

11227
20/22



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Postgrado

Hospital General, Centro Médico Nacional

Instituto Mexicano del Seguro Social

HIPOESPLENISMO NO QUIRURGICO

T E S I S

Que para obtener el título de

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

p r e s e n t a

DR. GREGORIO GARCIA GONZALEZ



Asesor: Dr. Alberto Lifshitz G.

México, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN 1986



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

INTRODUCCION.....	1
FUNCIONES DEL BAZO.....	2
METODOS DE DIAGNOSTICO.....	4
ENTIDADES PATOLOGICAS ASOCIADAS.....	13
ALTERACIONES HEMATOLOGICAS.....	25
ALTERACIONES INMUNOLOGICAS.....	27
PATOGENIA.....	30
CONSECUENCIAS.....	35
MANEJO.....	40
IMPORTANCIA.....	43
CONCLUSION.....	44
BIBLIOGRAFIA.....	45

INTRODUCCION

El hipoesplenismo es el estado caracterizado por la ausencia funcional del bazo, la cual puede ser congénita o adquirida. A su vez, el hipoesplenismo adquirido puede ser por esplenectomía, por atrofia esplénica o funcional. El hipoesplenismo funcional se ha definido como la situación en que el bazo aparece funcionalmente ausente, pero anatómicamente presente, de tamaño normal o incluso aumentado.

La presente revisión está dirigida al hipoesplenismo no quirúrgico (congénito, por atrofia esplénica y funcional), por lo que de aquí en adelante al referirnos al término hipoesplenismo no estamos incluyendo el secundario a esplenectomía.

El hipoesplenismo fue primeramente descrito por Schilling en 1924; posteriormente Dameshek en 1955 establece firmemente el concepto de esta entidad (1). Estos autores encontraron hipofunción esplénica en la enfermedad celíaca; desde entonces el número de entidades patológicas asociadas con función esplénica deteriorada ha aumentado, aunque no existe en la actualidad una clasificación satisfactoria de ellas. Las dos clasificaciones disponibles (2,3) se basan en los mecanismos patogénicos; sin embargo, no incluyen todas las entidades relacionadas, ni todos los mecanismos fisiopatológicos.

FUNCIONES DEL BAZO

Eichner ha hecho un análisis de las principales funciones esplénicas (3), las cuales son sintetizadas a continuación.

Las investigaciones recientes indican que el bazo tiene funciones únicas y vitales. Este órgano es una línea crítica de defensa cuando el huésped es infectado por bacterias que invaden la sangre, contra las que se tienen pocos o no existen anticuerpos pre-existentes (bacterias pobremente opsonizadas), ya que la circulación esplénica única hace que el bazo sea el sitio principal donde se depuran tales microorganismos, y el sitio inicial de síntesis de anticuerpos específicos IgM. El tejido esplénico es también el sitio mayor de síntesis de tuftsin y properdina, dos proteínas que funcionan como opsoninas.

El sofisticado filtro esplénico, que recibe 5% del volumen sanguíneo por minuto, es un "campo de entrenamiento" para los reticulocitos, donde estas células son moldeadas. El bazo reduce el área de superficie en un tercio, lo que convierte a los eritrocitos en "blanco de tiro" en discos bicóncavos. Además, este órgano remueve de los glóbulos rojos normales hoyos superficiales, cuerpos de Howell-Jolly (remanentes nucleares), cuerpos de Heinz (hemoglobina desnaturalizada) o cuerpos de --

Pappenheimer (gránulos de hierro), y retira cualquier acantocito que pudiera estar presente. Los nuevos eritrocitos, ahora libres de desechos, son liberados a la circulación con la deformabilidad necesaria para circular en la microvasculatura -- por 4 meses. Al final de este tiempo, los glóbulos rojos viejos han perdido actividad enzimática y plasticidad de la membrana, por lo que son atrapados y destruidos en el bazo.

Las anteriores funciones esplénicas facilitan el retiro de la circulación de células sanguíneas anormales (esferocitos, células falciformes y cualquier otra célula sanguínea cubierta con IgG). Las células cubiertas con IgG son atacadas y frecuentemente destruidas porque los monocitos esplénicos tienen receptores de superficie para el fragmento Fc de la inmunoglobulina.

METODOS DE DIAGNOSTICO

Frotis de sangre periférica.

El método clásico para detectar hipoesplenismo es la --
cuantificación de los cuerpos de Howell-Jolly en el frotis san-
guíneo. Estos cuerpos son remanentes nucleares de los eritro-
normoblastos, que normalmente son removidos por un bazo intac-
to, por lo que se encuentran frecuentemente en pacientes esple-
nectomizados o con bazo no funcionando (4).

La determinación de los cuerpos de Howell-Jolly se hace-
en frotis de sangre periférica teñido con Wright; se cuenta un
número de glóbulos rojos que ha variado de 1 000 a 10 000 se--
gún los diferentes informes. Los resultados han sido expresa-
dos numéricamente, o bien en forma porcentual; se encontraron-
en $0.02 \pm 0.01\%$ de los eritrocitos en controles normales --
(5). En otro estudio, la hipofunción esplénica fue arbitraria-
mente definida cuando se detectaban en el frotis 5 ó más de es-
tos cuerpos (6).

El método es barato, necesita menos experiencia técnica
y es específico, aunque es poco sensible y no se correlaciona-
bien con los otros recursos paraclínicos. Además, no es posi-
ble hacer estimaciones cuantitativas del grado de función es--

plénica deteriorada. Con respecto a su especificidad, esto es válido siempre y cuando no estén presentes anemia megaloblástica, anemias hemolíticas u otras causas de stress hematológico-severo, dado que en estas circunstancias puede haber cuerpos de Howell-Jolly circulantes; se asume que un gran número de eritrocitos son presentados para depuración de estos cuerpos por el bazo y que esta carga puede ser excesiva; en otras palabras, este órgano puede ser "sobrecargado" (7).

Aparte de los cuerpos de Howell-Jolly, se describen otras alteraciones en el frotis sanguíneo sugestivas de hipoesplenismo. Un estudio reciente en pacientes celíacos analiza algunas de estas alteraciones, determina su utilidad y las compara entre sí. Los cuerpos de Howell-Jolly fueron más específicos pero menos sensibles que los acantocitos o los glóbulos rojos en "blanco de tiro", los acantocitos fueron más sensibles pero menos específicos que los cuerpos de Howell-Jolly, y los eritrocitos en "blanco de tiro" fueron siempre evidencia suplementaria de hipofunción esplénica. Se concluye en este estudio que la observación cuidadosa del frotis de sangre periférica, para detectar las alteraciones antes mencionadas, diagnóstica a la mayoría pero no a todos los casos de hipoesplenismo; sin embargo, no es posible excluirlo con el simple examen del frotis y tampoco se pueden hacer con él estimaciones cuantitativas (8).

Depuración circulatoria de eritrocitos dañados por calor y marcados con isótopos.

La depuración circulatoria de eritrocitos dañados por calor y marcados con isótopos es una guía completa de la función esplénica, y se ha utilizado ampliamente para identificar el hipoesplenismo (9, 10). Este método se basa en que los glóbulos rojos adecuadamente dañados son preferencialmente secuestrados en los sinusoides esplénicos, por lo que mide la función reticuloendotelial del bazo y no del resto del sistema (11).

