

Microesferocitosis en Pediatría

MIGUEL VALERO J.¹ PATRICIA VERDUGO L.²
JUAN TORDECILLA C.² NATALIE RODRÍGUEZ Z.²

1. Pediatra Hemato-oncólogo, Hospital Carlos Van Buren de Valparaíso.
2. Pediatra Hemato-oncólogo, Hospital Roberto del Río.

ABSTRACT

Microspherocytosis in Pediatrics

Microspherocytosis is the most common hereditary anemia. Clinically it is characterized for haemolytic anemia, with jaundice and transfusional requirements, symptoms can be more intense in newborn period. With the purpose of review this disease, we studied the patients of the pediatric haematology policlinic in Roberto del Río Hospital, controlled between 1990 to 2005, we check the patient's records and registered the clinic and family background evaluating through the Eber's severity classification the indication of splenectomy in each case. We registered 44 patients. The 68.2% had family background. The 77.3% presented symptoms during the newborn period, in which 91.2% had jaundice. The 38.6% needed at least one transfusion after the newborn period. The Eber's severity classification was different according to the variable evaluated, which made its application difficult. Only one of the nine splenectomized patient had this indication. From the year 2000 the inquiry of the disease as well as the correct indication of splenectomy has improved. This coincides with the appearance of the Eber's publication about this disease. **Conclusion:** Microspherocytosis usually appears in the newborn period as jaundice and most patients has familial antecedents. Eber's severity classification and molecular study allows a rational splenectomy indication and predicts the disease evolution.

(**Key words:** Anemia, microspherocytosis, splenectomy, transfusion).

Rev Chil Pediatr 2010; 81 (4): 319-325

RESUMEN

La microesferocitosis es la anemia hemolítica más frecuente en pediatría. Se caracteriza por asociarse a ictericia y requerir transfusiones, y la sintomatología puede ser más acentuada en período de recién nacido. **Objetivo:** Caracterizar la Microesferocitosis en una población pediátrica de un Hospital público de Santiago, Chile. **Pacientes y Método:** Revisión retrospectiva de los casos de Microesferocitosis atendidos en el Policlínico de Hematología Infantil del Hospital Roberto del Río, durante el período 1990-2005. Se registraron los antecedentes clínicos y familiares, la severidad mediante la clasificación de Eber, y la indicación de esplenectomía. **Resultados:** Se registraron 44 pacientes. El 68,2% tenían antecedentes familiares. El 77,3% presentó síntomas durante el período neonatal de los cuales el 91,2% correspondió a ictericia. El 38,6% requirió de al menos una transfusión después del período neonatal. La clasificación de severidad de Eber fue distinta según la variable a

Trabajo recibido el 16 de septiembre de 2009, devuelto para corregir el 23 de noviembre de 2009, segunda versión el 07 de junio de 2010, aceptado para publicación el 14 de junio de 2010.

Correspondencia a:
Dr. Miguel Valero J.
E-mail: miguelvaleroj@gmail.com

evaluar lo que dificultó su aplicación. Sin embargo, sólo 1 de los 9 esplenectomizados tenían esta indicación. Desde el año 2000 mejoró tanto la pesquisa de esta enfermedad como la correcta indicación de esplenectomía en cada caso lo que coincide con la publicación de Eber sobre este tema. **Conclusión:** La microesferocitosis se manifiesta habitualmente en el período perinatal y la mayoría tiene antecedentes familiares. La clasificación de severidad y el estudio molecular permiten racionalizar la indicación de esplenectomía y predecir la evolución. **(Palabras clave:** Anemia, microesferocitosis, esplenectomía, transfusión).
Rev Chil Pediatr 2010; 81 (4): 319-325

Introducción

La microesferocitosis es la anemia hereditaria más frecuente¹. Su prevalencia mundial se estima es de 1: 5 000, mientras que en países del Norte de Europa la prevalencia es de 1: 2 000²⁻⁵.

