



11237
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

15

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

*Esferocitosis Hereditaria. Análisis Retrospectivo en el
Hospital Infantil del Estado de Sonora
1979 - 1999*

TESIS

Que presenta para obtener el grado de especialidad en
Pediatria Médica

Presenta:

Dra. Concepción Arroyo Gómez.

Hermosillo, Sonora, Febrero del 2001.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

***Esferocitosis Hereditaria. Análisis Retrospectivo en el
Hospital Infantil del Estado de Sonora
1979 - 1999***

TESIS

**Que presenta para obtener el grado de especialidad en
Pediatría Médica**

Presenta:

Dra. Concepción Arroyo Gómez.

290708


Dr. Ramiro García Álvarez
Profesor Titular y Director de
Enseñanza, Capacitación e Investigación




Dr. Norberto Sotelo Cruz
Director General del Hospital
del Estado de Sonora.


Dr. Roberto Covarrubias Espinoza
ASESOR

Hermosillo, Sonora, Febrero del 2000.

Agradecimientos

A Dios, por prestarme vida y salud para disfrutar todas las cosas bellas que me ha dado.

A mis Padres, sobre todo y apoyo que me han brindado siempre sin esperar nada a cambio..

A mis Hermanos, por el cariño y la amistad que me han dado desde que éramos niños.

A Cesar, quién ha estado conmigo en los momentos bueno, malos y brindándome su amor.

A Yocelyn, quién es mi tesoro más preciado y el motorcito que me impulsa a ser mejor cada día, mi motivo principal de la vida.

A Todos los Niños del mundo, en especial de éste hospital, que me ayudaron en mi preparación para Pediatra.

RESUMEN

Introducción: La esferocitosis hereditaria es una anemia hemolítica causada por un defecto en el esqueleto de la membrana del eritrocito; es la causa más común de anemia hemolítica y la forma hereditaria que se ha identificado con más frecuencia. El diagnóstico se puede realizar a cualquier edad. Las características cardinales son anemia, ictericia y esplenomegalia. El tratamiento de elección es la esplenectomía.

Objetivo: Conocer las características epidemiológicas, la morbimortalidad, así como, pruebas diagnósticas de la esferocitosis hereditaria en el Hospital Infantil del Estado de Sonora, durante el período de 1979 a 1999.

Material y Métodos: De los pacientes egresados del servicio de Medicina Interna, en el período comprendido de 1979 a 1999; se buscaron los que tuvieron diagnóstico de anemia hemolítica; a los cuales se les revisó el expediente clínico, con la finalidad de encontrar la variedad clínica de esferocitosis hereditaria. Se excluyeron los pacientes que no cumplieron los criterios de inclusión. Para el análisis de datos se utilizó los percentiles y promedios.

Resultados: Se encontraron 25 pacientes con diagnóstico de anemia hemolítica, de los cuales 12 presentaron esferocitosis hereditaria (46%), de los cuales 7 fueron mujeres y 5 hombres (1.4:1). Encontrándose 6 casos de niños mayores de 10 años (50%). En el cuadro clínico predominó ataque al estado general y la palidez. En 5 casos se presentó la esplenomegalia. La mayoría de los pacientes reportaron una hemoglobina de entre 7 y 10gr/dl (58.3%). Los reticulocitosis se reportaron con más del 10% en 5 pacientes (41.6%). La fragilidad osmótica solo se realizó en 5 pacientes (41.6%). La bilirrubinemia predominó en 7 pacientes (58.3%). La esplenectomía se realizó en 5 pacientes (41.6%) no presentando hasta el momento alguna recaída.

INDICE

Página

INTRODUCCION	1
OBJETIVOS	26
MATERIAL Y METODOS	27
RESULTADOS	29
DISCUSION	51
CONCLUSIONES	53
BIBLIOGRAFIA	54

INTRODUCCION

La hemólisis se define como la destrucción prematura de los hematíes. Si la velocidad de destrucción excede la capacidad de la médula ósea para producir hematíes, se produce anemia, la supervivencia normal de los hematíes es de 110-120 días y diariamente son eliminados aproximadamente el 1% de ellos, siendo sustituidos por la médula ósea para mantener el recuento de hematíes. Durante los episodios de hemólisis disminuye la supervivencia de los hematíes, y el incremento en la actividad de la médula ósea origina un aumento en el porcentaje y número de reticulocitos. Se debe sospechar hemólisis como causa de anemia cuando se observa un aumento en el recuento de reticulocitos en ausencia de hemorragia o de administración de tratamiento hematínico. La médula ósea puede incrementar su producción dos o tres veces de forma aguda, con un máximo de 6 a 8 veces en los casos en que la hemólisis es de larga evolución. El índice reticulocitario permite cuantificar la magnitud de la producción medular en respuesta a la hemólisis y se calcula de la siguiente fórmula:

Hematócrito observado
Hematócrito normal

X **1** **% reticulocitos**
u

en donde u es un factor de maduración relacionado con la gravedad de la anemia. En ausencia de hemólisis el índice reticulocitario es de 1.0 lo que representa la actividad medular normal.

A medida que se agrava la anemia, la eritropoyetina estimula con mayor intensidad la eritropoyesis y se liberan más precozmente los reticulocitos de la médula ósea; en sangre periférica, los reticulocitos permanecen en esta forma por más de un día. En términos de cuantificación de la respuesta medular, no es apropiado contar los reticulocitos que se produjeron ayer en el cálculo del índice reticulocitario que efectuamos hoy. El factor de maduración u permite esta corrección. En una anemia hemolítica crónica, la respuesta habitual de la médula ósea se refleja en un índice reticulocitario de 3-4, con un máximo de 6-8 que representa la capacidad límite de producción medular.

La hiperplasia eritroide secundaria a la anemia hemolítica en los niños, especialmente en los que padecen talasemia, puede ser tan intensa que los espacios medulares se pueden expandir a expensas del hueso cortical. Estas alteraciones pueden ser evidentes en la exploración física y en el estudio

radiológico del cráneo y huesos largos. Los pacientes también pueden presentar propensión a las fracturas de los huesos largos.

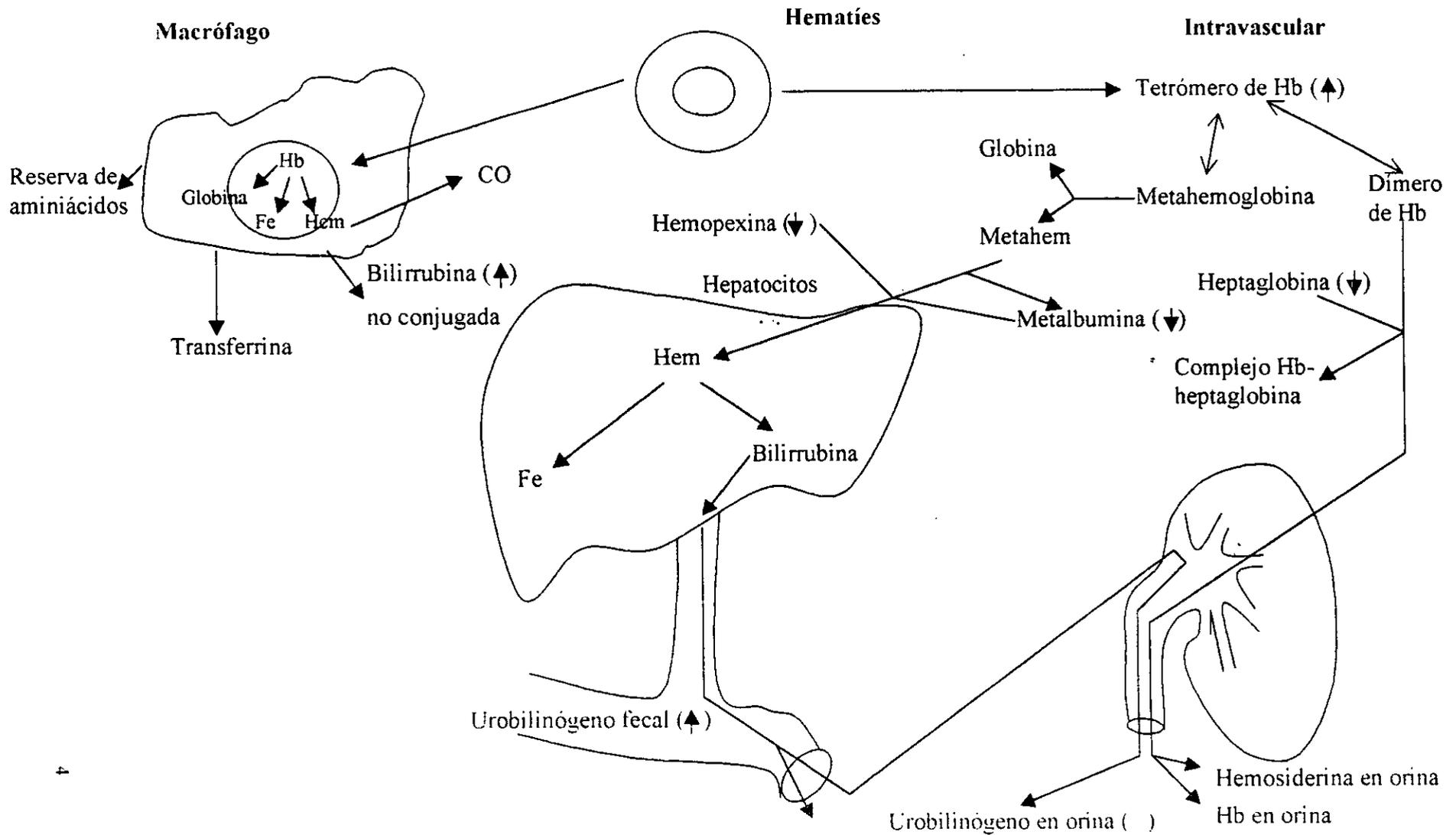
La valoración directa de la gravedad de la hemólisis requiere la medición de la supervivencia de los hematíes mediante la utilización de hematíes marcados con radioisótopo ^{51}Cr . El período de semidesintegración normal del ^{51}Cr es de 25-35 días, este valor es menor del esperado de 50-60 días debido a que los hematíes marcados pierden aproximadamente un 1% del ^{51}Cr al día.