En resumen, la técnica consiste en marcar los eritrocitos autólogos, ya sea con cromo-51 o bien con tecnecio-99, y dañarlos por calentamiento. Las células marcadas y dañadas son inyectadas intravenosamente; se obtienen varias muestras sanguíneas a diferentes intervalos de tiempo, en un período de 30 a 60 minutos, para posteriormente contar la radioactividad de cada una de ellas. Con los valores encontrados se determina la curva de depuración, de donde se calcula el tiempo medio de depuración, que es el parámetro más útil derivado de dicha curva. El tiempo medio normal de depuración de eritrocitos dañados por calor y marcados con cromo-51 fue de 9.0 a 17.5 minutos (12); un tiempo mayor es indicativo de hipofunción esplénica.

Una correlación negativa fuerte fue detectada entre el-

tiempo medio de depuración de eritrocitos dañados por calor y marcados con cromo-51 y las mediciones en el gamagrama esplénico con el mismo tipo de células, pero como hubo gran variación sobre la línea de regresión, se sugiere que la depuración de eritrocitos no debe ser reemplazada por la determinación fácil del tamaño esplénico por gamagrafia (12).

Las ventajas de este método son que es muy sensible y permite medir cambios de la función esplénica con el tiempo. Sus desventajas consisten en la dificultad para la estandarización, el consumo de tiempo y que no es fácilmente disponible.

Gamagrafia esplénica.

El gamagrama esplénico es un estudio valioso para estimar la función, el tamaño, la configuración y la localización del tejido esplénico, así como para detectar lesiones ocupantes de espacio en el bazo (13, 14). Este método se sustenta en dos funciones esplénicas: los glóbulos rojos dañados apropiadamente son preferencialmente secuestrados en los sinusoides del bazo; y las células reticuloendoteliales esplénicas, lo mismo que las de otros órganos, acumulan por fagocitosis partículas coloidales inyectadas intravenosamente; por lo que los eritrocitos dañados o las partículas coloidales, marcados con radionúclidos, pueden ser usados para obtener imágenes ga

magráficas del bazo.

Los gamagramas hepáticos habitualmente incluyen vistas anterior y lateral derecha, en las que el bazo no es adecuadamente visualizado, a menos que se obtengan vistas posterior y lateral izquierda.

Los gamagramas esplénicos se valoran en forma cuantitativa con mediciones lineales o de área, y en forma cualitativa como captación normal, disminuida o ausente.

Es conveniente mencionar que en el hipoesplenismo no siempre existe correlación entre el tamaño esplénico real y el determinado mediante gamagrafía, puesto que ésta define la extensión de tejido funcionante antes que el tamaño del órgano (6, 12, 15). Por otro lado, hay controversia en la literatura sobre la correlación del gamagrama con los otros métodos utilizados para estimar la función esplénica disminuida. No obstante, es un estudio de naturaleza no invasiva y frecuentemente de gran información, por lo que es una herramienta diagnóstica útil.

Gamagrafía esplénica con eritrocitos dañados por calor y marcados con isótopos.

Este tipo de gamagrama ha sido muy empleado para valo--

rar el tamaño funcional del bazo. Para marcar los glóbulos rojos se emplea el tecnecio-99 o bien el cromo-51; se prefiere este último ya que el tecnecio se une incompletamente a los eritrocitos y la pequeña cantidad unida se separa fácilmente, con la resultante excreción rápida del radiofármaco en el tracto gastrointestinal, lo que oscurece la región esplénica en el gamagrama.

Los valores normales del tamaño esplénico (área gamagráfica), determinados mediante gamagrafia con eritrocitos dañados por calor y marcados con cromo-51, fueron de 64.6 ± 15.6 cm^2 (16).

Este tipo de gamagrama es el de elección para demostrar ausencia de tejido esplénico funcionante, dado que tiende a ser relativamente específico del bazo, y no hay la captación hepática masiva que ocurre cuando se utilizan radiocoloides. Sin embargo, el procedimiento de registro se empieza a efectuar en horas después de la inyección del material radioactivo, y no es un método fácilmente disponible.

Gamagrafia esplénica con coloide sulfuro de tecnecio-99.

Con este tipo de gamagrafia se estima más fácilmente la función esplénica; la longitud máxima del bazo, en controles -

normales, fue de 9.7 ± 1.79 cm (17). Cuando se emplea coloide de sulfuro de tecnecio el procedimiento de registro puede ser empezado en minutos después de la inyección del radiocoloide.- También es un método de diagnóstico más fácilmente disponible.

Cuantificación de eritrocitos con hoyos.

En la cuantificación de eritrocitos con hoyos se utiliza un microscopio de contraste de fase especial, el cual tiene el sistema óptico de Nomarski. La óptica Nomarski consiste en un sistema de contraste diferencial, en el cual en lugar de -- que el contraste sea todo positivo o todo negativo, como en el contraste convencional, el contraste es positivo de un lado -- del objeto examinado y negativo en el otro lado, con lo que el contraste aparece más nítido (18). Con este sistema los glóbulos rojos asumen una apariencia tridimensional y se logra una visualización más detallada de la superficie celular; esto ha permitido observar depresiones en la membrana eritrocitaria semejantes a cráteres denominadas hoyos (pits en inglés). Se ha demostrado que el hipoesplenismo se correlaciona con un número incrementado de eritrocitos con hoyos (19-21). Sobre la naturaleza de los hoyos existe desacuerdo en la actualidad, pero - la mayoría de los estudios los relacionan con vacuolas del glóbulo rojo. Se considera que su presencia aumentada en la hipofunción esplénica se debe a una función de remoción disminuida

o ausente.

Para la cuantificación de eritrocitos con hoyos se revisa una preparación húmeda de sangre periférica con el microscopio antes mencionado bajo una magnificación X 1 000; se examina una cifra de glóbulos rojos consecutivos de 300 a 2 000, según los diferentes estudios; el resultado se expresa como el porcentaje de eritrocitos que contienen uno o más hoyos. Este porcentaje en adultos normales fue de $2.6 \pm 1.1\%$ (19).

Esta cuantificación tiene como ventajas que es rápida, no invasiva, se correlaciona bien con los otros métodos de diagnóstico, y permite apreciar semicuantitativamente la función del bazo, por lo que parece ser el recurso paraclínico más adecuado para identificar el hipoesplenismo. Su principal desventaja consiste en que el tipo de microscopio empleado no es fácilmente disponible.

Varios.

Los siguientes métodos son variantes de los ya referidos y se utilizan en forma ocasional: cuantificación de glóbulos rojos vacuolados (5), depuración circulatoria de eritrocitos cubiertos con IgG y marcados con crómo-51(10), gamagrafía-esplénica con glóbulos rojos cubiertos de IgG y marcados isotó

picamente (13), y determinación superficial de radioactividad sobre el bazo (22).

ENTIDADES PATOLOGICAS ASOCIADAS

Enfermedad celiaca.

La enfermedad celiaca es la entidad patológica más frecuentemente asociada con hipoesplenismo (8, 15, 22-26). Ahora bien, la hipofunción esplénica no es una complicación inevitable de la enteropatía sensible al gluten; se informa una incidencia que ha variado ampliamente de 16 a 77%.