El esqueleto de la membrana eritrocitaria contiene cuatro proteínas mayores (espectrina, actina, proteína 4-1, ankirina) y otras como la banda 3 que son proteínas integrales fundamentales para lograr las interacciones verticales y mantener la estabilidad de la membrana. Este esqueleto es el responsable del mantenimiento de la forma, estabilidad y plasticidad del eritrocito^{1,6-8}. Cambios cuantitativos o cualitativos de estas proteínas alteran la integridad y el normal funcionamiento del eritrocito, favoreciendo su lisis a nivel del bazo.

Clínicamente se caracteriza por episodios de anemia hemolítica crónica que en algunos casos puede llegar a ser severa requiriendo de transfusión de glóbulos rojos. Luego de estas crisis aparecen períodos de estabilidad de la enfermedad en la que el paciente presenta una anemia de menor severidad o incluso con valores normales de hemoglobina. Suelen presentar ictericia y esplenomegalia durante los períodos de crisis, y eventualmente con los años, la aparición de litiasis vesicular^{2,4}.

El siguiente trabajo tiene como objetivo describir las características clínicas de los pacientes con microesferocitosis controlados en el policlínico de hematología del Hospital Roberto del Río, su evolución y manejo a través de 15 años de control. Evaluar según grupo de severidad de acuerdo a la clasificación de Eber⁹ (Tabla 1) la conducta terapéutica más adecuada en cada caso.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo analizando los datos de las fichas clínicas de 44 pacientes con el diagnóstico de microesferocitosis controlados en el policlínico de hematología del Hospital Roberto del Río desde el año 1990 hasta el año 2005. Se registraron datos generales como fecha de nacimiento, sexo, edad al diagnóstico, antecedente y número de familiares portadores de la enfermedad, registrando en ellos la presencia de síntomas específicos y el antecedente de esplenectomía. Se registró como positivo si al menos uno de ellos presentaba este antecedente. Respecto a los pacientes, se revisaron los antecedentes neonatales de ictericia, fototerapia, exanguinotransfusión y requerimientos de glóbulos rojos. Luego de ese período se analizó los hemogramas de cada control y se obtuvo un promedio anual de hemoglobina y reticulocitos, posteriormente se promediaron los valores según la cantidad de años en control. No se contabilizaron los datos de los hemogramas realizados con posterioridad a una esplenectomía. Se registró también la forma en que se hizo el diagnóstico. Los requerimientos transfusionales, la realización de esplenectomía y/o colecistectomía y la edad de la primera. Utilizando la clasificación de Eber (tabla 1), se agrupó de acuerdo a los resultados al grado de severidad que pertenecían dependiendo de cada variable.

Se recopilaron y analizaron los datos a través del programa EpiInfo 6.

Resultados

La muestra total fue de 44 pacientes. El 59,1% (26/44) de ellos fueron mujeres. El 68,2% (30/44) tenían antecedentes de familia-

res con microesferocitosis, con un promedio de $2,4 \pm 2$ familiares por paciente (mediana de 1,5). De estos familiares, en el 96,7% (29/30) la anemia fue un síntoma importante, mientras que en el 70% (21/30) de los pacientes al menos uno de sus familiares ya había sido esplenectomizado.

El 77,3% (34/44) de los pacientes tuvieron antecedentes neonatales relacionados con la enfermedad. Un 91,2% (31/34) de este grupo presentó ictericia, requiriendo fototerapia el 90,3% (28/31) de ellos. El 5,9% (2/34) requirió exanguinotransfusión y 32,3% (11/34) necesitó al menos de una transfusión de glóbulos rojos en este período. No hubo diferencias por sexo en cada uno de los antecedentes. El 72,7% (8/11) de los transfundidos y el 75% (21/28) de los pacientes con fototerapia tenían antecedentes de familiares con la enfermedad.

