigotas.

Por SDS-PAGE (técnica por densitometría), se detecta una deficiencia combinada de Ankirina y Espectrina, reduciéndose la Espectrina como efecto secundario, debido a que se reduce su ingreso al citoesqueleto por el déficit de Ankirina. Otro defecto secundario descrito es el déficit de Proteína 4.2^{2,4}.

Mutaciones en el gen *SLC4A 1* (Banda 3):

Tiene patrón de herencia dominante. La forma heterocigota se asocia a las mutaciones en el gen *ANK1*, son las más frecuentes reportadas en la EH. Las mutaciones se dan tanto en el dominio citoplasmático como de transmembrana. Clínicamente es de moderada severidad. En SDS-PAGE, la Banda 3 está disminuida en aproximadamente un 20-30%. Puede asociarse a un déficit secundario de Proteína 4.2.

En el lado opuesto, la reducción de la Banda 3 puede ser mínima y responde a aquellas formas borderline detectadas en la edad adulta.

La forma homocigota se observó en 3 casos de mutaciones para Banda 3 en humanos en relaciones cosanguíneas. No obstante es de destacar que la ausencia o importante reducción de ésta proteína es viable, mientras que la ausencia de cadenas de Espectrina o Ankirina 1 parecen incompatibles con la vida.

Las mutaciones que afecten la función de transportador de la Banda 3 pueden exacerbar el cuadro de anemia hemolítica crónica no compatible con la reducción de la proteína detectada por SDS-PAGE. Este grupo de pacientes es denominado "spherocytosis with low temperature leak (sphLTL)", con mutación documentada en el exón 17 del gen *SLC4A1*, que codifica aminoácidos que forman parte del dominio de transporte iónico. Estos pacientes presentan una reducción concomitante del transporte de cationes monovalentes (Na/K); algunos de los cuáles pueden cursar pseudohiperkalemia^{2,4}.

Mutaciones en el gen *EPB42* (Proteína 4.2):

Esta variante de EH es rara y presenta un patrón de herencia recesiva. El cuadro clínico es generalmente moderado. Se han descrito siete mutaciones en relación a dicho gen. La ausencia de Proteína 4.2, miembro del complejo banda 3, resulta en una disminución en CD47, miembro del complejo Rh. ^(2,4)

TABLA 1. Proteínas de membrana⁴

Componente	Gen	Localización
α-Spectrina	SPTA1	1q22-q23
β-Spectrina	SPTB	14q23-q24.1
Ankirina	ANK1	8p11.2
Banda 3	SLC4A1	17q21
Proteína 4.1	EPB41	1p33-p34.2
P55	MPP1	Xq28
Proteína 4.2	EPB42	15q15-q21
⊖-Adducina	ADD2	2p13.3
Glicoforina A	GYPA	4q31.21
Glicoforina B	GYPB	4q31.21
Glicoforina C/D	GYPC/D	2q14-q21
Estomatina	EPB72	9p33.2
Acuaporina -1	AQP1	7p14

CLINICA

La severidad clínica varía desde la forma asintomática hasta la hemólisis severa. La forma leve puede ser difícil de identificar ya que pueden tener hemoglobina y bilirrubina normales. La presencia de esferocitos y reticulocitosis sugiere el diagnóstico. No puede descartarse un estado de portador a pesar de no observar esferocitos y presentar índices hematimétricos y reticulocitos normales. Es importante considerar otros diagnósticos diferenciales en el caso de hemólisis crónica y morfología atípica, especialmente Anemia Diseritropoyética tipo II, ya que ésta última no responde a la esplenectomía como es esperado en la EH^{1,2}.

A pesar que se presenta típicamente en la infancia, puede diagnosticarse en cualquier etapa de la vida^{1,2}.

En el neonato es común la ictericia, que puede requerir exanguinotransfusión, pero que no se encuentra directamente relacionada a la severidad posterior. Aproximadamente el 50% de los pacientes tienen historia de ictericia neonatal. Puede haber un intervalo de días hasta alcanzar el pico de bilirrubina, por lo cual los hijos de padres con EH deben ser estrictamente controlados durante el periodo neonatal.