Existen otras alteraciones plasmáticas urinarias y fecales que reflejan la presencia de hemólisis. La degradación de la hemoglobina da lugar a la excreción biliar de pigmentos hemo y al aumento del urobilinógeno fecal. La hemólisis también se puede acompañar de la elevación en el nivel sérico de bilirrubina no conjugada.

Se pueden formar cálculos biliares de bilirrubinato cálcico en niños de hasta 4 años de edad. En el plasma existen 3 proteínas fijadoras de grupo hemo que se alteran durante la hemólisis (fig. 1). La hemoglobina se une a la haptoglobina y a la hemopexina, de manera que ambas quedan reducida. Los grupos hemo oxidados se unen a la albúmina para formar mehemoalbúmina, cuyo nivel sérico aumenta. Cuando se supera la capacidad de fijación de estas moléculas, aparecer hemoglobina libre en plasma es una prueba de primera mano de hemólisis

Esferocitosis hereditaria

Fig. No. 1.- Destrucción de los hematíes y catabolismo de la hemoglobina (Hb) según la descripción de Hillman y Finch



intravascular. En los casos en que se supera la capacidad tubular reabsortida del riñón para la hemoglobina, también se observa hemoglobina libre de orina. Incluso en ausencia de hemoglobinuria, puede haber pérdida de hierro por la hemoglobina reabsortida ya que la descamación de las células epiteliales renales que contienen hemoglobina, se rompe un puente alfa-meteno en el tetrapirrol cíclico de la parte hemo con liberación de monóxido de carbono (CO). La cuantificación de CO en la sangre o en el aire espirado proporciona una medida dinámica de la intensidad de la hemólisis. En diversos laboratorios de investigación se estudia el nivel de CO al final de la espiración, pero en los laboratorios clínicos no se usa este parámetro para cuantificar la hemólisis.

Durante la hemólisis, el hematocrito depende de la gravedad de la propia hemólisis y del incremento de la producción de hematíes por parte de la médula ósea. La disminución del ciclo vital de los hematíes y la mayor producción de los mismos determinan una mayor susceptibilidad para la crisis "aplásicas" ó "hipoplásicas", caracterizadas por insuficiencia medular eritroide y reticulocitopenia acompañada por una rápida disminución de la hemoglobina y el hematocrito. La causa más frecuente de la crisis aplásica es la infección por parvovirus, que tiene tropismo por los eritrocitos en los cultivos de tejido medular in vitro. La crisis aplásica puede dar lugar a un rápido descenso del

hematocrito, que puede ser mortal y que puede durar de 10 a 14 días. Esta insuficiencia medular eritroide transitoria casi no produce efectos en las personas en las que los eritrocitos presentan un ciclo vital de duración normal, pero causa efectos proporcionalmente mayores a medida que la hemólisis disminuye este parámetro eritrocitario. No es frecuente una segunda infección por parvovirus, pero otras infecciones pueden comprometer la producción eritroide medular causando grados diversos de hipoplasia o crisis hipoplásicas. Las anemias hemolíticas se pueden clasificar en:

- 1) Celulares, que se deben a la presencia de alteraciones intrínsecas en la membrana, en las enzimas o en la hemoglobina.
- 2) Extracelulares, cuya causa se debe a anticuerpos, factores mecánicos o factores plásmaticos. La mayor parte de los defectos celulares son hereditarios (la hemoglobinuria paroxística nocturna es adquirida) mientras que la mayor parte de los extracelulares son adquiridos (la betalipoproteinemia con acantosis hereditaria). En el cuadro 1 se muestra la clasificación de las anemias hemolíticas hereditarias.

Cuadro 1

CLASIFICACIÓN PATOGENICA DE LAS ANEMIA HEMOLITICA

I. Por defecto de la membrana.

1. Microesferocitosis hereditaria
2. Estomatocis hereditaria
3. Eliptocitosis
4. Incremento de la fosfatidilcolina de la membrana

II. Anormalidades en la síntesis de Hemoglobina

1. Hemoglobinopatías S
2. Hemoglobinopatías C
3. Hemoglobinopatías D
4. Talasemias alfa y beta
5. Hemoglobinopatía E
6. Hemoglobinopatías inestables

III. Anormalidades de las enzimas eritocitarias

1. Anomalía de las enzimas de la vía de la hexosa-monofosfato y de la deshidrogenasa de la glucosa-6-fosfato y de la deshidrogenasa del 6-fisfogluconato.
2. Anomalía de las enzimas de la vía anaeróbica: piruvato cinasa, fosfoenolpiruvato-cinasa, triosafosfato-isomerasa y aldolasa
3. Anomalía de las enzimas de la síntesis de la glutación: deficiencia de la glutación sintetasa y de la glutilcisteína sintetasa.
4. Otras enzimopatías: deficiencia de la pirimidina-5-nucleotidasa y de la adenil-cinasa. Incremento de la adenosina deaminasa.

ANTECEDENTES

Galen: en el 150 DC describió a un paciente que desarrolló ictericia después de la mordida de un viperino.

Wanlar y Masius: fueron los primeros en reportar a un paciente con anemia hemolítica.

Wilson y Stanley: En 1890-1893, reportaron a 6 personas con una enfermedad crónica caracterizada por esplenomegalia, ictericia, predisposición a cálculos y anemia progresiva resultando en la muerte.

Minkowski y Chayffard: Describieron las formas congénitas de la anemia hemolítica. Llamó la atención el aumento de la fragilidad osmótica de los eritrocitos.

Chauffard y Traisier: Demostraron la autohemólisis

Hadden, Castla y Daland: desviaron la atención ala posibilidad de que una anormalidad en la estructura del eritrocito era el defecto de la esferocitosis hereditaria.

DEFINICION

Esta anemia hemolítica es causada por un defecto en el esqueleto de la membrana del eritrocito que afecta generalmente al componente de espectrina. El hallazgo característico es un incremento en el número de esferocitos en la sangre periférica.

EPIDEMIOLOGIA

La esferocitosis hereditaria es la causa mas común de anemia hemolítica en gente del norte de Europa, con una incidencia de 1 en 5 000 aunque es posible que sea 4 ó 5 veces más frecuente. En Estados Unidos se reportan 220 casos por millón. Es la forma hereditaria que se ha identificado con más frecuencia en el Hospital Infantil de México “Dr. Federico Gómez”. Esta bien establecido su transmisión como carácter somático dominante, pero se identifico una forma que se transmite como carácter recesivo que es generalmente más grave pero menos frecuente. Reportes de estudios de ramas familiares en sujetos con esferocitosis hereditaria, mencionan que se extiende a través de 3 ó 4 generaciones, por lo que se considera como una enfermedad transmisible, implicando que un pariente por cada paciente está afectado y su incidencia es de alrededor del 5%. Afecta por igual a ambos sexos, así como a todas las edades.

FISIOPATOLOGIA Y PATOGESIS

El defecto de la membrana del eritrocito no es uniforme y puede afectar un ó más de los componentes químicos de la membrana. En la forma clásica autosómica dominante, el defecto puede estar en cada una de las beta espectrina, ankyrina o proteína 4-2

Porque aún no todos los componentes de la membrana han sido identificados en la esferocitosis hereditaria estos es una dificultad para definir el mecanismo involucrado en la esferocitosis.

La anormalidad bioquímica más común de la esferocitosis hereditaria es la combinación de deficiencia de ankyrina y espectrina, 2 de las principales proteínas del esqueleto de la membrana del eritrocito.

Generalmente, la deficiencia de espectrina es un resultado de un defecto primario de la ankyrina; cuando la ankyrina es deficiente la espectrina en exceso es degradada. En un pequeño número de casos la deficiencia de la proteína 3 ó una reducción aislada de espectrina ha sido reportados; mientras la deficiencia de la proteína 4.2 raramente ha sido reportada.

La bicapa lipídica que constituye esta membrana está sostenida por el esqueleto del eritrocito; una proteína entrelazada en la cara interna laminada de la

membrana del eritrocito, que es responsable particularmente de la forma y deformabilidad del eritrocito. La espectrina es el principal constituyente, comprende dos subunidades la alfa y la beta, que se entrelazan en una dirección antiparalela para formar heterodímeros. Por ligamento en la región de la cabeza del heterodímero de la espectrina se ensamblan en tetrámeros, los cuales se interconectan dentro de una red bidimensional por enlace a los oligómeros de la actina en sus partes distales. Esta malla de estructura hexagonal, la cual asegura el soporte excesivo de la membrana, está adherida a la bicapa lipídica principalmente vía ankyrina la cual se une por una mano a la espectrina y por la otra la unión transportador transmembranal de la banda 3.

En la esferocitosis, el eritrocito posee un sistema de energía dependiente del transporte activo de cationes que requiere un abastecimiento continuo de glucosa. La incubación de células normales en ausencia de glucosa conduce eventualmente a la disminución del ATP y pérdida de los mecanismos por lo cual la impermeabilidad de la membrana a los cationes se mantiene. Esta necesidad de glucosa hace que los corpúsculos rojos sea vulnerable al secuestro.

En las células esferocíticas la glucólisis no es defectuosa como había sido asumido. Sin embargo, por dos razones los esferocitos son especialmente vulnerables a los efectos del secuestro; por esta razón hay un incremento de el

flujo del sodio y una disminución en los lípidos de la membrana. El mejoramiento en el flujo del sodio estimula un sistema ATP asa usualmente latente. Como consecuencia, esto mejora la caída del ATP y proviene energía para el bombeo de sodio fuera de la célula, liberando ADP y fosfato inorgánico, y estimula la glucólisis. Por la glucólisis acelerada, los cambios asociados con la incubación estéril de células rojas normales son exagerados en la esferocitosis hereditaria.