La edad de diagnóstico promedio fue de $2,5 \pm 3$ años (mediana 2,1 años). En el subgrupo de los pacientes con antecedentes familiares (30/44), la edad de diagnóstico en promedio fue de $0,9 \text{ años} \pm 1$ año (mediana 0,8 años). El 66% (29/44) de los pacientes fueron diagnosticados entre los años 2000 y 2005.

El promedio de hemoglobina del grupo total fue de $10,6 \pm 1,1$ gr/dl (mediana de 10,6 gr/dl). Para su análisis se dejó fuera los valores post esplenectomía de los pacientes sometidos a esta cirugía (9/44). En este subgrupo la mediana de hemoglobina hasta la redacción del

trabajo fue de 11,8 gr/dl. Respecto al grupo en general no hubo diferencias significativas entre aquellos con antecedentes familiares de microesferocitosis, aquellos con antecedentes de fototerapia, transfusiones neonatales, o exanguinotransfusión, ni en aquellos que se esplenectomizaron. ($10,4 \pm 1,1$; $10,4 \pm 1,2$; $10,3 \pm 1$; $10,7 \pm 0,1$ y $10,6 \pm 0,6$ respectivamente).

Respecto al diagnóstico, este se realizó con el test de fragilidad osmótica en el 79,5% (35/44) mientras que en el resto (9/44) el diagnóstico fue con el hemograma y antecedentes clínicos de cada paciente. Estos últimos pacientes se diagnosticaron antes del año 1997.

En relación a las transfusiones el 38,6% (17/44) requirió de al menos una transfusión luego del período neonatal, con un promedio de 1 transfusión anual en este grupo.

El promedio de reticulocitos fue de $11,4 \pm 4,9\%$ (mediana 12,5%) sin diferencias significativas con aquellos con antecedentes familiares de microesferocitosis, antecedentes de fototerapia, transfusiones neonatales, o exanguinotransfusión, ni en aquellos que se esplenectomizaron ($11,5 \pm 4,4$; $10,7 \pm 3,5$; $11 \pm 3,8$; $9,8 \pm 5,8$ y $13 \pm 3,8$ respectivamente).

En el 20,4% (9/44) de los pacientes se realizó esplenectomía. El promedio de edad de ésta fue de $6,8 \pm 2,8$ años (mediana 6 años), todas ellas antes del año 1999. No hubo diferencias por sexo y las indicaciones de la esplenectomía estaban orientadas al cumplimiento de

Tabla 1. Clasificación de esferocitosis e indicación de esplenectomía

	Leve	Moderada	Moderadamente severa	Severa
Hemoglobina (g/dl)	11 a 15	8 a 11,5	6 a 8	< 6
Reticulocitos (%)	3 a 8	≥ 8	≥ 10	≥ 10
Bilirrubina (mg/dl)	1 a 2	≥ 2	> 2-3	≥ 3
Fragilidad osmótica				
Muestra fresca	Normal o levemente	Aumentada	Aumentada	Aumentada
Muestra incubada	Aumentada	Aumentada	Aumentada	Marcadamente aumentada
Transfusiones	0 a 1	1 a 2	≥ 3	Regulares
Esplenectomía	Generalmente innecesaria	Si afecta su vida normal	Necesaria (en mayores de 5 años)	Necesaria (en mayores de 3 años)

Modificada de Eber S. et al (9).

una edad indicada sobre los 5 años, catalogada como de menor riesgo de infecciones severas después de esta cirugía. Este grupo no presentaba mayor requerimiento de transfusiones ni niveles de hemoglobina significativamente inferiores al grupo no esplenectomizado. Ninguno ha presentado complicaciones posteriores a la cirugía hasta la redacción de este trabajo y han requerido de inmunizaciones periódicas como parte de su control. En el 13,6% (6/44) se realizó colecistectomía debido a la presencia de litiasis.