Puede haber dos componentes del hipoesplenismo en la enfermedad celiaca activa: primero, un deterioro funcional que podría mejorar con el tratamiento; y segundo, atrofia esplénica con pérdida irreversible de la función. Existe controversia por lo que toca a la relación de la incidencia de hipofunción esplénica con la duración de la enteropatía sensible al gluten no tratada el efecto sobre la hipofunción esplénica de la suspensión del gluten en la dieta, y la relación de la hipofunción esplénica con el estado de la mucosa del intestino delgado. Con respecto a estos puntos, en una de las series más grandes de pacientes celíacos en los que se estudió la función esplénica, se encontró que la severidad de la función esplénica deteriorada fluctuó con la actividad de la enfermedad, mejorando después de suspender el gluten de la dieta. Además, se demostró una relación estrecha del hipoesplenismo con la morfo

logía del intestino delgado, y la severidad de la hipofunción-esplénica se incrementó con la edad avanzada, así como la prolongación de la exposición al gluten (25).

La enfermedad celíaca con hipoesplenismo ha sido relacionada con otros estados patológicos, los que a continuación-mencionaremos.

Un hallazgo relativamente reciente es que los pacientes con dermatitis herpetiforme muestran una enteropatía semejante a la de aquellos con enfermedad celíaca. A su vez, se ha informado función esplénica disminuida en varios individuos con dermatitis herpetiforme (9).

Hay un estudio muy interesante de 6 pacientes con mucosa del intestino delgado aplanada, atrofia esplénica y una lesión particular de los ganglios linfáticos mesentéricos denominada cavitación; en dos de ellos se demostró enteropatía sensible al gluten (27).

Las enfermedades autoinmunes pueden coexistir con enfermedad celíaca e hipoesplenismo. Las enfermedades encontradas con esta asociación son el hipotiroidismo, hipertiroidismo, diabetes mellitus insulino dependiente, anemia perniciosa, artritis reumatoide y la cirrosis biliar primaria (23).

Anemia de células falciformes.

Otro prototipo clínico de enfermedad relacionada con hipofunción esplénica es la anemia de células falciformes (3, -- 20, 28, 29); el hipoesplenismo funcional fue inicialmente descrito en esta entidad.

El bazo sufre una secuencia definida de cambios en los pacientes con enfermedad por hemoglobina SS. Durante los primeros meses de la vida este órgano tiene tamaño y función normales, pero cuando la hemoglobina F es reemplazada por hemoglobina S con el resultante inicio del proceso hemolítico, el bazo se vuelve palpablemente crecido en muchos pacientes, aunque paradójicamente su funcionamiento es defectuoso (hipoesplenismo funcional). Posteriormente en la niñez tardía, la oclusión -- vascular progresiva infarta irreversiblemente el bazo volviéndolo atrófico (autoesplenectomía).

El hipoesplenismo funcional demostrado en esta entidad puede ser temporalmente reversible por transfusión sanguínea, -- presumiblemente por restauración de la circulación esplénica y la actividad fagocitaria a su nivel normal, al reducir la carga de células falciformes fijadas.

La hipofunción esplénica no ha sido encontrada en los -- pacientes con rasgo falciforme (enfermedad por hemoglobina AS)

(29); en cambio, se refiere ocasionalmente en individuos con enfermedad por hemoglobina SC (20), y también existe un informe de una paciente con hemoglobina SO-Arabe e hipoesplenismo funcional (30).

Enfermedad intestinal inflamatoria.

La enfermedad intestinal inflamatoria se asocia con hipoesplenismo; es más sobresaliente a este respecto la colitis ulcerosa (31-35), en la que la frecuencia de hipofunción esplénica fue de 37% (34).

La presencia de función esplénica deteriorada en la colitis ulcerosa parece depender de la severidad y el sitio de las lesiones, así como la duración de la enfermedad. Además, la función esplénica fluctúa con el estado de la colitis ulcerosa y la administración de esteroides tiende a mejorarla, siempre y cuando haya remisión de la enfermedad de fondo. Es probable que la hipofunción esplénica se desarrolle durante el curso de la enfermedad inflamatoria, pues 3 pacientes con esta asociación tenían frotis sanguíneos normales previos al diagnóstico de colitis ulcerosa (31).

El hecho de que el tratamiento puede resultar en mejoría de la función esplénica sugiere hipoesplenismo funcional.

Sin embargo, si la hipofunción esplénica es severa no regresa a su nivel normal, con lo que se demuestra que también hay -- atrofia esplénica en la colitis ulcerosa.

Por lo que toca a la enfermedad de Crohn, inicialmente se encontro que su relación con función esplénica disminuida -- era ocasional (16, 34), aunque algunos autores (16) mencionan que sus observaciones más recientes no publicadas, han mostrado que el hipoesplenismo en esta entidad es casi tan común como en la colitis ulcerosa. La presencia de hipofunción esplénica en la enfermedad de Crohn parece depender de los mismos factores que la colitis ulcerosa.

Lupus eritematoso sistémico.

La relación de lupus eritematoso sistémico con hipofunción esplénica se ha reconocido recientemente (5, 10, 36). La frecuencia informada de hipoesplenismo es baja, varía de 5 a -- 7%; estudios más precisos sugieren que la función esplénica deteriorada, de carácter y grado variables, puede ser más común de lo que cabría esperar mediante el examen del frotis sanguíneo (37).

El hipoesplenismo en esta enfermedad se presenta en forma reversible (funcional) o en forma irreversible (atrofia es-

plénica). Dado el pequeño número de casos estudiados, no es posible establecer conclusiones definitivas referentes a la relación entre la hipofunción esplénica y la actividad del lupus, así como la relación entre la hipofunción esplénica y la respuesta al tratamiento.

Amiloidosis.

El hipoesplenismo ha sido informado en la amiloidosis (6, 38-40). La incidencia encontrada de función esplénica disminuida en la amiloidosis sistémica primaria fue de 24% (6), la cual es más alta de lo que previamente se había determinado.

Los pacientes con amiloidosis sistémica primaria e hipofunción esplénica tienen un peor pronóstico cuando se comparan con los pacientes normoesplénicos; esto está más en relación con una mayor extensión de la enfermedad básica, que con la hipofunción esplénica por si misma. Estos casos de hipoesplenismo pueden presentarse con esplenomegalia clínica.

Anesplenia congénita.

Dentro de las causas de hipoesplenismo se encuentra la-

anesplenia congénita, la cual es rara y frecuentemente se asocia con anomalías cardiovasculares fatales (41). Sin embargo, la literatura refiere casos de anesplenia como alteración aislada (42, 43). Por otro lado, se ha documentado que la hipofunción esplénica observada en la cardiopatía congénita cianógena puede desaparecer en casos selectos, lo que sugiere algún tipo de bloqueo (7).

Tirotoxicosis.