En resumen se ha identificado en el esferocito: **a)** deficiencia de una palabra de la membrana, la espectrina; **b)** disminución en el colesterol y los fosfolípidos de la membrana (lo que podría ser derterminado por la deficiencia de la espectrina); **c)** alteración del paso del Na y K a través de la membrana, con disminución en el contenido de k; **d)** disminución de la relación superficie sobre volumen y deformación esferoide del esferocito; **e)** Remoción de los microesferocitos por alteración en su deformabilidad e incapacidad para pasar de los cordones esplénicos a los senos

MANIFESTACIONES CLINICAS

Los pacientes pueden ser diagnosticados tempranamente en el período neonatal, infancia, adolescencia ó adulto joven con o sin síntomas.

Los síntomas son las características de una anemia hemolítica crónica congénita., pero pueden variar de gran manera.; tanto por el tiempo de evolución como por la severidad del cuadro son mayormente diagnosticados en la infancia o adolescencia.

Las características cardinales son la anemia, ictericia y esplenomegalia. Algunos pueden presentar los tres, pero otros pueden ser asintomático o ser detectados en chequeos familiares.

La anemia es la presentación más frecuente de los casos, la cual se presenta en un 50% de los casos ; la ictericia y la esplenomegalia pueden presentarse en el momento del diagnóstico de un 10% a un 15% de los casos. Clínicamente se manifiesta como palidez de tegumentos y mucosas de instalación lenta o en los casos de crisis hemolíticas de instalación súbita; con manifestaciones de hipoxia tisular y de ajuste de los aparatos cardiovascular y respiratorio, la cual se proporcional en intensidad a la reducción de la hemoglobina circulante; astenia adinamia, hiporexia, fatigabilidad y apatía. La ictericia usualmente no es tan

intensa y puede incrementarse en los casos de fatiga, frío, emociones o embarazo y dependiente de incremento de la anemia.

El dolor abdominal, vómito y fiebre pueden estar asociados.

El algunas ocasiones la presentación de primera vez en la vida adulta puede ser súbita, desarrollando la enfermedad aguda, la crisis hemolítica.

Algunas episodios han sido atribuidos a la aceleración súbita de destrucción de eritrocitos.

Los síntomas de enfermedad del tracto biliar pueden presentarse en algunas ocasiones. La colelitiasis ha sido reportada en varios pacientes, incluso en niños de 3 años de edad.

Durante el curso de la enfermedad cerca del 50% de los pacientes desarrollan esplenomegalia en el primer año de vida. Pero en la adolescencia más del 95 de los pacientes pueden desarrollar esplenomegalia. La esplenomegalia está siempre presente cuando la enfermedad está activa; más no se ha observado que el tamaño tenga que ver con la severidad de la enfermedad.

El hígado puede ser palpable o no, por lo regular 1 a 3cm por debajo del reborde costal. El hallazgo de una esplenomeglia importante nos debe hacer sospechar de una complicación o error en el diagnóstico.

También se ha asociado algunas anormalidades en el esqueleto, principalmente el turricefalo que puede ser detectados por estudios de Rayos X.

MANIFESTACIONES POR LABORATORIO

Los niveles de hemoglobina entre 9 y 12 gr/dl son mas comunes pero la anemia puede no presentarse o en otros casos ser muy severa. Una disminución rápida de 3 ó 4 gr/dl puede ocurrir durante una crisis hemolítica, aún en ausencia de anemia; pueden observarse valores de hemoglobina menores de 6gr/dl y así mantenerse por un largo tiempo. La anemia es mucho mas severa en etapa tempranas de la infancia que en las etapas tardías de la vida.

Los reticulocitos están incrementados en número, valores comunes son entre 5 y el 20%; pero puede ser tan alto de hasta 50% incluso 90% o tan bajo como el 2%. La concentración media de hemoglobina está incrementada (mayor de 36) en el 50% de los casos, de los pacientes con esferocitosis hereditaria, pero el volumen corpuscular medio puede ser tan bajo como 62 ó tan alto como 87 FL pero, por lo regular siempre están normales.

En el Frotis de sangre periférica, se pueden observar los clásicos esferocitos en más del 80% de los casos y ocasionalmente nucleados. Estos normoblastos o micronormoblastos es lo que dá el aspecto de la plicromatofilia, la poiquilocitosis es ocasional pero muy marcada. (El diámetro de los eritrocitos

está disminuido (microesferocitos), puede ser tan pequeño como de 4 micras si su característico centro pálido, teniendo un diámetro promedio de 4 a 7.6 micras de diámetro.

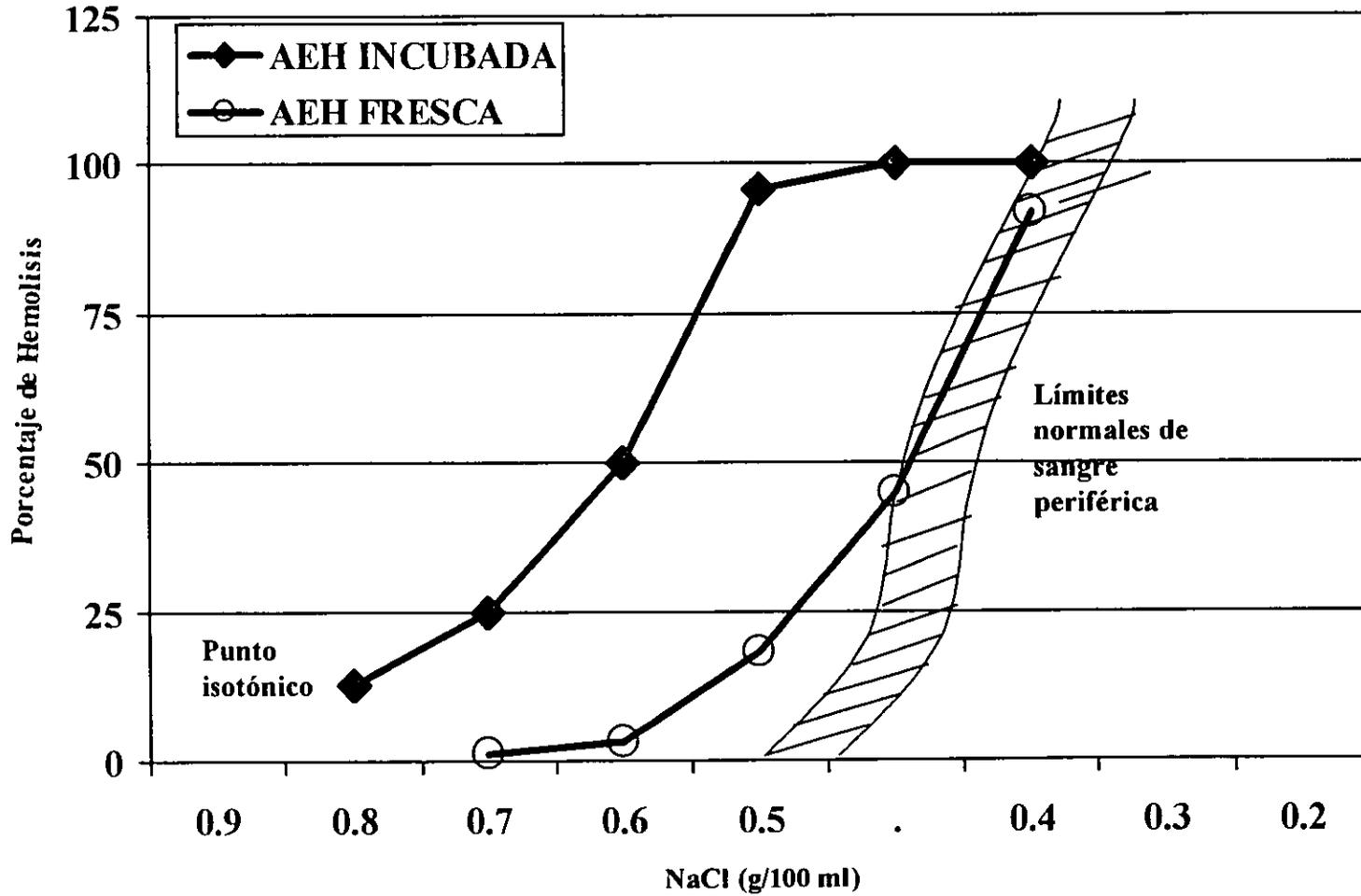
La hiperbilirrubinemia ocurre en sólo el 50% de los casos.

La variación en el tamaño de los corpúsculos rojos y la presencia de macrocitos ha conducido a una confusión de esferocitosis hereditaria con una anemia perniciosa.

El estudio definitivo para el diagnóstico es la prueba de la fragilidad osmótica, la cual se encuentra incrementada en la Esferocitosis hereditaria. Los esferocitos son más sensibles a la hemólisis osmótica que los eritrocitos normales. Este es el fundamento de la prueba de la fragilidad osmótica; en que los eritrocitos son suspendidos en una serie de soluciones salinas de concentración decreciente. (Fig.2) Los eritrocitos normales se hinchan y sufren lisis relativamente repentina entre 0.35 y 0.5% de NaCl (la solución isotónica consta de 0.9 de NaCl). Los eritrocitos de la anemia hemolítica Esferocítica muestran aumento moderado de la fragilidad osmótica; además de una pequeña población de eritrocitos muy frágiles comienzan a sufrir hemólisis a una concentración de 0.7% de NaCl. Estos eritrocitos hipersensibles son esferocitos que ha sufrido lesión metabólica grave dentro del medio inhóspito del bazo.

Anemia hemolítica esferocítica

Curvas de fragilidad osmótica en sangre



Los leucocitos normales ó ligeramente incrementados, pero en las crisis aplásiticas pueden disminuir y posterior a ella se encuentra una marcada leucocitosis. Durante el estadio crónico de la anemia, el número de linfocitos, células plasmáticas y basófilos puede estar incrementados. Las plaquetas están usualmente dentro de lo normal, aunque pueden estar incrementadas o más raramente disminuidas.

La orina puede o no contener cantidades incrementadas del urobilinógeno, pero las sales biliares y pigmentos biliares están ausentes. La hemoglobinuria es muy rara. Las heces contiene cantidades excesivas de urobilinógeno, 5 ó 20 veces más de lo normal.