Aplicando la clasificación de severidad clínica de Eber⁹, según el promedio de hemoglobina se agrupan de la siguiente forma: Leve: 36,4% (16/44); Moderada: 61,4% (27/44); Moderadamente severo: 2,2% (1/44) y Severo 0. Según el recuento de reticulocitos: Leve 27,3% (12/44); Moderado 15,9% (7/12); Moderadamente severo 56,8% (25/44) y Severo 0. Según la frecuencia de transfusiones: Leve 81,8% (36/44); Moderado 13,6% (6/44); Moderadamente severo 4,5% (2/44) y Severo 0. No se obtuvo datos suficientes para registrar ni analizar las cifras de bilirrubina.

De los pacientes esplenectomizados, según los valores de hemoglobina 2/9 eran leves, 7/9 moderados y no había moderadamente severos ni severos. Según el número de transfusiones 8/9 eran leves y 1/9 moderadamente severo.

Discusión

La microesferocitosis es la anemia hereditaria más frecuente, es una enfermedad crónica caracterizada por anemia de tipo hemolítica, con una amplia variedad en sus síntomas a lo largo de la vida y con distintos grados de severidad¹⁻⁵.

Aun cuando su prevalencia se estima es de 1: 5 000, actualmente se sabe existe un grupo importante denominado portador silente que presenta este defecto sin síntomas a lo largo de su vida; es así como a través de un estudio hecho en donantes en bancos de sangre de Francia y Noruega, se logró obtener una prevalencia con valores cercanos al 1%⁶.

Durante el período neonatal presentan con frecuencia ictericia de predominio indirecto

que en ocasiones se confunde con la incompatibilidad por grupo clásico. La mayor parte de las veces requiere fototerapia y en otros casos exanguinotransfusión. Además pueden presentar anemia en distintos grados requiriendo en algunos casos de transfusiones^{2,4,6}.

En el hemograma aparece una anemia microcítica con niveles normales o elevados de concentración de hemoglobina, morfológicamente al microscopio predominan los microesferocitos, aunque pueden aparecer otras alteraciones derivadas de la deformación de la membrana. Actualmente los estudios de biología molecular han hecho posible determinar la proteína y los genes comprometidos en cada caso, así como la mutación que las genera.

El diagnóstico se hace en general por la sospecha en pacientes portadores de anemia con las características señaladas, en los que se realiza el test de fragilidad osmótica, ya sea en fresco o incubado a 37°C, determinando una menor resistencia de estos glóbulos rojos alterados a un ambiente hipoosmótico.

Hasta la década de los 90, el tratamiento se orientaba a favorecer una recuperación precoz del paciente durante los períodos de crisis, ya sea a través transfusiones de glóbulos rojos así como del aporte de ácido fólico, importante en el proceso de síntesis de los precursores de los eritrocitos. Y especialmente cuando los pacientes sobrepasaban los 5 años o cuando los requerimientos transfusionales eran frecuentes, se indicaba la esplenectomía con el fin de evitar la destrucción de estos eritrocitos, la persistencia de anemia y las complicaciones de las transfusiones repetidas como la sobrecarga de hierro en algunos tejidos. Después del año 2000, luego de algunos estudios en poblaciones del norte de Europa por Eber, Lux et al, a través de una de sus publicaciones⁹, describieron el curso evolutivo de la enfermedad e intentaron clasificar los distintos grados de severidad de ésta, orientando de esta forma la conducta terapéutica más adecuada y dejando la esplenectomía a los grupos catalogados como más severos. Esta clasificación toma como variables el promedio de hemoglobina de los pacientes, el promedio de reticulocitos, de bilirrubina, el número de transfusiones y la respuesta al test de fragilidad osmótica (tabla 1).

Tabla 2. Clasificación de esferocitosis e indicaciones de esplenectomía (Modificada de Eber)

Clasificación	Rasgo	Leve	Moderado	Severo
Hemoglobina (g/dl)	Normal	11- 15	8 – 12	6 – 8
Porcentaje de reticulocitos	Normal (<3%)	3 – 6%	> 6%	> 10%
Bilirrubina (μ mol/l)	< 17	17 – 34	> 34	> 51
Porcentaje de esferocitos por eritrocito	100%	80 – 100 %	50 – 80%	40 – 60%
Esplenectomía	No se requiere	Generalmente no necesaria	Durante la etapa escolar, antes pubertad	Necesaria. Retrasar hasta después de los 6 años

Tomada de Bolton-Maggs et al (10).