No es común la esplenomegalia y la reticulocitosis es variable y en general no severa. En casos raros se ha reportado Hidrops Fetalis, asociado a la mutación homocigota o doble heterocigota de Banda 3 o Espectrina.

La morfología del glóbulo rojo puede no ser típica y el test de fragilidad osmótica no es confiable, por lo que deben considerarse otros diagnósticos en este periodo como la Picnocitosis Infantil y la Anemia Diseritropoyética Congénita tipo II^{1,2}.

En niños, la anemia es el signo más frecuente, seguido por la esplenomegalia y la ictericia. La anemia es asintomática o se presenta con astenia y leve palidez; los padres pueden referir irritabilidad. La ictericia se puede observar en algunos pacientes, especialmente en asociación con una infección viral. El bazo se encuentra aumentado de tamaño en 2-6 cm, pero la esplenomegalia puede ser masiva. La severidad de la anemia refleja el grado de la hemólisis y se relaciona proporcionalmente con el déficit de Espectrina de membrana. A su vez predice la necesidad y respuesta a la esplenectomía. (Tabla 2)^{1,2}.

Portador silente

Clínicamente asintomático, sin esferocitos en el extendido de sangre periférica. La mayoría presenta alteraciones en pruebas de laboratorio, incluyendo leve reticulocitosis, disminución de los niveles de haptoglobina, leve incremento de la fragilidad osmótica o autohemólisis y acortamiento del tiempo de lisis en el test de glicerol acidificado. Ningún test aislado es suficiente para el diagnóstico, requiriéndose la evaluación conjunta de exámenes complementarios^{1,2}.

Esferocitosis leve

Es en general asintomático, aunque la hemólisis puede ser severa con infecciones virales, o exacerbada con el embarazo y ejercicio. Muchos de estos pacientes son diagnosticados durante un estudio familiar o en la edad adulta por litiasis vesicular o esplenomegalia^{1,2}.

Esferocitosis moderada y severa

Las manifestaciones clínicas en general son resueltas con la esplenectomía, sin embargo en

TABLA 2. Criterios clínicos de severidad²

CLASIFICACIÓN	PORTADOR	LEVE	MODERADA	SEVERA
Hemoglobina (gr/dl)	Normal	11-15	8-12	6-8
Reticulocitos (%)	<3	3-6	>6	>10
Bilirrubina (micromol/l)	<17	17-34	>34	>51
Espectrina (%)	100	80-100	50-80	40-60

el caso de las EH severas (déficit de Espectrina >50%), los pacientes podrían permanecer anémicos post-esplenectomía y en algunos casos requieren transfusión de glóbulos rojos durante intercorrientes infecciosas⁵.

COMPLICACIONES: ASOCIADAS A LA ANEMIA Y HEMÓLISIS CRÓNICA.

Litiasis vesicular

Una de las complicaciones más frecuentes (21-63% de los pacientes). La mayoría se presenta en adolescentes y adultos jóvenes (principalmente entre los 10 y 30 años), aunque un número significativo de niños menores de 10 años la ha desarrollado. Luego de la tercera década de la vida, la incidencia de litiasis vesicular es similar a la de la población general. El riesgo se incrementa 5 veces en aquellos individuos que presentan co-herencia con Síndrome de Gilbert. El examen regular con ecografía a partir de los 5 años de edad y previo a la esplenectomía tiene una exactitud del 96% para su diagnóstico. No queda claro si aquellos adultos con EH leve deben ser examinados regularmente con ecografía para detectar cálculos asintomáticos, como así tampoco si éstos deben ser removidos. En un estudio longitudinal, el 15-20% de los adultos con cálculos silentes, presentaron síntomas^{1,2}.

Crisis hemolítica

En general se asocian a cuadros virales y particularmente en menores de 6 años. Se caracteriza por un incremento en la ictericia, esplenomegalia, anemia y reticulocitosis. Puede ser necesaria la internación y transfusión de glóbulos rojos¹.