En la médula ósea, la hiperplasia eritropoyética del tipo de los normoblastos se observa. Los normoblastos comprenden del 25 al 60% de todas las células nucleadas, y se evidencian muchas formas mitóticas.

DIFICULTADES PARA EL DIAGNOSTICO

1) Esferocitosis Hereditaria Neonatal.

La mayoría de los pacientes son asintomático en el período neonatal; usualmente con la aparición de ictericia en las primeras 48 horas, en ocasiones la ictericia aparece tardíamente. La anemia generalmente no es severa y se confunde con la anemia fisiológica; no siendo común la esplenomegalia. Porque la respuesta de la médula ósea a la anemia en el período neonatal no es segura, particularmente en el periodo de la anemia fisiológica, la reticulocitosis no es un signo confiable., La haptoglobulina sérica como indicador de hemólisis no es un signo veraz en el período neonatal. Los eritrocitos fetales son más resistentes a la hemólisis osmótica; por lo tanto, el test de la fragilidad osmótica no se realiza. La incompatibilidad a ABO (la cual es de 40 a 50 veces más frecuente que la esferocitosis hereditaria), puede estar asociada con algunos microesferocitos y dar como positivo el test de la fragilidad osmótica, así como el test de la antoglobulina indirecta. La sepsis bacteriana puede simular un cuadro de

esferocitosis hereditaria. Estudios familiares repetitivos para la fragilidad osmótica pueden ayudar para el diagnóstico.

2) Esferocitosis Hereditaria Leve

Cerca del 20 al 30% de los pacientes quienes tienen esferocitosis hereditaria, han mostrado una enfermedad leve que puede permanecer asintomática o con sintomatología leve y ocasional que se presenta en la adolescencia o edad adulta con la presencia de cálculos biliares. La historia puede revelar períodos transitorios de ictericia con o sin dolor abdominal. La exploración física puede mostrar esplenomegalia leve y los estudios hematológicos revela hemólisis compensada con reticulocitosis mínima y algunos esferocitos. La fragilidad osmótica usualmente nos da el diagnóstico. La hemólisis puede agravarse con el embarazo o el ejercicio, y puede familiar o aparecer esporádicamente en familias con miembros afectados severamente.

3) Esferocitosis Hereditaria Severa.

Más del 5% de los pacientes que tienen enfermedad severa son probablemente de la forma recesiva de la enfermedad. Se presenta usualmente con anemia severa en la infancia y puede ser dependiente de transfusiones. La esplenectomía conduce a la resolución de la anemia y la aparición de esferocitos en el frotis de sangre periférica.

COMPLICACIONES

Aún cuando la anemia hemolítica crónica es la norma en la esferocitosis hereditaria, otra forma de anemia pueden complicar el cuadro. La aplasia de la médula ósea inducida por virus seguida por una infección con parvovirus B19 en algún paciente que tiene alguna enfermedad hematológica está caracterizada por una sobrevida corta de los eritrocitos. El virus infecta a las células eritroides en la médula ósea. El virus responsable de la quinta enfermedad febril exantemática, puede también causar fiebre, vómito y dolor abdominal. El examen físico revela una anemia y una disminución de la ictericia. Un conteo reticulocitario bajo y con comitante pero pequeña disminución en las plaquetas y leucocitos son encontradas en la biometría hemática. La aplasia usualmente es menor de 10 a 14 días. Tiempo durante el cual la hemoglobina puede

La azotemia leve y la hiperuricemia pueden ocurrir simultáneamente. Un involucramiento renal por parvovirus B19, algunas veces conduce a nefropatía, porque el virus también puede afectar al feto y conducir a un aborto, se toman precauciones en mujeres embarazadas, con niños hospitalizados. Los niños

contagiados son infecciosos durante el período de aplasia, pero no cuando aparece el rash.

Para pacientes que tiene un pobre dieta en folatos y que no toman suplementos de ácido fólico o que están embarazadas, el requerimiento incrementado no satisfecho de ácido fólico por la hiperactividad de los precursores del eritrocito pueden conducir a una anemia megaloblástica superpuesta ó raramente pancitopenia por daño en la función medular. La administración de folatos 1 mg/día está recomendado.

Un número de enfermedades virales que son acompañados por hiperreactividad del sistema reticuloendotelial puede estar asociado con hiperhemólisis que está caracterizado por un incremento en la anemia, reticulocitosis e ictericia. Estos episodios usualmente no son severos, y se resuelven espontáneamente.

Los cálculos de pigmento pueden ocurrir en una edad tan temprana de 3 años, aunque el pico de incidencia es en la adolescencia o adulto.

La incidencia reportada de acerca del 5% en pacientes menores de 10 años de edad, 40 al 50% en el grupo de 10 a 20 años, y del 55 al 85% mayores de 40 años. Aproximadamente el 50% de los cálculos no producen síntomas y son detectados por el ultrasonido.

Otras complicaciones reportadas resultan de la anemia crónica y la hiperplasia persistente de la médula ósea. Estos incluyen un retraso del crecimiento y del desarrollo sexual, protuberancias frontal y otras características craneofaciales vistos en las anemias hemolíticas como en la enfermedad de la célula falciformes y talasemia

TRATAMIENTO

Durante los primeros 6 años de vida, si el paciente tiene una anemia compensada, su crecimiento es bueno y puede desarrollar pobremente la mayoría de las actividades, por lo que es prudente iniciar y limitar la intervención con suplemento de ácido fólico. Subsecuentemente, dependiendo de la severidad de la enfermedad, la esplenectomía es la indicada por que la respuesta es del 100%.

1) Beneficios de la Esplecttomía

- Los eritrocitos tiene una nueva vida normal.
- Eliminar como complicación los cálculos biliares
- Elimina riesgo de crisis hemolíticas (aplásticas)

2) Riesgo de Esplenectomía

- Aumenta el riesgo de sepsis por pneumococo, haemophilus influenzae, meningococo, stafilococo, E. coli.

3) **Indicaciones de Esplenectomía**

- Desarrollo de cálculos biliares.

El riesgo de sepsis postesplenectomía está disminuido después de los 5 años de edad y puede ser reducido aún más con la aplicación de la vacuna neumocócica, H. Influenzae y meningocócica, que idealmente se aplican dos semanas previas a la cirugía. El streptococo pneumoniae es el agente etiológico en el 50 al 70% de los casos de sepsis postesplenectomía y el 80% de las cepas están disponibles en las vacunas polivalentes. Otros organismos responsables de la sepsis postesplenectomía incluyen a escherichia coli y stafilococo.

Porque la incidencia de bazo accesorios es del 20 al 30%, se recomienda el examen del bazo e hígado antes de la esplenectomía y en caso de la hemólisis. Posterior a la esplenectomía la mayoría de los médicos interceden por el uso de la administración de penicilina oral profiláctica hasta mínimo los 18 años de edad. Como alternativa de uso se pueden utilizar la eritromicina o amoxicilina.

PRONOSTICO

La respuesta a la esplenectomía en la esferocitosis no complicada es del 100% excepto en presencia de bazos accesorios. Aún cuando los esferocitos persisten en la circulación, tienen una “nueva” vida normal en ausencia del bazo. Los cambios sanguíneos postesplenectomía incluyen incremento en la hemoglobina, disminución del conteo reticulocitario y la aparición de cuerpos de Howell-Jolly y células blanco.

OBJETIVO PARTICULAR

Conocer las características epidemiológicas de la Esferocitosis Hereditaria en el Hospital Infantil del Estado de Sonora durante 1979 – 1999.

OBJETIVOS GENERALES

- Conocer la frecuencia de presentación de las crisis hemolíticas en la Anemia Hemolítica Esferocítica.
- Conocer la relación con antecedentes familiares de Esferocitosis u otras Anemias Hemolíticas Hereditarias.
- Conocer la morbimortalidad de la Anemia Hemolítica Esferocítica en nuestro medio
- Conocer las pruebas diagnósticas que determinan el diagnóstico de Anemia Hemolítica Esferocítica.
- Conocer en cuántos pacientes se realizó esplenectomía como medida terapéutica.

CRITERIOS DE INCLUSION

1. Anemia de grado variable
2. Reticulosis
3. Hiperbilirrubinemia
4. Frótiis de sangre periférica con esferocitosis o microesferocitos, basofilia difusa.

CRITERIOS DE EXCLUSION

1. Sin anemia
2. Sin hiperbilirrubinemia
3. Sin reticulocitosis
4. Sin alteraciones en el frótiis de sangre periférica
5. Pacientes menores de 1 mes o mayores de 18 años.

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

De los pacientes egresados del servicio de Medicina Interna en el período comprendido de 1979 a 1999; se buscaron los que tuvieron diagnóstico de Anemia Hemolítica, los cuales se les revisó su expediente clínico, con la finalidad de encontrar la variedad clínica de esferocitosis. Se excluyeron los pacientes que no cumplieron los criterios de inclusión. Los resultados obtenidos se muestran en tablas de incidencia, percentiles.

ANALISIS DE DATOS

- Percentiles
- Promedios

RESULTADOS

Del total de los pacientes que presentaron anemia hemolítica, que fueron 25 casos, 12 presentaron diagnóstico de esferocitosis hereditaria siendo un porcentaje del 46%, de los 12 pacientes que se incluyeron en esta revisión, 7 fueron mujeres y 5 hombres, dando una, relación femenino/masculino de 1.4:1. La edades oscilaron desde 1 mes hasta 14 años como edades de presentación, predominado en los mayores de 1 años con 6 casos. En uno de los pacientes se encontró como antecedentes un familiar con eliptocitosis. El inicio de la sintomatología se refirió desde una semana hasta 6 años previos al diagnóstico predominando a su ingreso con ataque al estado general (asenia, adinamia), fiebre, coluria, acolia, dolor abdominal e hiporexia. A la exploración física predominó la palidez en 1 casos, la ictericia y esplenomegalia en 5 casos y hepatomegalia en 5 casos.