La asociación de tirotoxicosis con atrofia esplénica se menciona en forma aislada (22) o relacionada con enfermedad celíaca (23). El informe más grande lo constituye una carta, en la que se describen 3 casos de tirotoxicosis con atrofia esplénica (44); uno de ellos tenía síndrome de absorción intestinal deficiente, con atrofia vellosa subtotal en la biopsia de intestino delgado, por lo que se presumió enfermedad celíaca, pero no se corroboró por que la paciente no se apegó consistentemente a la dieta libre de gluten. Debido a que el descubrimiento de estos 3 pacientes se hizo en un período de 7 años en un centro hospitalario, se sugiere que la asociación antes referida es rara.

Artritis reumatoide.

La primera relación entre artritis reumatoide e hipofunción esplénica fue apreciada en una paciente con artritis reumatoide juvenil y atrofia esplénica (42). Más recientemente - una investigación bien diseñada demostró hipoesplenismo en 11 de 13 pacientes con artritis reumatoide activa, en tanto que - la función del bazo fue normal en 13 pacientes con enfermedad inactiva. El estudio seriado de uno de los pacientes con enfermedad activa reveló una correlación clara entre la actividad de la enfermedad, la función esplénica y el nivel de complejos inmunes circulantes (11).

Síndrome de Sézary.

Se ha demostrado atrofia esplénica de diferente grado - en 2 pacientes con síndrome de Sézary (4). Este síndrome se - caracteriza por ataque a la piel y linfadenopatía por una leucemia linfocítica crónica con un fenotipo celular cooperador/-inductor. En una serie de individuos con atrofia esplénica se encontró un caso de micosis fungoides (22), la cual es considerada una variante no leucémica del síndrome de Sézary.

Exposición al Thorotrast.

El Thorotrast era un medio de contraste radiológico que contenía torio-232, el cual es un elemento radioactivo con una vida media muy larga, que una vez inyectado no es excretado pero si captado y retenido indefinidamente por el sistema reticuloendotelial. La irradiación crónica del bazo por el torio retenido produce atrofia esplénica y el frotis de sangre periférica, en muchos de los pacientes a los que se les administró Thorotrast, mostró cuadro característicos "post-esplenectomía". A este respecto, hay un artículo en el que se describen 6 casos que representan el espectro de las complicaciones hematológicas de dicho medio de contraste. Tres de estos casos -- eran portadores de cuadros hematológicos compatibles con hipoesplenismo y 2 de ellos presentaron tumores sólidos. De los 3 casos restantes, 2 sufrían de leucemia aguda y 1 tenía hipoplasia de médula ósea; también en éstos el frotis sanguíneo fue sugestivo de hipofunción esplénica (45).

Irradiación esplénica.

Es una revisión preliminar de hallazgos de autopsia, en pacientes con enfermedad de Hodgkin, el peso promedio de los bazos irradiados fue significativamente menor que el de los bazos no radiados. Recientemente, se detectó hipoesplenismo en

19 individuos con enfermedad de Hodgkin y en 6 individuos con linfoma no Hodgkin que habia recibido irradiación esplénica; el periodo mínimo entre la radiación y la aparición de hipofunción esplénica fue de 4 a 5 años (17).

Las asociaciones que en seguida se mencionan se han informado aisladamente.

Trombocitemia hemorrágica: El hipoesplenismo se demostró claramente en 3 de 8 pacientes con trombocitemia hemorrágica; ésta es una enfermedad mieloproliferativa relativamente bien definida, en la que la principal anomalía es una producción excesiva de megacariocitos y plaquetas (3).

Sarcoidosis: Se encontró neumococcemia en una mujer aparentemente normal, en quien la autopsia reveló esplenomegalia con reemplazo total del bazo por tejido granulomatoso de sarcoidosis (3)

Terapéutica con dosis altas de esteroides: La capacidad de esta terapéutica para bloquear la destrucción, por los monocitos esplénicos, de eritrocitos y plaquetas cubiertos con anticuerpos, en los estados hemolíticos y trombocitopénicos autoinmunes, sugiere que el tratamiento con esteroides a dosis altas puede producir hipoesplenismo funcional (3).

Vasculitis por complejos inmunes: Las vasculitis relacionadas con función esplénica deteriorada fueron la granulomatosis de Wegener (2 casos), poliarteritis nodosa (1 caso), granulomatosis de Wegener más poliarteritis nodosa (1 caso) y la vasculitis cutánea (2 casos) (10).

Síndrome de Goodpasture: Se han informado 3 pacientes con este síndrome e hipofunción esplénica (10).

Hepatitis crónica activa: Se demostró hipoesplenismo funcional o reversible en la hepatitis crónica activa, con desaparición de los cuerpos de Howell-Jolly después del tratamiento a base de esteroides (8).

Septicemia neumocócica: En un individuo con neumonía neumocócica se observó hipoesplenismo funcional transitorio (bloqueo temporal del sistema reticuloendotelial esplénico), relacionado con niveles plasmáticos bajos de fibronectina, la cual "in vivo" actúa como una opsonina mayor e "in vitro" regula parcialmente la función de los macrófagos (46).

Hemangiosarcoma esplénico: Se encontró evidencia de función esplénica disminuida en un hombre negro con enfermedad por hemoglobina C y esplenomegalia, que a la operación se le descubrió el tumor antes referido (47).

La hipofunción esplénica también se ha asociado con la-

cirrosis biliar primaria(11), la oclusión de arteria o vena -
esplénicas(23) y el sarcoma de células del retículo(linfoma -
histiocítico) (38).

ALTERACIONES HEMATOLOGICAS

En ciertas entidades patológicas relacionadas con hipoesplenismo se detectan algunas alteraciones hematológicas; las más relevantes son la trombocitosis y la linfocitosis.

Se considera que la trombocitosis encontrada en la hipofunción esplénica es causada por disminución de la reserva esplénica normal de plaquetas, que contiene arriba de un tercio de la masa corporal total de estos elementos sanguíneos. La trombocitosis se ha informado en las siguientes enfermedades asociadas: amiloidosis sistémica primaria(6), enfermedad celíaca(26), colitis ulcerosa(34), lupus eritematoso sistémico(36), y anemia de células falciformes(48).

Puesto que las cifras incrementadas de plaquetas pueden ocurrir en pacientes con colitis ulcerosa y función esplénica normal, el hipoesplenismo probablemente es un factor contribuyente a la trombocitosis observada en esta entidad.

Además de la trombocitosis, se encontraron en la enfermedad de células falciformes, en fase estable, alteraciones funcionales caracterizadas por hiperactividad plaquetaria, lo que refleja una población circulante incrementada de plaquetas jóvenes metabólicamente activas que resultan de la autoesplenectomía previa(48).

La linfocitosis es una alteración recientemente detectada en los individuos con hipofunción esplénica y puede ser de tal grado que semeje la fase temprana de una leucemia linfocítica crónica. Esta alteración se informó primero en dos pacientes, una con hipoesplenismo funcional sin enfermedad relacionada aparente y la otra con anemia de células falciformes (49). Posteriormente se menciona linfocitosis en una paciente con mucosa del intestino delgado aplanada, atrofia esplénica y cavitación de los ganglios linfáticos mesentéricos (27).

Hay un caso de amiloidosis sistémica primaria e hipofunción esplénica que se presentó con leucocitosis y trombocitosis marcadas; la leucocitosis fue con cuenta diferencial normal (40).