Crisis aplásica

Son menos frecuentes que las hemolíticas, pero de mayor severidad, llevando a una marcada anemia. Generalmente ocasionadas por Parvovirus B19, que selectivamente infecta los precursores eritroides, provocando la interrupción del ciclo celular y apoptosis. Está asociado frecuentemente con neutropenia y trombocitopenia. Durante la fase aplásica, cae el hematocrito y el recuento reticulocitario, en médula se observan pronormoblastos gigantes (signo del daño citopático del virus). El diagnóstico de esta complicación se realiza con títulos de IgM para Parvovirus aumentados durante la fase aguda de la enfermedad. Esta fase tiene una duración de 10 a 14 días, y es particularmente grave en las formas más severas de la enfermedad.

Con el retorno de la función de la médula ósea, se normaliza el recuento de granulocitos, plaquetas y reticulocitos¹.

Crisis megaloblástica

Raramente ocurren durante la recuperación de una crisis aplásica, por déficit de folato o durante el embarazo¹.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de laboratorio de EH se basa principalmente en la historia clínica del paciente, los antecedentes familiares, el examen físico y los resultados de laboratorio: hemograma completo considerando la morfología e índices eritrocitarios, recuento reticulocitario y prueba de Coombs Directa negativa. En ausencia historia familiar, el diagnóstico diferencial más importante es la anemia hemolítica autoinmune. En el caso de morfología atípica, deben considerarse otras anormalidades de membrana⁵.

Durante el período neonatal, el diagnóstico de EH puede ser dificultoso, por lo cual es aconsejable posponer la realización de test diagnósticos hasta después de los 6 meses de edad, momento en el cual la morfología eritrocitaria genera menor confusión diagnóstica⁵.

MORFOLOGÍA ERITROCITARIA

Puede observarse una morfología eritrocitaria diversa. En el 8-15% de los pacientes se observan acantocitos, los cuales se deben más frecuentemente a mutaciones en gen de β -Espectrina. En pacientes no esplenectomizados se observan células con forma de hongo, con déficit de Banda 3. En pacientes con EH severa debida a déficit combinado de Espectrina y Ankirina es frecuente el hallazgo de piropoiquilocitosis. La ovalocitosis es un signo consistente con la deficiencia de Proteína 4.2⁵.

INDICES ERITROCITARIOS

Tanto el volumen corpuscular medio (VCM) como la concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) son parámetros que pueden ser usados para predecir EH de presentación clínica típica durante un hemograma de rutina, sin ser necesarios otros estudios de laboratorio adicionales que confirmen el diagnóstico⁵.

Se podría utilizar el valor de corte de CHCM de ≥ 36 g/dl como parámetro indicador de EH⁶.

TABLA 3. Parámetros diagnósticos clínicos⁵

PARÁMETRO	SIGNOS
Signos clínicos	Esplenomegalia (casi siempre)
Índices eritrocitarios	↓VCM, ↑CHCM, ↑reticulocitos, anemia
Morfología	esferocitos
PCD	negativa
Evidencia de hemólisis	↑Bilirrubina, reticulocitosis

Cuando los criterios diagnósticos no son suficientes debe considerarse la realización de estudios diagnósticos adicionales:

- *Test de fragilidad osmótica*: Se realiza incubando, a 37° durante 24hs, eritrocitos en solución con concentraciones hipotónicas crecientes de Cloruro de Sodio y se evidencia la menor relación superficie/volumen de los esferocitos y la mayor inestabilidad de la membrana eritrocitaria. No es capaz de diferenciar entre anemias hemolíticas inmunes y no inmunes ya que ambas pueden cursar con esferocitos en sangre periférica. Entre un 10-20% de los pacientes con EH presentan test de fragilidad osmótica normal^{5,7}. Este estudio también puede ser normal en el caso de déficit de hierro, de ictericia obstructiva y durante la fase de recuperación de una crisis aplásica cuando incrementa la respuesta reticulocitaria^{5,7}. La sensibilidad es de 71,4% y la especificidad de 74,1%⁷.
- *Test de lisis en glicerol acidificado*: Es una medición de la resistencia eritrocitaria basada en el tiempo (en segundos) que tarda en producirse el 50% de la hemólisis eritrocitaria cuando éstos son incubados en solución acidificada de glicerol. El valor normal es >1800 segundos. En EH es 25-250 seg. Requiere escaso volumen por lo que es posible de utilizar en neonatos. Puede detectar además anemias hemolíticas autoinmunes, persistencia hereditaria de HbF, déficit de Piruvato Kinasa, déficit de Glucosa-6 fosfato deshidrogenasa, insuficiencia renal crónica en diálisis y Síndrome Mielodisplásico. Provee mayor tasa de precisión diagnóstica que el test de fragilidad osmótica⁵.
- *Autohemólisis*: Busca reproducir la hemólisis de eritrocitos luego de su incubación a 37° C durante 48 hs. en ausencia y presencia de glucosa. Evidencia que la menor relación superficie/volumen aumenta la sensibilidad a la lisis eritrocitaria ante distintas concentraciones de glucosa¹. Estos tres estudios tienen baja sensibilidad y especificidad. No tienen capacidad de diagnosticar formas atípicas o leves de EH y sus resultados pueden

den ser modificados por factores no relacionados a defectos propios del citoesqueleto de membrana.

Otros estudios diagnósticos que deben realizarse en estos casos son:

1. *Test de criohemólisis*: Los esferocitos son sensibles a hemólisis cuando se incuban en soluciones hipertónicas a 0°C. Tiene sensibilidad y especificidad de 94%.
2. *Ectacitometría de gradiente osmótico*: Mide la deformabilidad intrínseca del eritrocito a través de un patrón de luz láser. Expresa distintas curvas de deformabilidad del eritrocito para distintas anemias hemolíticas. En la EH el índice de deformabilidad esta disminuido.
3. *Test de Eosin-5-maleimida*: Es un estudio realizado por citometría de flujo utilizando eosin-5- maleimida (EMA). Se basa en el principio de que EMA da mayor fluorescencia (entre 75 y 90%) al unirse a la proteína de Banda 3 y en menor proporción al unirse a antígenos eritrocitarios del grupo Kell, CD47 y Grupo Rh⁵. El canal medio de fluorescencia (MCF) de los eritrocitos es mas bajo en pacientes con EH con respecto a otras anemias hemolíticas.^(5,7) Tiene una sensibilidad de 92,7% a 96,1% y una especificidad >99,1%, según distintos autores. De este modo, la citometría de flujo con EMA supera en términos de sensibilidad y especificidad a los demás test de screening y diagnósticos, necesita poca cantidad de eritrocitos y es metodológicamente fácil y rápida de realizar^{7,8,9}. Estos tres últimos estudios tienen alto valor predictivo para el diagnóstico de EH ya que no existen en la literatura reportes de resultados positivos en enfermedades no asociadas a defectos de membrana eritrocitaria o inmunes. Sin embargo, estos estudios no son específicos y pueden también detectar desórdenes raros de membrana con proteína de Banda 3 aberrante como la Ovalocitosis del Sudeste asiático y la Anemia Diseritropoyética tipo II, enfermedades que modifican la viscosidad celular (Drepanocitosis) y enfermedades que expresan alteraciones del transportador de cationes a nivel de membrana con variaciones de temperatura (Criohidrocitosis)⁵. Cuando se debe seleccionar la mejor metodología diagnóstica para determinar el diagnóstico de pacientes con EH leve o atípica, se debe siempre considerar, la sensibilidad y especificidad, el costo y la complejidad del estudio diagnóstico⁵.
4. *SDS-Page*: Identifica y cuantifica por densitometría, el déficit de proteínas de membrana asociado al citoesqueleto. Confirma el diagnóstico de EH. Es costoso. No es necesaria su realización en la mayoría de los pacientes con EH clásica, pero puede

ser de utilidad cuando la condición clínica del paciente es inconsistente y solamente los padres o hermanos tienen diagnóstico de la enfermedad^{5,10}.