Laboratorialmente se encontró que la mayoría de los pacientes reprotaron una hemoglobina de entre 7 y 10 gr/dl (7 casos). 2 casos con 5-7 gr/dl y 3 caos con 10-12 gr/dl. El hematocrito se encontró de 15-20% un caso, del 20-25% 5 casos, del 26-30% 5 casos y mauyor de 30% un caso. En 7 pacientes se encontró leucocitosis, 3 pacientes con leucopenia y 2 normal el recuento de leucocitos.

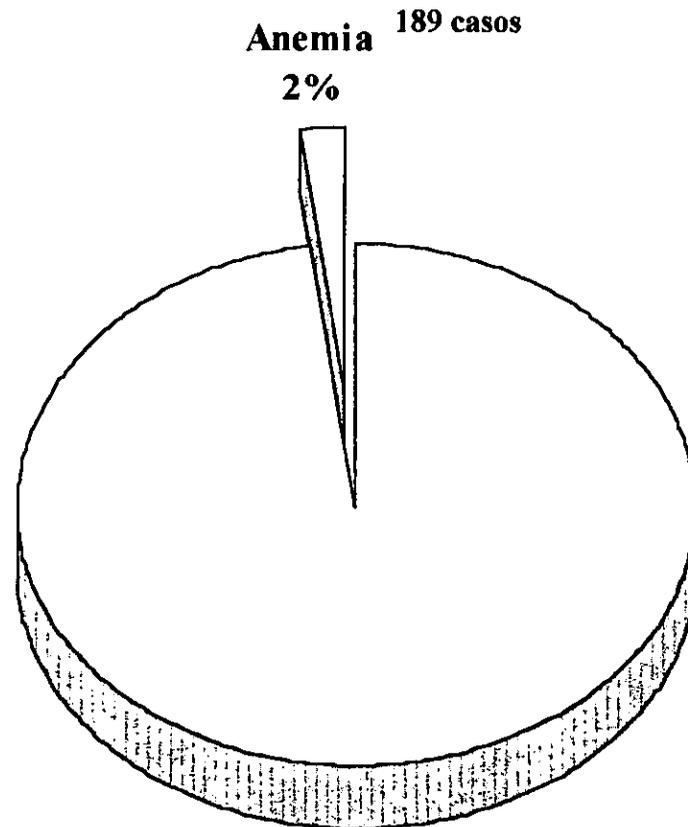
Las plaquetas se reportaron normales en 11 casos y un caso con plaquetopenia.

Los reticulocitos un caso entre 0.5-2.5%, dos casos entre 2.5-5.0% 3 casos entre 7.5-10%, 5 casos con más del 10% y un caso donde no hubo reporte.

El frotis de sangre periférica presentó en todos los casos esferocitosis, seguida de microcitos, anisocitos, basifilia difusa, hipocromía. Poliquilocitosis y eliptocitosis. La fragilidad osmótica no se realizó en todos los pacientes dando positiva en 5 pacientes y no realizada en 7 las bilirrubinemia predominó en 11 pacientes. La esplenectomía se ha realizado hasta el momento en 5 pacientes, no contándose la información para saber si recibieron previamente su vacuna antireumocócica,

Esferocitosis hereditaria

Incidencia en el Servicio de Medicina Interna

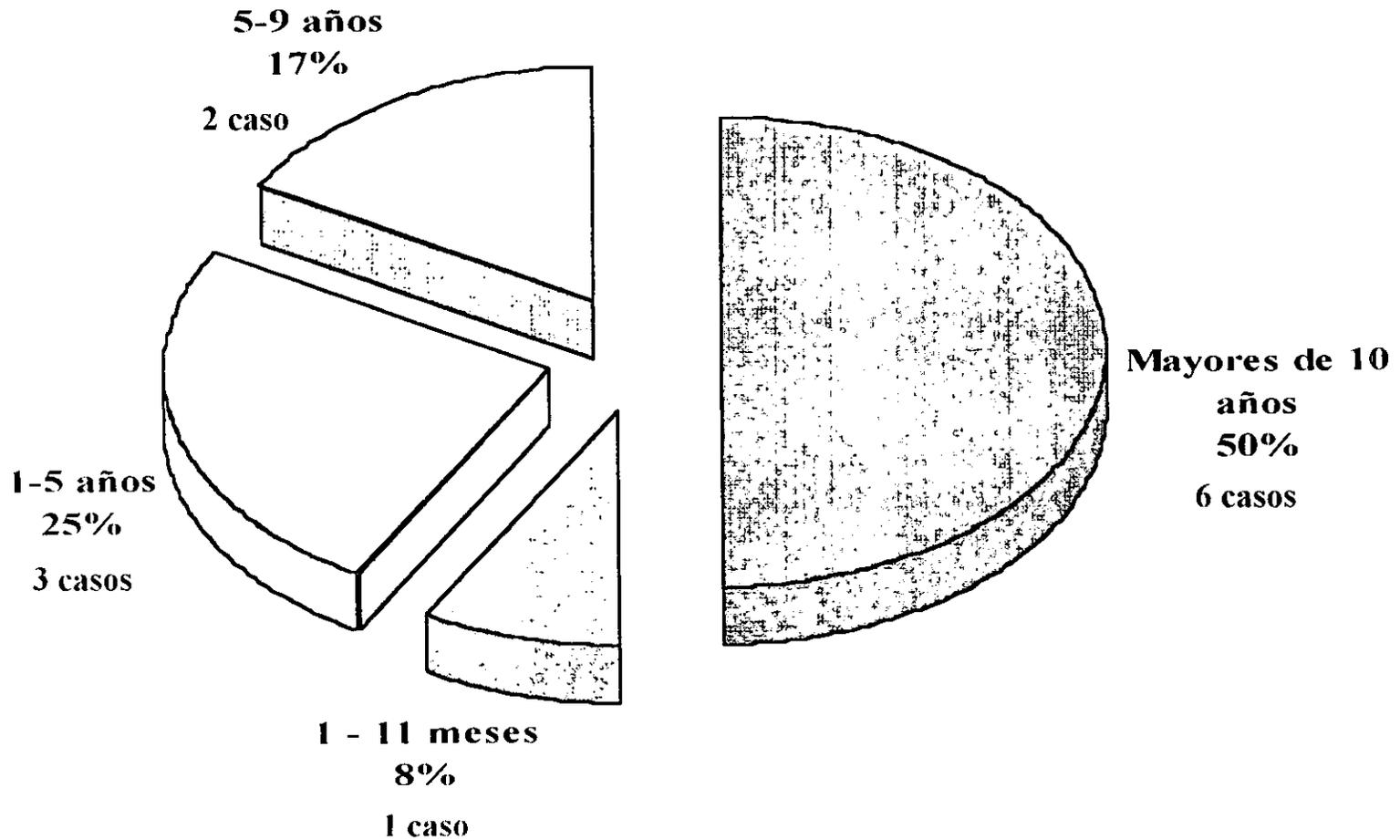


**Egresos
Medicina
Interna 9216 casos
98%**

Fuente: Archivo Clínico y Bioestadística H.I.E.S.