Sin embargo, esta clasificación de severidad fue modificada por Bolton-Maggs¹⁰ no considerando el número de transfusiones debido a la variabilidad de su indicación e incluyendo el porcentaje de esferocitos presente en cada paciente respecto a un individuo normal como criterio de severidad (tabla 2).

Frente a esto último nuestro estudio se vio limitado por la imposibilidad actual de realizar el estudio molecular en nuestros pacientes.

En este trabajo se logró obtener un número importante de pacientes a pesar de la baja frecuencia de esta enfermedad, observándose ciertas tendencias, aún cuando no es posible llegar a conclusiones estadísticamente significativas.

La diferencia por sexo observada con predominio femenino no se aprecia en los estudios publicados⁶ y en relación a esto no hubo diferencias por sexo en todas las otras variables que se analizaron.

Un importante grupo de los pacientes tenía familiares con microesferocitosis y la mayoría de ellos estaban esplenectomizados, manejo que se describía como habitual hasta antes del año 2000. Por otra parte, los datos obtenidos muestran que los pacientes con familiares con microesferocitosis tenderían, con más frecuencia que aquellos que no los tienen, a presentar ictericia, requerir fototerapia y transfusiones de glóbulos rojos durante el período neonatal; sin embargo, los antecedentes de ictericia y fototerapia resultan comunes para el grupo total de estudio por lo que no podría asignarse una relación causal directa. Respecto al último

punto de las transfusiones, el grupo es demasiado pequeño para concluir causalidad, observándose sólo una tendencia.

La mayoría de los pacientes registrados presentaron sintomatología relacionada con la enfermedad en el período neonatal, donde el signo más importante resultó ser la ictericia, especialmente cuando ésta requirió fototerapia, este antecedente se describe como habitual en la literatura y los porcentajes son similares⁴ (figura 1).

Otro dato importante fue que la mayoría de ellos fueron diagnosticados después del año 2000, lo que mostraría una mayor sospecha clínica a partir de este período, siendo esencial el uso de la fragilidad osmótica como método diagnóstico.

Para utilizar el esquema de clasificación de Eber hubo dificultades. Al agrupar según los promedios de hemoglobina, el grupo predominante es el moderado, sin embargo, en el caso del promedio de reticulocitos es el moderadamente severo, lo que también cambia cuando la variable es la necesidad de transfusiones. El dato de las cifras de bilirrubina no estuvo presente en la mayoría de nuestros pacientes y no en todos ellos se aplicó el test de fragilidad osmótica para su diagnóstico. Todo esto planteó dificultades para su clasificación. Específicamente en relación al cálculo de las hemoglobinas, no está claro si Eber o Bolton-Maggs ocuparon todos los valores o descartaron las hemoglobinas intercrisis. De cualquier forma nosotros sólo descartamos aquellas medidas post esplenectomía. Tampoco está claro si el