ALTERACIONES INMUNOLOGICAS

Diversas alteraciones de la respuesta inmune han sido descritas en los pacientes con hipofunción esplénica, las que abarcan principalmente deterioro en la respuesta humoral y autoinmunidad.

En ratas destetadas después de reducción variable en el tamaño del bazo, por ligadura de la arteria esplénica o esplenectomía parcial, la respuesta inmune a un bolo intravenoso de eritrocitos de carnero fue comparada con la de controles esplenectomizados y controles falsamente operados; las ratas con ligadura de la arteria esplénica y las ratas parcialmente esplenectomizadas produjeron títulos más altos de hemolisinas que las ratas esplenectomizadas, aunque estos niveles fueron bajos en relación a los de las ratas falsamente operadas; este patrón se apreció tanto en la respuesta primaria como en la secundaria(50). Alteraciones similares se demuestran en el hipoesplenismo, particularmente en individuos con enfermedad intestinal inflamatoria. Se ha documentado en estos individuos, cuando existe función esplénica disminuida, una respuesta primaria y secundaria anormalmente baja a la administración de phi X174, el cual es un bacteriófago que actúa como un antígeno intravenoso particulado(16).

Contrario a lo anterior, en otro estudio que incluía -

básicamente pacientes con enfermedad celíaca e hipofunción esplénica, no se detectó disminución en la respuesta humoral a la inyección de toxoide de alfa hemolisina estafilocócica -- (22).

En la anemia de células falciformes se ha encontrado una deficiencia significativa de IgM, que tiene propiedades bactericidas y opsonizantes contra neumococo y salmonela(51). No obstante que este hallazgo también es el más común en la enfermedad celíaca y después de esplenectomía, se ha informado una concentración sérica promedio de IgG significativamente incrementada, en individuos con atrofia esplénica de diferente etiología (incluida la enfermedad celíaca), en tanto que los niveles de IgM fueron normales(22).

Otra de las alteraciones inmunológicas frecuentes en los pacientes con hipoesplenismo, principalmente asociado con enfermedad celíaca, consiste en una incidencia alta de autoanticuerpos. Por ejemplo, se demostraron autoanticuerpos en el 71% de una serie de 14 pacientes con atrofia esplénica, que comprendía 8 pacientes con enfermedad celíaca, 2 pacientes -- con tirotoxicosis, 1 paciente con colitis ulcerosa y patología diversa en los pacientes restantes. Los diferentes autoanticuerpos fueron detectados en los siguientes porcentajes -- (dándose entre paréntesis el porcentaje en controles normales): anticuerpo contra tiroglobulina, 50% (6-10%); factor an

tinuclear a título de 1/16, 21% (5-16%); y anticuerpo contra -
músculo liso fuertemente positivo, 21% (13.5%) (22).

Este aspecto se estudió nuevamente en 27 individuos -
con función esplénica deteriorada de diferente origen (includo
dos 16 individuos con enfermedad celíaca), de los cuales 16
tenían uno o más autoanticuerpos (59%) en comparación con 7 de
27 controles normales (26%); ahora bien, de los 16 individuos
con enfermedad celíaca e hipofunción esplénica, 11 tenían --
uno o más autoanticuerpos (69%) en comparación con 6 de 29 in-
dividuos celíacos con función esplénica normal (21%). Estas-
diferencias fueron estadísticamente significativas (23).

Los datos disponibles en relación a este tópico son -
aún fragmentarios y variables, asimismo no hay estudios so--
bre la función linfocitaria "in vitro", por lo que son nece-
sarias investigaciones adicionales del estado inmunológico -
en los pacientes con hipoesplenismo.

PATOGENIA

En la patogenia de la hipofunción esplénica se mencionan múltiples mecanismos, los cuales pueden ser englobados - en tres fundamentales: alteración funcional, atrofia e infiltración del bazo.

El hipoesplenismo en algunas enfermedades es funcional o reversible; no se conoce con certeza la patogénesis, - aunque una causa posible es el bloqueo o saturación transitoria del sistema reticuloendotelial esplénico por complejos - antígeno-anticuerpo (bloqueo de los receptores de Fc). Se ha descrito una relación estrecha entre la severidad de la hipofunción esplénica y el nivel de complejos inmunes circulantes en el lupus eritematoso sistémico(10) y la artritis reumatoide(11). Los complejos antígeno-anticuerpo circulantes se informan en muy variables porcentajes, tanto en enfermedad celíaca como en la enfermedad intestinal inflamatoria, -- por lo que se asume que la función esplénica deteriorada demostrada en estas entidades puede ser secundaria al bloqueo ya referido(25). Existe un estudio muy interesante en donde la hipofunción esplénica de pacientes con nefritis o vasculitis de diferente etiología fue revertida con plasmaféresis - (10). Sin embargo, hay evidencia de que los complejos inmunes por si solos no son la explicación completa de la patogenia del hipoesplenismo funcional. En la dermatitis herpeti-

forme, una condición patológica íntimamente ligada a la enfermedad celíaca, no se encontró correlación entre el defecto de la función reticuloendotelial y la presencia de complejos antígeno-anticuerpo circulantes, por lo que es factible que haya otro factor bloqueador (25). Los individuos con colitis ulcerosa e hipoesplenismo que son sometidos a colectomía presentan cierta recuperación de la función esplénica; esto sugiere la remoción de un factor depresor del bazo (34). Llama la atención, que la captación de eritrocitos cubiertos con anticuerpos, dependiente del receptor de Fc, y la captación de eritrocitos dañados por calor, dependiente de un receptor separado, se encontraron disminuidas en los pacientes con hipofunción esplénica asociada con nefritis o vasculitis, lo que está a favor de un defecto más básico en la función del macrófago esplénico, diferente del bloqueo de receptor por complejos inmunes (10).

Las enfermedades relacionadas con función esplénica disminuida incluyen un espectro de entidades vinculadas con autoinmunidad, aunque no es claro si la enfermedad autoinmune causa la hipofunción esplénica o viceversa. Desde un punto de vista teórico, el hipoesplenismo puede estar asociado con alteración en la producción de subpoblaciones de linfocitos, particularmente con los linfocitos T supresores, ya que ha sido demostrado que el bazo es una fuente mayor de este tipo de células; la deficiencia de células T supresoras resultaría en fa--

lla de la tolerancia del cuerpo a sus propios componentes con formación de autoanticuerpos y desarrollo de enfermedad autoinmune subsecuente(23).

Sobre los mecanismos patogénicos, mencionados en los párrafos anteriores, se sospecha la influencia de factores genéticos, específicamente el sistema HLA; esto se ha estudiado únicamente en la enfermedad celíaca y los resultados son confusos.

Una depresión generalizada del sistema linforreticular ha sido postulada para explicar la atrofia esplénica en la enfermedad celíaca(3), la dermatitis herpetiforme(9) y la colitis ulcerosa(34). Sin embargo, esto no fue confirmado por un estudio en individuos con enfermedad celíaca o colitis ulcerosa asociadas con función esplénica deteriorada, en donde se utilizó la depuración circulatoria de micro-agregados de albúmina marcada, dado que en estos individuos la depuración estuvo dentro de un rango similar al encontrado en sujetos esplenectomizados, lo que sugiere que el hipoesplenismo es un fenómeno aislado y no forma parte de una atrofia reticuloendotelial generalizada(35).