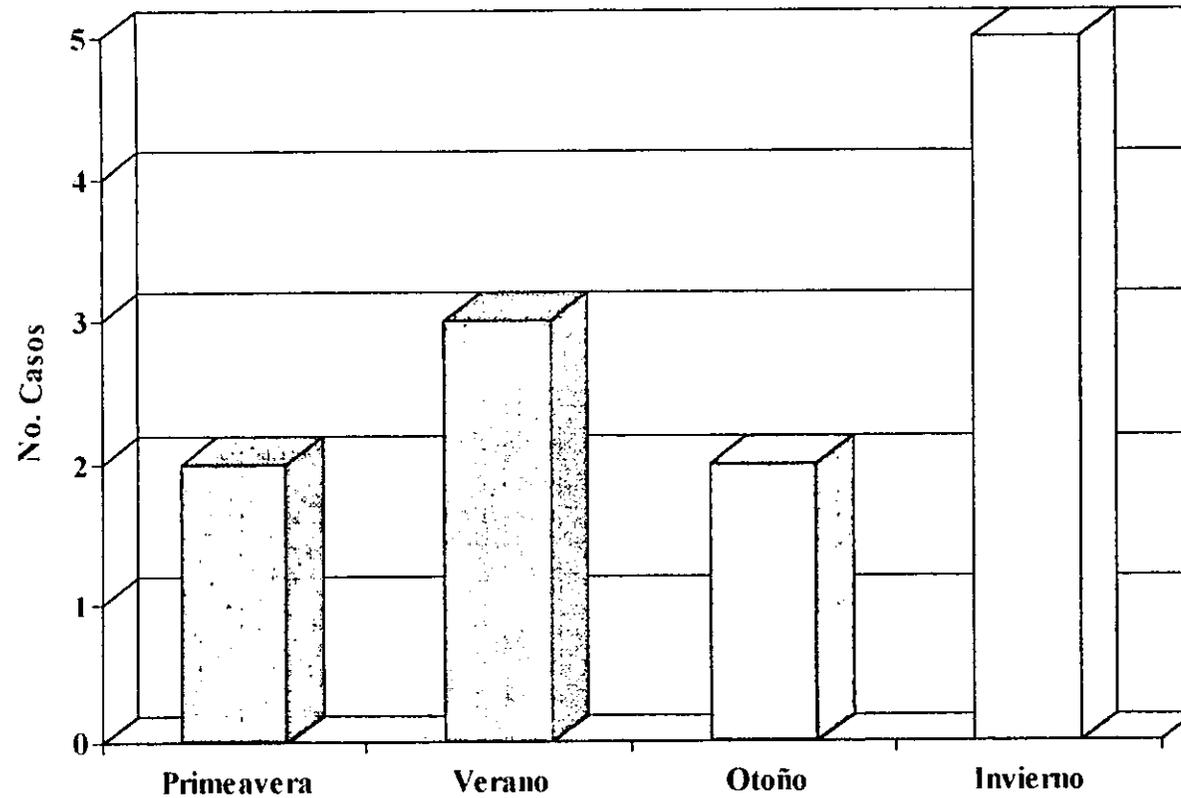
Esferocitosis hereditaria

Incidencia por grupos de edad



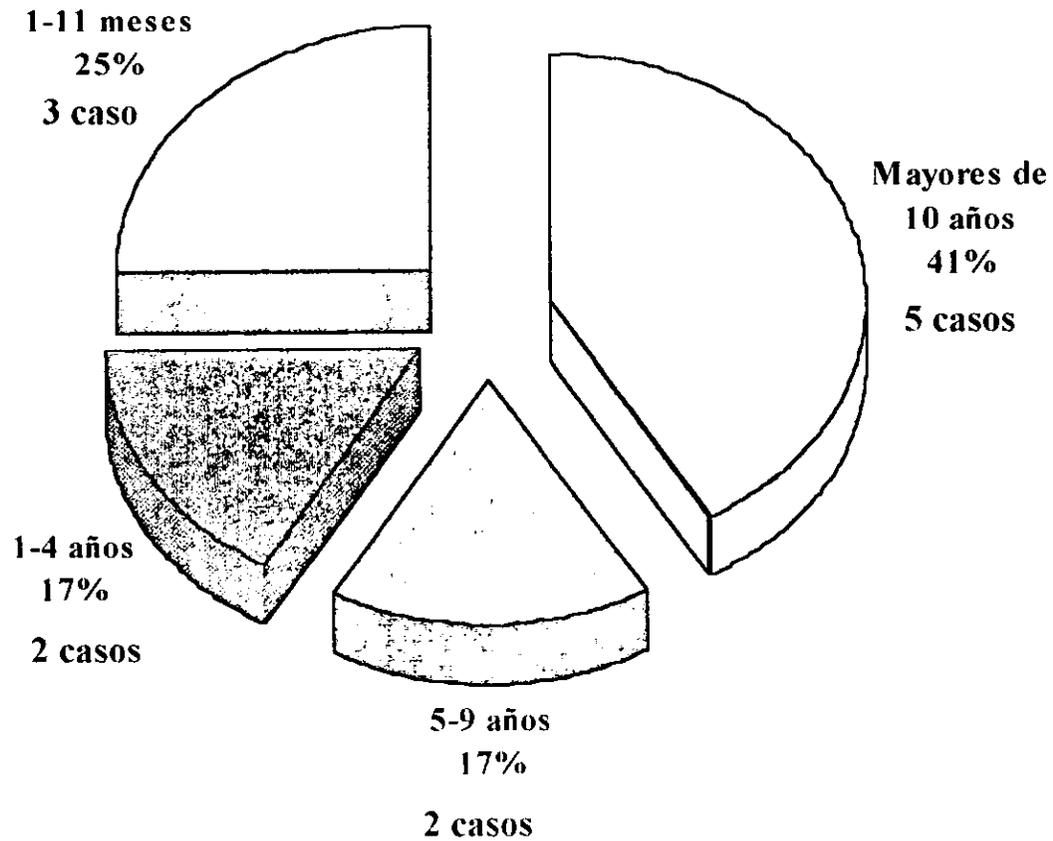
Esferocitosis hereditaria

Estación del año de presentación



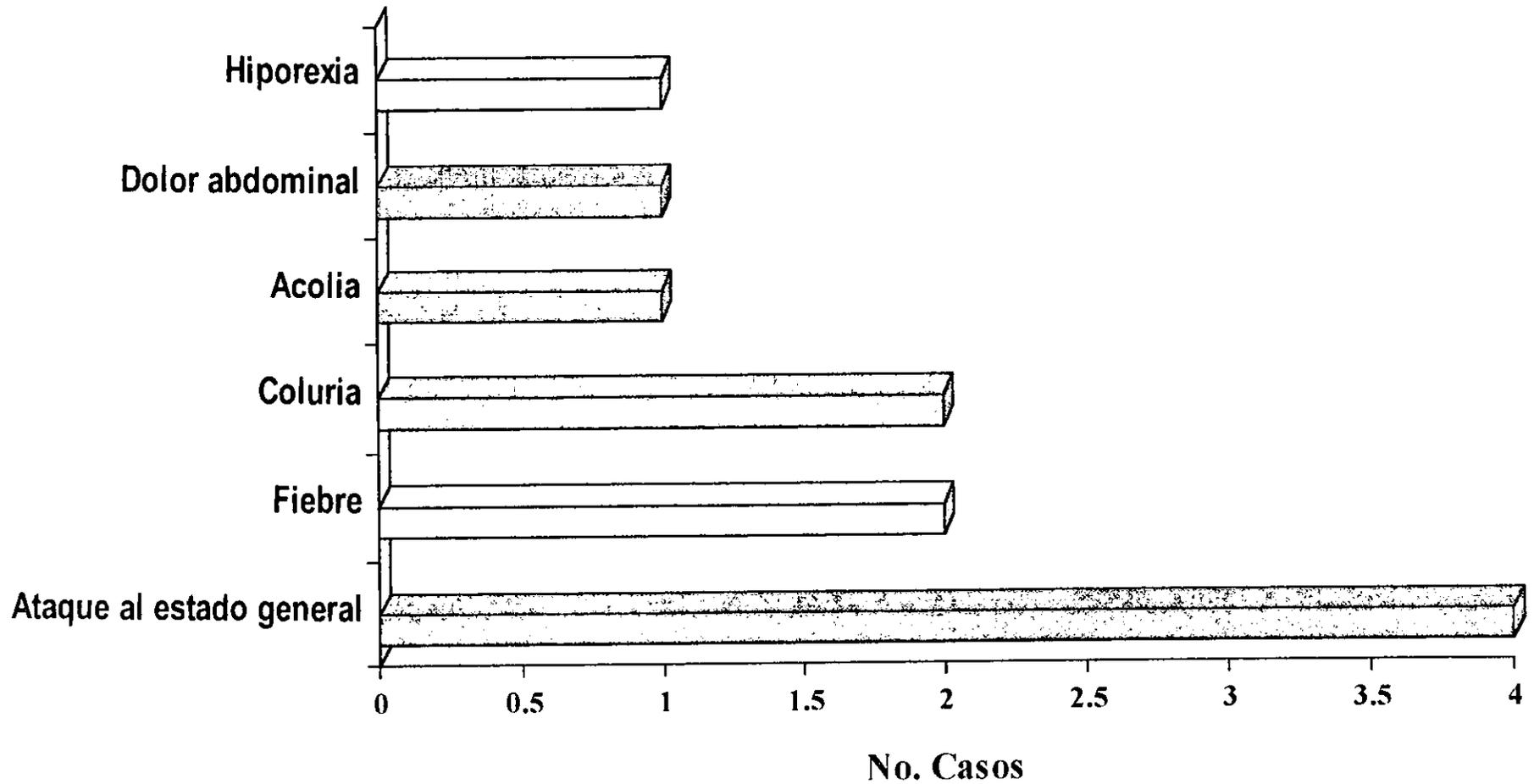
Esferocitosis hereditaria

Edad de Inicio de sintomatología



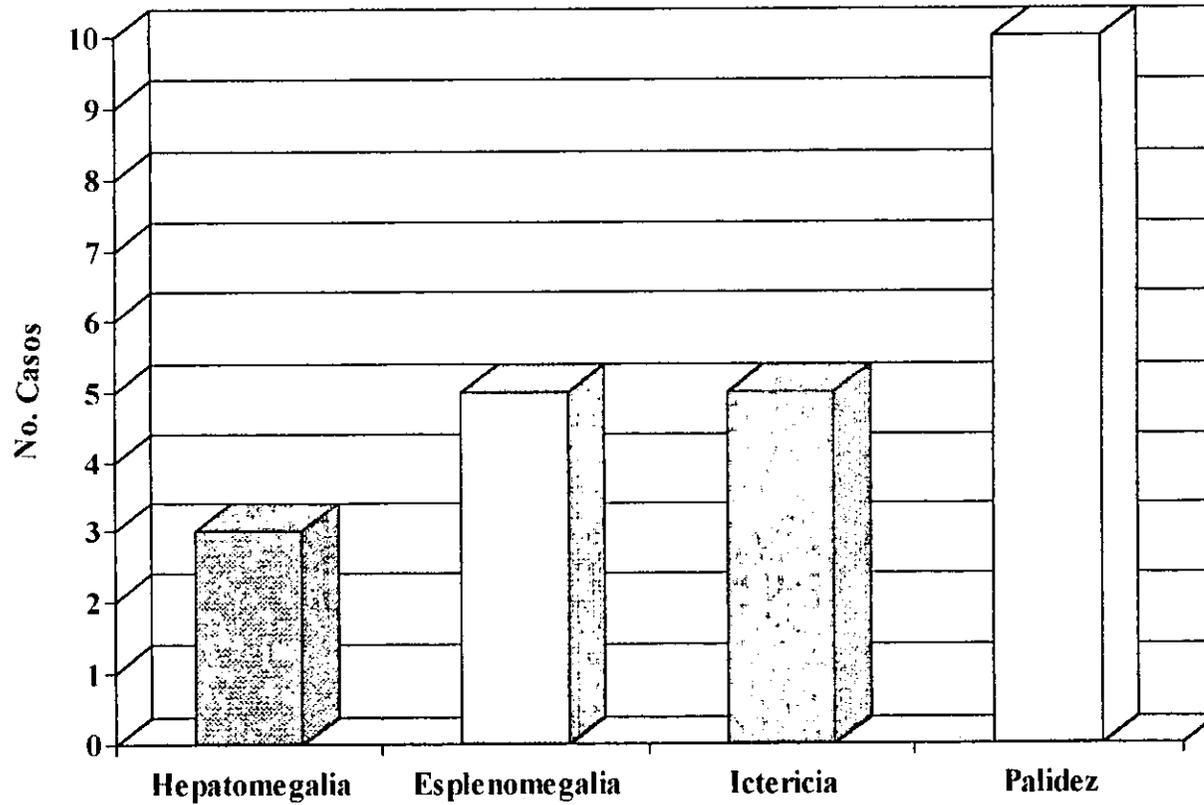