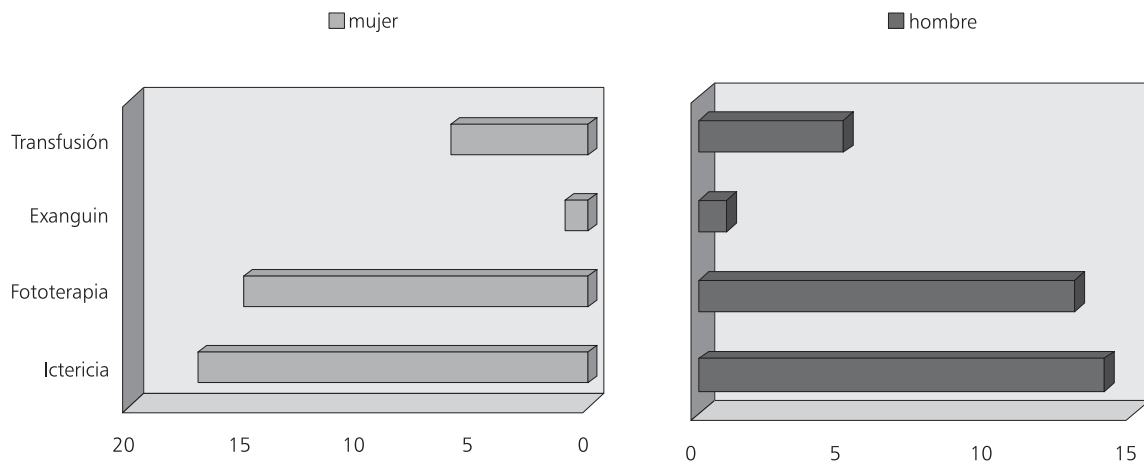


Figura 1. Número de pacientes por sexo y síntomas durante el periodo del recién nacido.

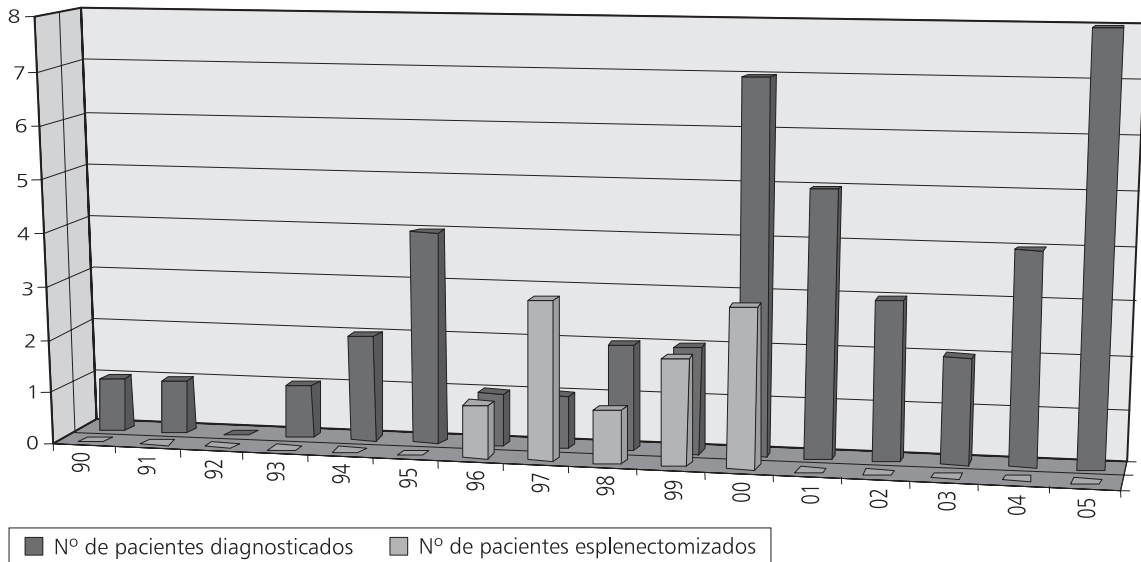


Figura 2. Número de pacientes diagnosticados por año y número de pacientes esplenectomizados por año.

dato de los reticulocitos es un valor total o un recuento reticulocitario corregido. Cualquiera sea el caso, sólo 1 de los pacientes esplenectomizados pertenece al grupo de los pacientes severos o moderadamente severos en los que está indicado este procedimiento, por lo que la conducta terapéutica en los otros casos no se relacionó con su severidad clínica. Concuera con esto que después del año 2000 no existen pacientes esplenectomizados (figura 2). Esto resulta aún más delicado cuando consideramos

los riesgos de esta intervención, no tan sólo los relacionados a mayores infecciones bacterianas por gérmenes capsulados, sino también a la importante asociación con accidentes vasculares isquémicos de aquellos pacientes con microesferocitosis y esplenectomizados. Por otra parte es importante señalar que aquellos pacientes donde está indicado, se ven beneficiados con una importante disminución de los síntomas derivados de la anemia y esplenomegalia, disminución de las fallas de crecimiento

o cambios esqueléticos debido a la excesiva eritropoyesis y a prevenir la recurrencia de litiasis biliar¹¹.