Otra teoría propuesta para explicar de manera particular la hipofunción esplénica en la enfermedad celíaca, considera que la disminución en la función esplénica puede ser --

causada por el bombardeo crónico del sistema reticuloendotelial, pues la absorción de antígenos es grande en los pacientes celíacos(26).

El mecanismo del hipoesplenismo funcional en los individuos con anemia de células falciformes en etapas iniciales permanece pendiente de ser aclarado. Una explicación posible sería la presencia de anomalías en la circulación esplénica, ya que la alta viscosidad de la sangre sinusoidal, que contiene grandes números de células falciformes, produciría obstrucción relativa del flujo y desviación del mismo hacia cortos circuitos intraesplénicos; se evita así los elementos reticuloendoteliales del órgano. Alternativamente, podría ser responsable un bloqueo reticuloendotelial debido a saturación de las células fagocíticas por material particulado(28).

Se puede causar función esplénica disminuida por infartos; esto ocurre en la trombocitemia hemorrágica(3), la oclusión de arteria o vena esplénicas(23) y en la enfermedad de células falciformes en etapas tardías(29).

La irradiación esplénica externa en pacientes con enfermedad de Hodgkin o linfoma no Hodgkin(17) y la irradiación directa del bazo por Thorotrast. retenido(45) producen atrofia esplénica.

La infiltración extensa del bazo por tejido granulomatoso de sarcoidosis(3) o amiloide(6) puede originar hipofunción esplénica.

CONSECUENCIAS

Riesgo de infección masiva en la esplenectomía.

En una revisión reciente (52) se analiza el riesgo de -- infección masiva posterior a esplenectomía; a continuación se presentan los aspectos más sobresalientes de dicha revisión.

Una mayor susceptibilidad en pacientes esplenectomizados a infecciones graves se conoce desde hace varios años. En un principio esta complicación se consideró exclusiva de los niños; después se relacionó más con la indicación de la cirugía que con la esplenectomía misma. No obstante, se han informado por lo menos 50 casos de septicemia fulminante en adultos sometidos a esplenectomía por ruptura traumática del bazo.

La septicemia fulminante, generalmente fatal, causada -- por bacterias capsuladas se caracteriza por un inicio súbito, por un crecimiento bacteriano muy abundante, por la falta de identificación de un foco primario de infección, por su asociación frecuente con coagulación intravascular diseminada, y porque origina la muerte, en pocas horas, en el 80% de los casos.

El microorganismo causal más frecuentemente identificado es el *Diplococcus pneumoniae*, pero también se aíslan *Hemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Staphylococcus aureus* y o--

tros estreptococos.

La susceptibilidad a infecciones graves se explica porque el bazo es el sitio más importante para la depuración de antígenos particulados, especialmente si no se encuentran opsonizados, y porque aparentemente la lentificación circulatoria que ocurre en este órgano da mayor tiempo a la acción de los fagocitos. Además, el bazo es el sitio de producción de proteínas que favorecen la opsonización y activan la fagocitosis: la properdina y la tuftsin.

Riesgo de infección masiva en el hipoesplenismo.

Es en la anemia de células falciformes donde mejor se documenta la presencia de infección masiva frecuentemente fatal; el neumococo es el germen más comúnmente informado (20,28 29,53,54). En un seguimiento longitudinal de 422 pacientes con esta enfermedad el riesgo de infección fue de 5% (54).

Irónicamente, el niño se encuentra en gran riesgo cuando el bazo está crecido (hipoesplenismo funcional), no cuando está tardíamente atrófico (autoesplenectomía). Se estima que los niños con enfermedad de células falciformes tienen 300 veces más posibilidades de desarrollar meningitis bacteriana que los niños con hemoglobina normal; muchos factores contribuyen a esta susceptibilidad, como las deficiencias en la opsoniza---

ción y otros defectos humorales, pero indudablemente la disfunción esplénica es un factor crucial y ayuda a explicar el patrón temporal de estas infecciones. Conforme el niño crece el bazo se contrae, pero al mismo tiempo se gana inmunidad para los diferentes serotipos de neumococo, y mayor confianza se deposita en el hígado para la depuración de este microorganismo (29).

Después de la anemia de células falciformes, la más amenazadora relación entre enfermedad e hipofunción esplénica es la colitis ulcerosa, en que la infección puede aparecer como septicemia por neumococos o por gram negativos; esta complicación se desarrolla en el período postcolectomía inmediato en la mayoría de los casos con septicemia neumocócica, y en todos los casos de septicemia gram negativa (31,34,41). La septicemia por gram negativos ha sido puesta en duda, dado que no siempre está relacionada con hemocultivos positivos; se ha postulado que una endotoxemia podría ser la responsable del síndrome clínico observado en los individuos sometidos a colectomía por colitis ulcerosa severa. Lo anterior se demostró en un estudio muy cuidadoso, en el que se hicieron cultivos y ensayos para endotoxina, de sangre venosa periférica y mesentérica, en pacientes con colitis ulcerosa que sufrieron colectomía; se detectó que la bacteriemia portal era infrecuente; en cambio, la endotoxemia sistémica ocurrió en una proporción significativa de los pacientes durante la cirugía. Ahora bien, esta endotoxemia en sujetos hipoesplénicos con co

litis ulcerosa puede desencadenar choque por una remoción alterada de la endotoxina (55).

Se han encontrado infecciones severas, habitualmente neumocóccicas, en individuos con anesplenia congénita (42,56).

En los 6 pacientes con mucosa del intestino delgado aplanada, atrofia esplénica y cavitación de los ganglios linfáticos mesentéricos se encontró que 2 de ellos sufrieron infecciones severas; uno falleció por neumonía neumocóccica y el otro también falleció por pericarditis infecciosa (27).

Las siguientes son enfermedades asociadas con hipoesplenismo y complicadas con infección masiva por neumococo, -- las cuales se han informado aisladamente: irradiación esplénica por enfermedad de Hodgkin (17), lupus eritematoso sistémico (36), artritis reumatoide (42) y exposición al Thorotrast (45).

La revisión de la literatura sugiere que en la enfermedad celíaca con hipofunción esplénica el riesgo de neumococemia no es grande; tal vez porque la actividad esplénica remanente es suficiente para defender contra la bacteriemia (3).

En conclusión, el riesgo de infección severa en los pacientes con función esplénica deteriorada no ha sido tan ampliamente estudiado como en los pacientes esplenectomizados,--

aunque la información disponible permite asumir que las infecciones en ambos grupos de pacientes tienen características semejantes, con la única excepción de la endotoxemia apreciada en la colitis ulcerosa.

Riesgo de enfermedad maligna en el hipoesplenismo.

El conocimiento de que la hipofunción esplénica puede estar vinculada con disminución de la vigilancia inmunológica, ha permitido proponer que en los pacientes hipoesplénicos puede haber una incidencia alta de enfermedad maligna; esto solamente se ha investigado en la enfermedad celíaca. Inicialmente apareció un estudio en el que 3 de 16 individuos con enfermedad celíaca y función esplénica disminuida tenían alguna forma de malignidad, mientras que ninguno de los celíacos con función esplénica normal tenía malignidad (23). Estos resultados no fueron confirmados por un estudio posterior, en el que se demostró hipoesplenismo en 5 de 8 sujetos con enfermedad celíaca y enfermedad maligna; asimismo, el grado de función esplénica fue similar entre los celíacos con malignidad y los celíacos sin ella (26).