5. *Análisis genético*: Basado en el estudio de ADN por técnicas de PCR o estudio genómico de ADN. Es aplicable para detectar la mutación de proteínas de membrana. No se realiza como estudio de screening diagnóstico⁵.

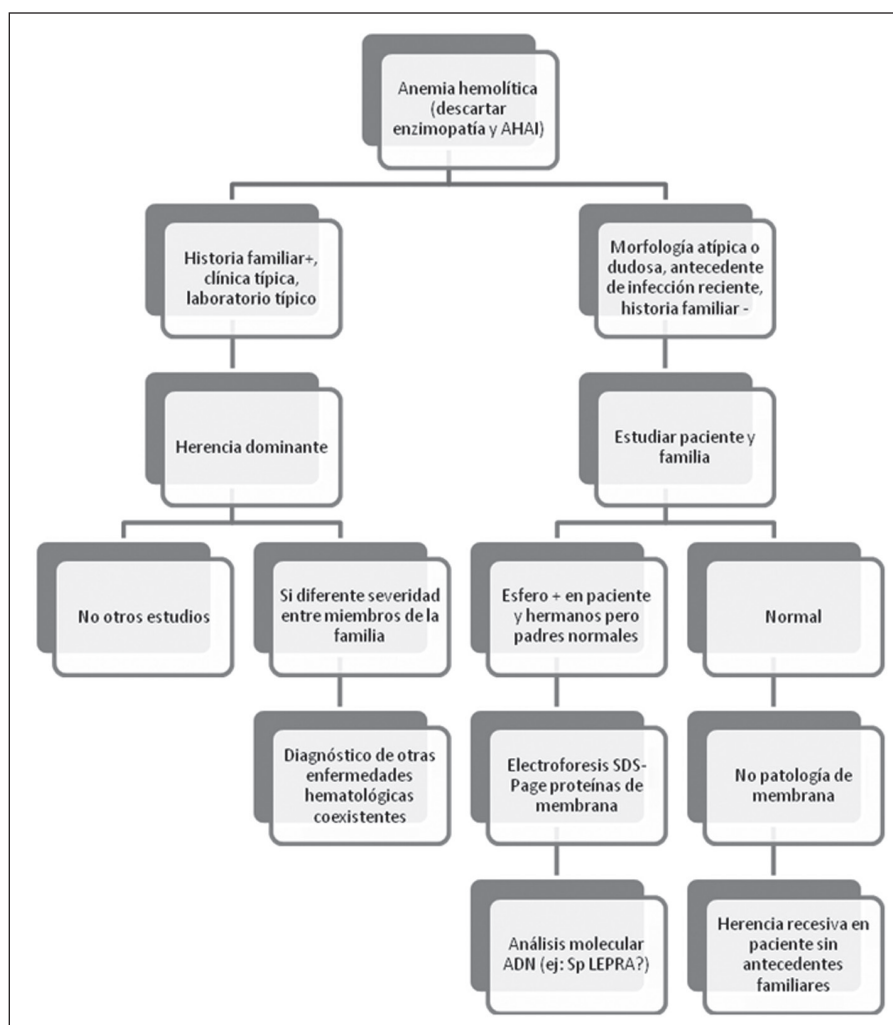
Considerando lo mencionado anteriormente es recomendable:⁵

1. Pacientes con signos clínicos y de laboratorio típicos (esferocitos, \uparrow CHCM, reticulocitosis) e historia familiar, no requieren estudios diagnósticos adicionales. (Nivel de evidencia III, grado de recomendación B)
2. Si existe duda diagnóstica (solo esferocitos y resto normal) realizar test de screening de alto valor predictivo como test de criohemólisis y test de unión

EMA que podrían ayudar al diagnóstico (Nivel de evidencia IV, grado de recomendación C). El test de fragilidad osmótica puede ser realizado como estudio de soporte diagnóstico, pero siempre considerando sus limitaciones.