Esferocitosis hereditaria

Sintomatología al ingreso



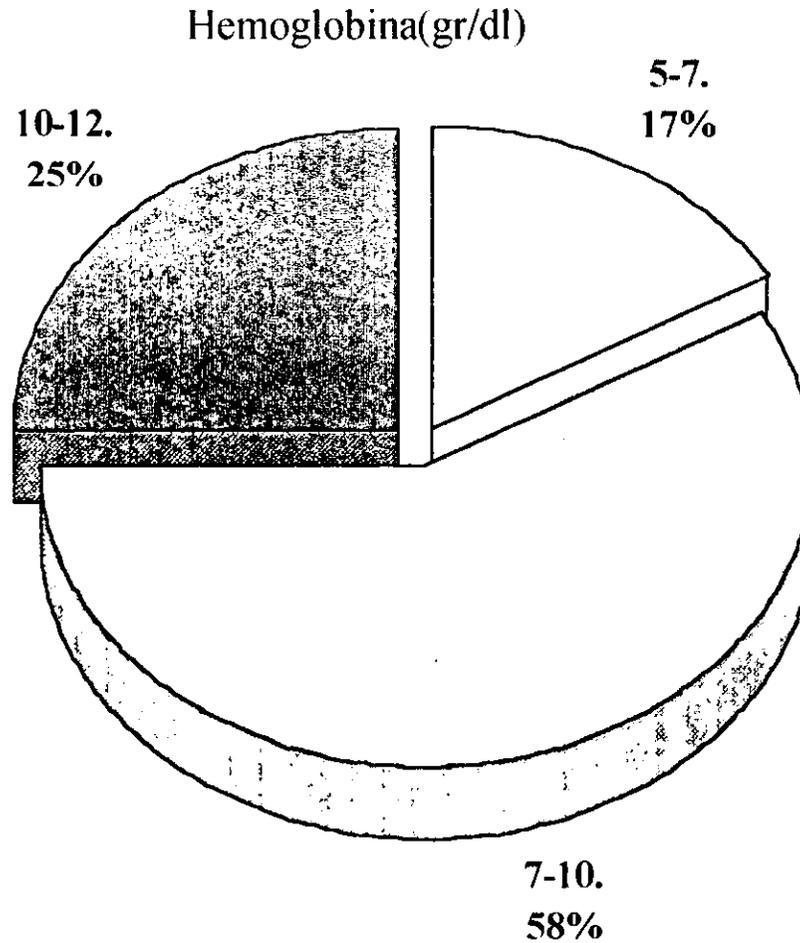
Esferocitosis hereditaria

Signología al ingreso



Esferocitosis hereditaria

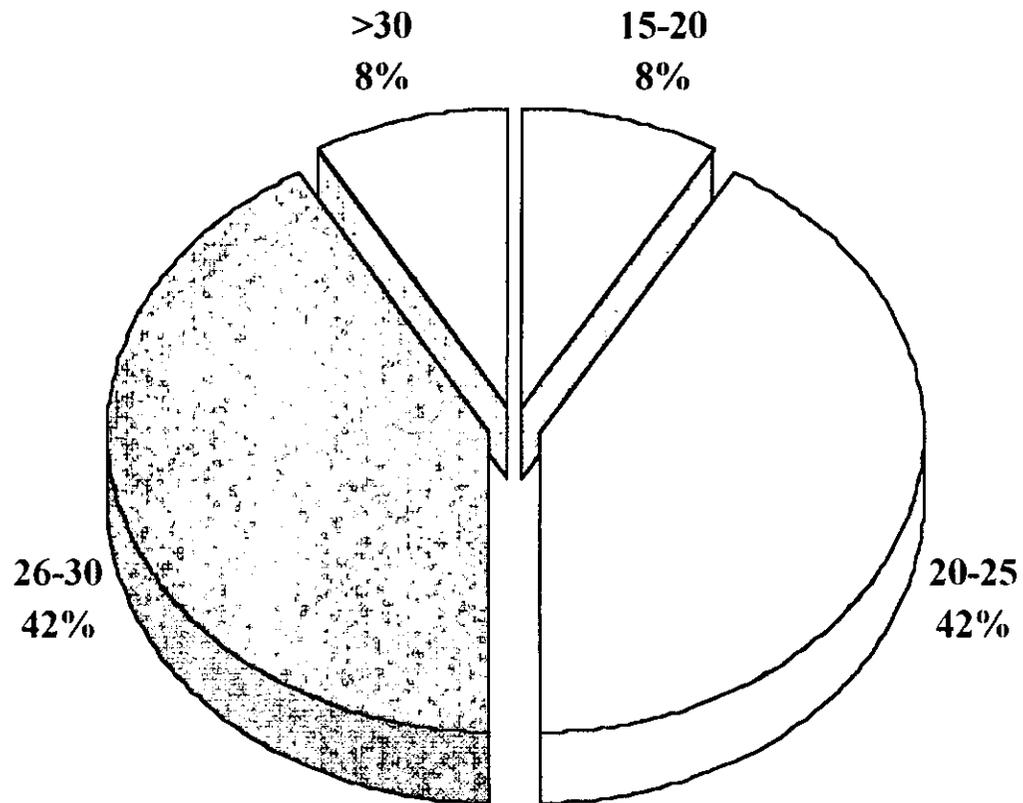
Laboratorio



Esferocitosis hereditaria

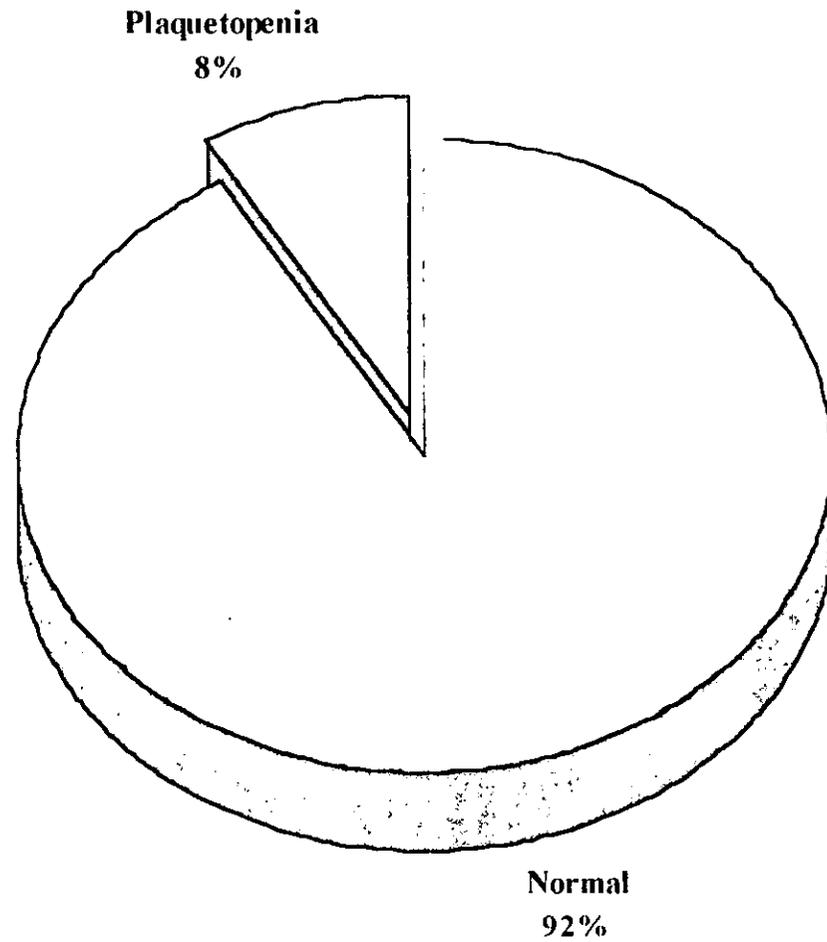
Laboratorio

Hematocrito (5)