El riesgo de enfermedad maligna cuando existe hipofunción esplénica apenas empieza a explorarse, y es evidente la necesidad de series más grandes que abarquen el espectro de las entidades patológicas relacionadas con función esplénica deteriorada.

MANEJO

Uno de los aspectos más relevantes del hipoesplenismo, desde el punto de vista práctico, es la conducta de manejo --- que se debe tomar ante los pacientes con esta condición. No obstante, dicho manejo aún está pendiente de ser precisado en la mayoría de las enfermedades asociadas con hipofunción es---plénica, y básicamente está dirigido al riesgo de infección --masiva.

La inmunización con vacuna neumocócica polivalente --- puede ofrecer un enfoque efectivo para la prevención de infecciones graves en los individuos con función esplénica dismi---nuida. Aunque se describen varios defectos en la respuesta -- inmune de estos individuos, los estudios indican que son capaces de formar anticuerpos contra antígenos purificados; esto - sugiere que la susceptibilidad a infección masiva puede ser el resultado de incapacidad para montar una respuesta humoral su---ficientemente rápida, por lo que la vacuna de polisacáridos po---dría proveer protección.

La efectividad en los pacientes hipoesplénicos de la va---cuna neumocócica polivalnete únicamente se ha estudiado en la anemia de células falciformes. La vacuna produjo una respues---ta de anticuerpos en 77 sujetos con esta entidad, la cual fue---comparable con la respuesta en 82 controles normales, y tam---bién fue eficaz para prevenir infecciones por neumococos en un

período de 2 años (54).

La vacunación contra el neumococo ha sido empleada ocasionalmente, sin estimarse completamente los resultados, en pacientes con mucosa del intestino delgado aplanada, atrofia esplénica y cavitación de los ganglios linfáticos mesentéricos (27); enfermedad por hemoglobina S-Arabe e hipoesplenismo funcional (30), y lupus eritematoso sistémico con atrofia esplénica (36).

Los conocimientos sobre la inmunización activa en la hipofunción esplénica son incompletos, por lo que son pertinentes más estudios que aclaren su utilidad. El consenso en la actualidad es que la vacuna neumocócica comercial debe ser empleada en niños con enfermedad de células falciformes, y probablemente en individuos con otras entidades patológicas relacionadas con función esplénica deteriorada (3).

Desde que la vacunación contra el neumococo todavía no ha probado ser efectiva en niños menores de 2 años de edad, tal vez la penicilina profiláctica deba ser administrada a recién nacidos con anemia de células falciformes. Además, se podría recomendar penicilina profiláctica en los pacientes con colitis ulcerosa e hipoesplenismo que sufren colectomía. Los sujetos portadores de enfermedades asociadas con hipofunción esplénica que desarrollan fiebre sin sitio evidente de infección deben ser tratados como emergencias médicas, con to

ma de cultivos y tratamiento inmediato a base de penicilina - intravenosa (3).

La frecuencia con que la infección masiva, en los pacientes con función esplénica disminuida, se complica con coagulación intravascular diseminada, llevó a proponer desde hace tiempo el uso temprano de heparina (42). Al respecto, existe un estudio de 8 individuos con colitis ulcerosa, que fueron sometidos a colectomía, a los que se les trató con heparina antes y después de la cirugía; no se encontró coagulación intravascular diseminada en 4 de ellos que tuvieron endotoxemia sistémica (55).

IMPORTANCIA

La importancia del hipoesplenismo reside en varios --- puntos; uno de los más sobresalientes es el riesgo de infec--- ción masiva.

El detectar hipofunción esplénica puede ser la prime--- ra pista de algunas enfermedades cuyo diagnóstico no es cla--- ro, y por lo tanto orientar los estudios subsecuentes. Por ejemplo, en un paciente con función esplénica deteriorada no explicada, la biopsia de intestino delgado debe ser conside--- rada, dado que la enfermedad celíaca es la causa más común -- de esta condición en un hospital general (23).

La demostración de hipoesplenismo, en entidades pato--- lógicas en que son frecuentes los complejos inmunes circulan--- tes, podría ser de valor para identificar sujetos en quienes la plasmaféresis es un componente útil de la terapéutica (10).

En la amiloidosis, la presencia de hipofunción espléni--- ca es un indicador de peor pronóstico, pues refleja una mayor carga corporal de amiloide (6).

CONCLUSION

El hipoesplenismo es una condición patológica con varios aspectos de interés, la cual se ha estudiado en forma insuficiente lo que justifica la investigación continua en este campo de la medicina.

BIBLIOGRAFIA

1. Dameshek W: Hyposplenism (letter). JAMA 1955;157:613.
2. Spencer RP: The small spleen: a study of etiology and pathogenesis. J Nucl Med 1975;16:571.
3. Eichner ER: Splenic function: normal, too much and too little. Am J Med 1979;66:311-20.
4. Pichler WJ, Peter HH, Anagnou J, Kaup FJ, Drommer W: Sézary - syndrome with hyposplenism. Blut 1984;49:75-82.
5. Neilan BA, Berney SN: Hyposplenism in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1983;10:332-4.
6. Gertz MA, Kyle RA, Greipp PR: Hyposplenism in primary systemic amyloidosis. Ann Intern Med 1983;98:475-7.
7. Spencer RP, Pearson HA: Splenic radiocolloid uptake in the presence of circulating Howell-Jolly bodies. J Nucl Med --- 1973;15:294-5.
8. Robertson DA, Bullen AW, Hall R, Losowsky MS: Blood film -- appearances in the hyposplenism of coeliac disease. Br J - Clin Pract 1983;37:19-22.
9. Pettit JE, Hoffbrand AV, Seah PP, Fry L: Splenic atrophy in

- dermatitis herpetiformis. Br Med J 1972;2:438-40.
10. Lockwood CM, Worlledge S, Nicholas A, Cotton C, Peters DK: Reversal of impaired splenic function in patients with nephritis or vasculitis (or both) by plasma exchange. N Engl J Med 1979;300:524-30.
 11. Williams BD, Lockwood CM, Pussell BA, Cotton C: Defective reticuloendothelial system function in rheumatoid arthritis. Lancet 1979;1:1311-4.
 12. Smart RC, Ryan FP, Holdsworth CD, Preston FE: Relationship between splenic size and splenic function. Gut 1979;19:56-9.
 13. McIntyre PA, Wagner HN: Current procedures for scanning of the spleen. Ann Intern Med 1970;73:995-1001.
 14. Spencer RP: Spleen scanning as a diagnostic tool. JAMA 1977; 237:1473-4.
 15. Robinson PJ, Bullen AW, Hall R, Brown RC, Baxter P, Losowsky MS: Splenic size and function in adult coeliac disease. Br J Radiol 1980;53:532-7.
 16. Ryan FP, Jones JV, Wright JK, Holdsworth CD: Impaired immuny in patients with inflammatory bowel disease and hyposplenism: the response to intravenous phi X174. Gut 1981;22:187-9.