3. La confirmación diagnóstica solo estaría indicada si los estudios de screening ofrecieran resultados dudosos. En este caso sería de elección realizar una corrida electroforética de proteínas de membrana con SDS-PAGE (Nivel de evidencia III, grado de recomendación B); si el fenotipo clínico es más severo que la morfología, si la morfología es más severa que el estudio de los padres donde uno de los padres tiene diagnóstico conocido de EH o si el diagnóstico no es claro antes de indicar esplenectomía.
4. El diagnóstico de EH no requiere el análisis molecular de los genes comprometidos (nivel de evidencia III, grado de recomendación B).

TABLA 4. Algoritmo diagnóstico de Esferocitosis Hereditaria (modificado desde Iolascon y col. 1998)⁵



TRATAMIENTO

Según la bibliografía, el suplemento de folato está solamente indicado en caso de niños con hemólisis moderada y severa y durante el embarazo considerando la severidad de la EH (nivel de evidencia III y IV, grado de recomendación C). En general se sugiere dosis de 2 a 5 mg/ día en menores de 5 años de edad y 5 mg/día en mayores de 5 años de edad. El requerimiento diario normal en los adultos es de 200 ug/día y en los niños es de 3,3-3,6 ug/kg/día^{2,5}.

En cuanto al seguimiento de los pacientes con EH, en pediatría se recomienda, en caso de ausencia de síntomas, visitas anuales una vez que el diagnóstico fue realizado. La ecografía abdominal debería ser realizada en busca de litiasis vesicular desde los 5 años de edad a intervalos convenientes (3-5 años) en caso de pacientes asintomáticos. En pacientes adultos, la visita anual en casos leves es discutida, no así en casos moderados excepto pacientes esplenectomizados^{2,5}.

ESPLENECTOMIA

La esplenectomía es efectiva para disminuir la hemólisis logrando prolongar la vida media del eritrocito (nivel de evidencia III). Con este procedimiento se reduce las manifestaciones clínicas y complicaciones (anemia, litiasis vesicular) de los casos severos y resuelven completamente en los casos leves^{2,5}.

La elección del paciente para esplenectomía debería hacerse en función de los síntomas clínicos (nivel de evidencia III, grado de recomendación B). Debe realizarse en niños con EH severa y considerarse en EH moderada. Probablemente no estaría indicada en casos leves^{2,5}.

El riesgo de sepsis post-esplenectomía es mayor en niños pequeños y puede disminuirse al diferir la esplenectomía hasta los 6 años de edad además de la vacunación y la profilaxis antibiótica. La necesidad de revacunación y su frecuencia es de actual discusión. La literatura actual indica que la profilaxis antibiótica debería mantenerse de por vida aunque la evidencia en la cual se basa no es suficientemente fuerte^{2,5}.

En pacientes menores de 6 años de edad sólo estaría indicada si la dependencia transfusional es muy severa y en este caso se indicaría a partir de los 3 años de edad (grado de recomendación B)^{2,5}.

No existen estudios randomizados en la literatura que comparen la técnica laparoscópica con la laparotomía. Existen sin embargo pocas revisiones de casos que utilizan esplenectomía laparoscópica con o sin colecistectomía. Otras mencionan la experiencia de colecistectomía sola. La técnica laparoscópica es difícil en presencia de esplenomegalia por lo cual es necesario realizar una evaluación ecográfica del tama-

ño esplénico previamente a la esplenectomía. La elección de la mejor técnica quirúrgica a realizar depende de la disponibilidad del equipo quirúrgico apropiado (nivel evidencia III, grado recomendación B)^{2,5}.