Es importante señalar que se carece de una tipificación respecto al tipo de proteína comprometida en cada paciente, lo que sería de vital importancia dada la relación que existe entre esta y el curso clínico de la enfermedad. Esto permitiría discriminar aquel grupo que necesita un control y estudio más exhaustivo^{9,10}.

Resulta interesante además descubrir la gran cantidad de pacientes con microesferocitosis que debutan con ictericia en el período neonatal, de esto se desprende que un grupo de ellos podría confundirse con incompatibilidad de grupo clásico y no ser estudiados hasta que la enfermedad presentara síntomas a lo largo de su vida. Esto, sumado al hecho de que otros estudios muestran una mayor prevalencia, plantearía en el futuro evaluar aquellos casos que presentarán ictericia neonatal, que requirieran fototerapia y que su estudio inmunológico, test de Coombs, fuese negativo, esperando encontrar en este grupo pacientes con microesferocitosis.

Conclusiones

La microesferocitosis es una enfermedad poco frecuente, que en la mayoría de los pacientes se manifiesta en la etapa neonatal por ictericia con requerimientos de fototerapia y/o exanguinotransfusión.

La clasificación de la severidad de Eber permitió racionalizar la indicación de esplenectomía, siendo ésta necesaria sólo en los casos severos. En nuestra casuística no encontramos

casos severos. El estudio molecular permitirá predecir mejor la evolución y severidad de la enfermedad.

Referencias

- 1.- *Miraglia del Giudice E, Iolascon A, Pinto L, Nobili B, Perrotta S*: Erythrocyte membrane protein alterations underlying clinical heterogeneity in hereditary spherocytosis. *Br J Haemat* 1994; 88: 52-5.
- 2.- *Sans-Sabrafen J*: Hematología Clínica. Editorial Harcourt. Cuarta Edición 2001; 66-72; 150-75.
- 3.- *Estrada M*: Esferocitosis Hereditaria: aspectos clínicos, bioquímicos y moleculares. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2002; 18 (1): 7-24.
- 4.- *Bolton-Maggs P*: The diagnosis and management of hereditary Spherocytosis. *Baillière's Clinical Haematology* 2000; 13, N° 3.
- 5.- *Lee R*: Hemolytic disorders: general considerations. Baltimore: Wintrobe's Clinical Hematology. 2005.
- 6.- *Delaunay J*: Genetic disorders in the red cell membrane. *Crit Rev Oncol Hematol* 1995; 19: 79-110.
- 7.- *Palek J, Jarolim P*: Clinical expression and laboratory detection of red blood cell membrane protein mutations. *Semin Hematol* 1993; 30: 249-83.
- 8.- *Sheetz M*: Membrane skeletal dynamics: role in modulation of red cell deformability, mobility of transmembrane proteins, and shape. *Semin Hematol* 1983; 20: 175-88.
- 9.- *Eber S*: Hereditary Spherocytosis-Defects in Proteins That Connect the Membrane Skeleton to the Lipid Bilayer. *Semin Hematol* 2004, 41: 118-41.
- 10.- *Bolton-Maggs PH*: Guidelines for the diagnosis and management of hereditary Spherocytosis. *British Journal of Hematology* 2004; 126: 454-77.
- 11.- *Schilling R*: Risks and benefits of splenectomy versus no splenectomy for hereditary spherocytosis—a personal view. *British Journal of Hematology* 2009; 145: 728-32.