17. Coleman CN, McDougall IR, Dailey MO, Ager P, Bush S, Kaplan HS: Functional hyposplenism after splenic irradiation for Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1982;96:44-7.
18. Bajer A, Allen RD: Structure and organization of the living mitotic spindle of *Haemaphysalis endospermum*. *Science* 1966;151:572-4.
19. Holroyde CP, Oski FA, Garner FH: The "pocked" erythrocyte. Red cell surface alterations in reticuloendothelial immaturity of the neonate. *N Engl J Med* 1969;281:516-20.
20. Casper JT, Koethe S, Rodey GE, Thatcher LG: A new method for studying splenic reticuloendothelial dysfunction in sickle cell disease patients and its clinical application: a brief report. *Blood* 1976;47:183-8.
21. Pearson HA, Johnston D, Smith KA, Touloukian RJ: The born-again spleen. Return of splenic function after splenectomy for trauma. *N Engl J Med* 1978;298:1389-92.
22. Wardrop CA, Lee FD, Dyet JF, Dagg JH, Singh H, Moffat A: Immunological abnormalities in splenic atrophy. *Lancet* 1975;2:4-7.
23. Bullen AW, Hall R, Gowland G, Rajah S, Losowsky MS: Hyposplenism, adult coeliac disease, and autoimmunity. *Gut* 1980;21:28-33.

24. Corazza GR, Frisoni M, Vaira D, Gasbarrini G: Effect of -
gluten free diet on splenic hypofunction of adult coeliac
disease. Gut 1983;24:228-30.
25. O'Grady JG, Stevens FM, Harding B, o'Gorman TA, McNicholl
B, McCarthy CF: Hyposplenism and gluten sensitive entero-
pathy. Natural history, incidence, and relationship to diet
and small bowel morphology. Gastroenterology 1984;87:1326-
31.
26. O'Grady JG, Stevens FM, McCarthy CF: Celiac disease: does hy--
posplenism predispose to the development of malignant di-
sease ?. Am J Gastroenterol 1985;80:27-9.
27. Matuchansky C, Colin R, Hemet J, Touchard G, Babin P, Eu-
gene C, Bergue A, Zeitoun P, Barboteau MA: Cavitation of
mesenteric lymph nodes, splenic atrophy, and a flat small
intestinal mucosa. Report of six cases. Gastroenterology --
1984;87:606-14.
28. Pearson HA, Spencer RP, Cornelius EA: Functional asplenia
in sickle cell anemia. N Engl J Med 1969;281:923-6.
29. Pearson HA, McIntosh S, Ritchey AK, Lobel JS, Rooks Y, ---
Johnston D: Developmental aspects of splenic function in
sickle cell disease. Blood 1979;53:358-65.

30. Gilman PA, Abel AS: Acute splenic sequestration in hemoglobin sickle 0-Arab disease. Johns Hopkins Med J 1980;-- 146:285-8.
31. Ryan FP, Preston FE, Smart RC, Holdsworth CD: Hyposplenism in ulcerative colitis. Lancet 1974;2:318-20.
32. Ardeman S, Bevan G: Hyposplenism and ulcerative colitis (letter). Lancet 1974;2:588.
33. Goodyear MD, Forster DC: Hyposplenism in ulcerative colitis (letter). Lancet 1974;2:658.
34. Ryan FP, Smart RC, Holdsworth CD, Preston FE: Hyposplenism in inflammatory bowel disease. Gut 1978;19:50-5.
35. Palmer KR, Barber DC, Sherriff SB, Holdsworth CD: Reticuloendothelial function in coeliac disease and ulcerative colitis. Gut 1983;24:384-8.
36. Dillon AM, Stein HB, English RA: Splenic atrophy in systemic lupus erythematosus. Ann Intern Med 1982;96:40-3.
37. Lovy MR: Hyposplenism in systemic lupus erythematosus (letter). J. Rheumatol 1980;7:760-1.
38. Boyko WJ, Pratt R, Wass H: Functional hyposplenism, a ---

- diagnostic clue in amyloidosis. Report of six cases. Am J Clin Pathol 1982;77:745-8.
39. Stone MJ: Functional hyposplenism and amyloidosis (letter). Am J Clin Pathol 1982;78:570.
40. Jacobson IM, Isselbacher KJ: Amyloidosis and hyposplenism with leukocytosis and thrombocytosis (letter). Ann Intern Med 1983;99:573.
41. Ferguson A: Hazards of hyposplenism (editorial). Br Med J 1982;285:1375-6.
42. Whitaker AN: Infection and the spleen: association between hyposplenism, pneumococcal sepsis and disseminated intravascular coagulation. Med J Aust 1969;1:1213-9.
43. Gopal V, Bisno AL: Fulminant pneumococcal infection in "normal" asplenic hosts. Arch Intern Med 1977;137:1526-30.
44. Brownlie BE, Hamer JW, Cook HB, Hamwood SM: Thyrotoxicosis associated with splenic atrophy (letter). Lancet 1975;2:1046-7.
45. Johnson SA, Bateman CJ, Beard ME, Withehouse JM, Waters AH: Long term haematological complications of Thorotrast. Q J Med 1977;46:259-71.

46. Boughton BJ, Simpson A, Chandler S: Functional hyposplenism during pneumococcal septicaemia (letter). Lancet 1983; 1:121-2.
47. Steinberg MH, Gatling RR, Tavassoli M: Evidence of hyposplenism in the presence of splenomegaly. Scand J Haematol 1983;31:437-9.
48. Kenny MW, George AJ, Stuart J: Platelet hyperactivity in sickle cell disease; a consequence of hyposplenism. J Clin Pathol 1980;33:622-5.
49. Wilkinson LS, Tang A, Gjedsted A: Marked lymphocytosis suggesting chronic lymphocytic leukemia in three patients -- with hyposplenism. Am J Med 1983;75:1053-6.
50. Van Wyck DB, Witte MH, Witte CL, Strunk RC: Humoral immunity in experimental hyposplenism. Surgery 1978;84:134-9.
51. Goldstein DA, Craig JP, Sutton AL: Fatal cholera-like diarrhea with Waterhouse-Friderichsen syndrome, sickle cell trait, and hyposplenism, NY State J Med 1977;77:1936-40.
52. Lifshitz GA: ¿ Esplenectomizar o no esplenectomizar ?. Rev Med IMSS 1981;19:371-5.

53. Torres J, Bisno AL: Hyposplenism and pneumococemia. Visualization of *Diplococcus pneumoniae* in the peripheral blood smear. *Am J Med* 1973;55:851-5.
54. Ammann AJ, Addiego J, Wara DW, Lubin B, Smith WB, Mentzer WC: Polyvalent pneumococcal polysaccharide immunization of patients with sickle cell anemia and patients with splenectomy. *N Engl J Med* 1977;297:897-900.
55. Palmer KR, Duerden BI, Holdsworth CD: Bacteriological and endotoxin studies in cases of ulcerative colitis submitted to surgery. *Gut* 1980;21:851-4.
56. Bisno AL: Hyposplenism and overwhelming pneumococcal infection: a reappraisal. *Am J Med Sci* 1971;262:101-7.