La esplenectomía parcial intenta mejorar el requerimiento transfusional de pacientes con EH severa preservando en parte la función esplénica para disminuir el riesgo de sepsis (nivel de evidencia III), pero es posible que una cirugía posterior sea necesaria por recurrencia del cuadro hematológico o por colelitiasis. Dos pequeñas series de pacientes fueron descritas y han sido seguidos por corto intervalo de tiempo como para determinar su validez. Podría indicarse en niños pequeños (Nivel evidencia IV, grado recomendación C)^{2,5}. En pacientes en quien no se evidencia litiasis vesicular no es recomendable realizar colecistectomía junto a la esplenectomía. La litiasis vesicular es la mayor indicación para la esplenectomía, pero desaparece el riesgo luego de su realización. Es así que en ausencia de litiasis sólo la esplenectomía sería el tratamiento indicado^{2,5}.

No existen datos claros para el manejo de litiasis asintomática en niños sometidos a esplenectomía. Algunos autores sugieren la colecistectomía en todos los pacientes con litiasis aún asintomáticos, y éste ha sido el enfoque adoptado por la mayoría de los cirujanos pediátricos. Hay evidencia en niños que sugiere que la remoción de los cálculos sin colecistectomía podría ser suficiente luego de la esplenectomía ya que el riesgo de litiasis se reduce en forma notable en los pacientes esplenectomizados. En la situación opuesta, es controversial la esplenectomía en aquellos niños con EH leve que han desarrollado cálculos sintomáticos. En un estudio reciente sobre 16 niños colecistectomizados sin esplenectomizar, sólo 3 requirieron subsecuentemente la esplenectomía en el transcurso de 2.5 años^{2,5}.

La esplenectomía es seguida inmediatamente por trombocitosis, con recuentos plaquetarios >1.000.000/mm³. Sólo pacientes con Síndrome Mieloproliferativo, formas de Estomatocitosis Hereditaria, o pacientes con Beta Talasemia Intermedia, tienen actualmente riesgo de trombosis post esplenectomía. No existe indicación actual de tromboprofilaxis en pacientes con EH, excepto la recomendación usual perioperatoria en adultos^{2,5}.

BIBLIOGRAFIA

1. Nathan, D., Orkin, S., Ginsburg, D., Look, T. Natan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood, sixth edition, 2003, vol 1: 560-617.
2. Bolton-Maggs, P., Langer, J., Iolascon, A., Tittensor, P., King, M. (2011). Management of Hereditary Spherocytosis. The British Committee for Standards in Haematology.

3. Iolascom, A., Awisati, R.A., Piscopo, C. Hereditary Spherocytosis. *Tranfus Clin Biol* (2010); 17(3): 138-42.
4. Delaunay, J., The Molecular basis of hereditary red cell membrane disorders. (2007). *Blood Review*; 21: 1-20.
5. Bolton-Maggs P.H.B., Stevens, R, Dodd, N, Lamont, G, Tittensor, P, King, M. (2004). Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis. *British Journal of Haematology*; 126: 455-474.
6. Christensen, R., Henry, E. (2010). Hereditary Spherocytosis in Neonates with Hyperbilirubinemia. *Pediatrics*; 125:120-125.
7. Kar, R., Mishra, P., Pati, H.P.(2010). Evaluation of eosin-5-maleimide flow cytometric test in diagnosis of hereditary spherocytosis. *International Journal of Laboratory Hematology*; 32: 8-16
8. Girardon, F, Garcon, L., Bergoin, E., Largier, M., Delaunay, J., Fenéant-Thibault, M., Maynadié, M., Couillaud, G., Moreira, S., Cynober, T. (2008). Usefulness of the eosin-5'-maleimide cytometric method as a first-line screening test for the diagnosis of hereditary spherocytosis: comparison with ektacytometry and protein electrophoresis. *British Journal of Haematology*; 140:468-470.
9. Bianchi, P., Fermo, E., Vercellati, C., Marcello, A., Cortelezzi, A., Porretti, L. Diagnostic power of laboratory test for hereditary spherocytosis: a comparison study in 150 patients grouped according to molecular and clinical characteristics. *Haematologica* (2012); 97(4): 516-23.
10. Barcellini, W., Bianchi, P., Fermo, E., Imperioli, FG., Vercellati, C., y col. Hereditary Red Cell Membrane defects: diagnostic and clinical aspects. *Blood Tranfus* (2011); 9(3):274-277.