Esferocitosis hereditaria

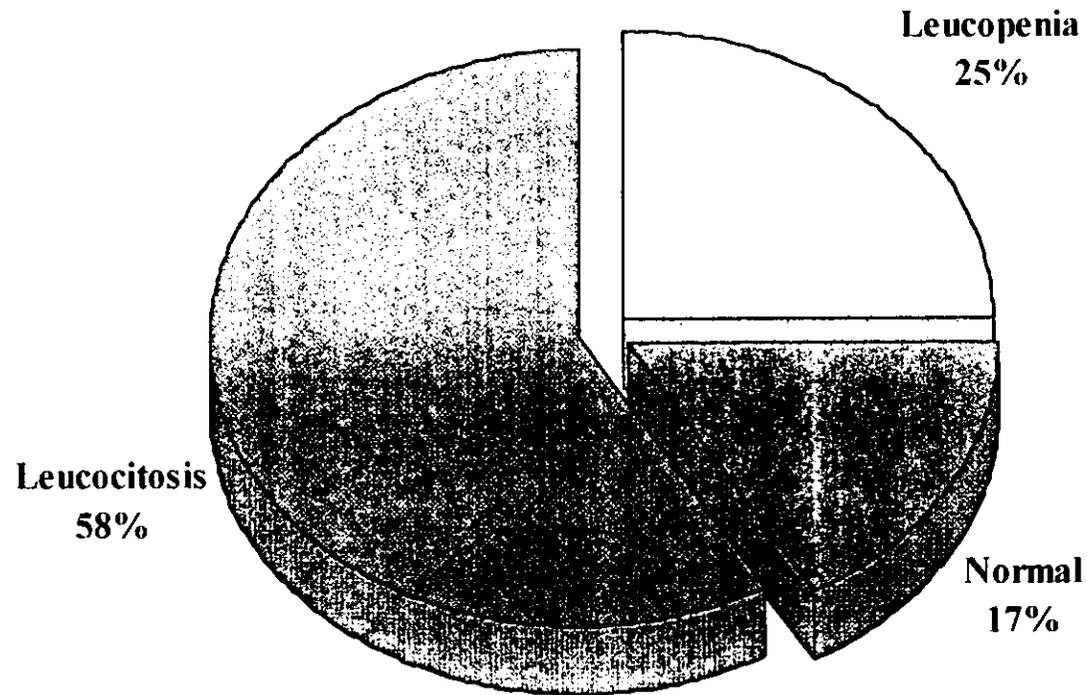
Laboratorio



Esferocitosis hereditaria

Laboratorio

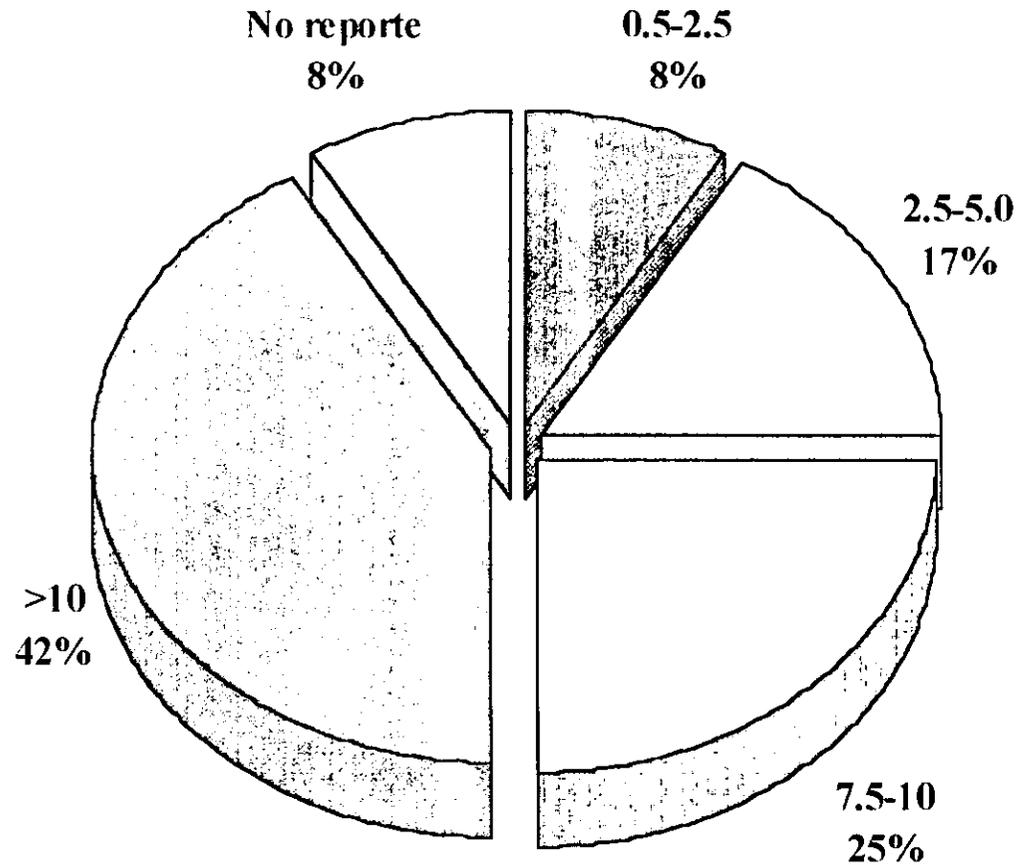
Leucocitos



Anemia hemolítica esferocítica

Laboratorio

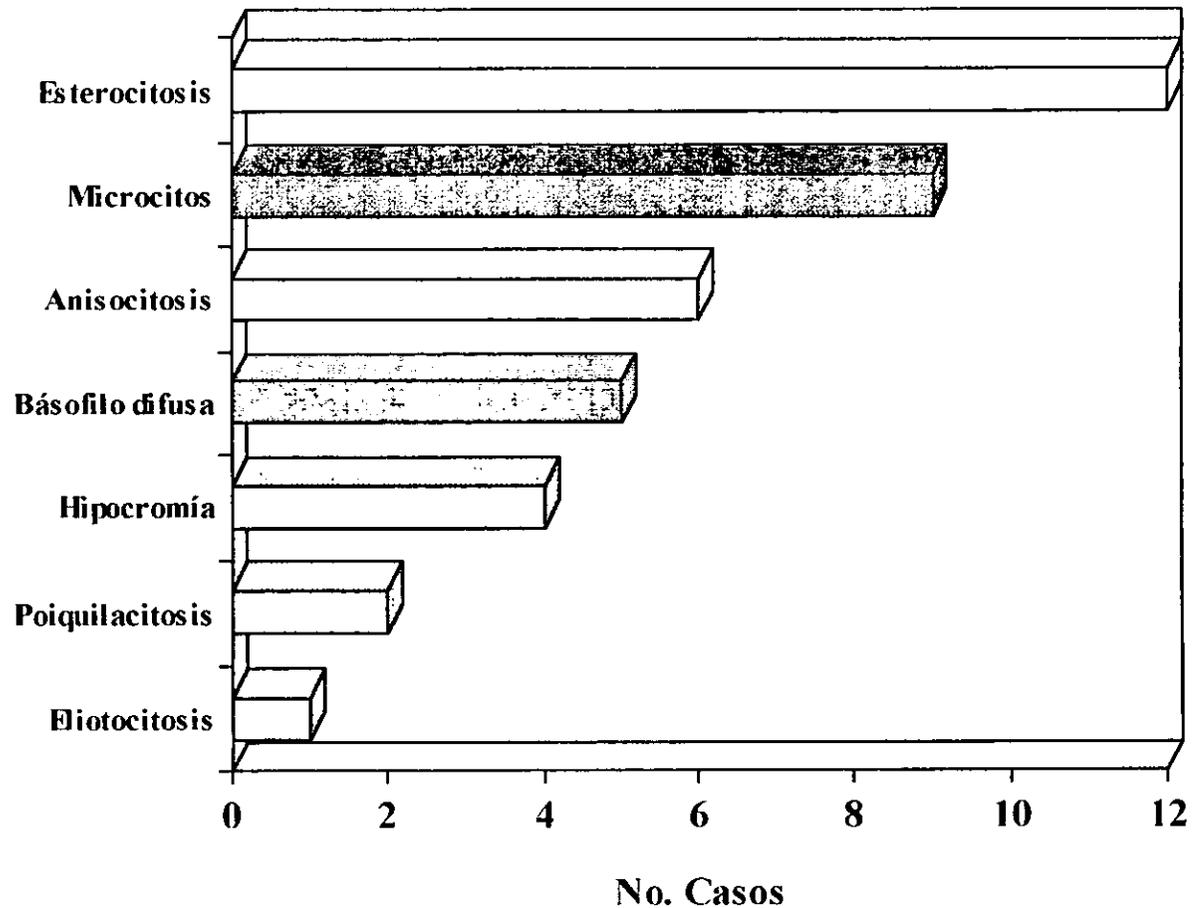
Reticulocitos



Anemia hemolítica esferocítica

Laboratorio

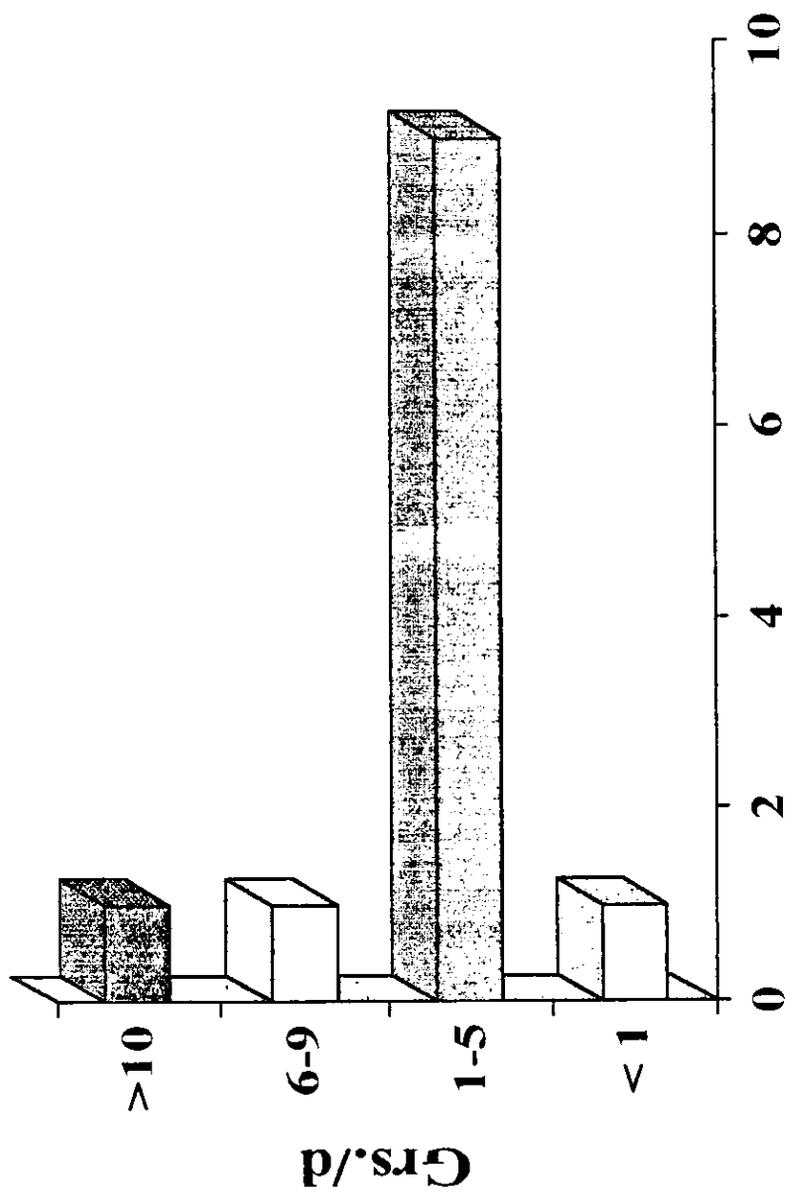
Frotis de sangre periférica



Esferecitosis hereditaria

Laboratorio

Bilirrubinas



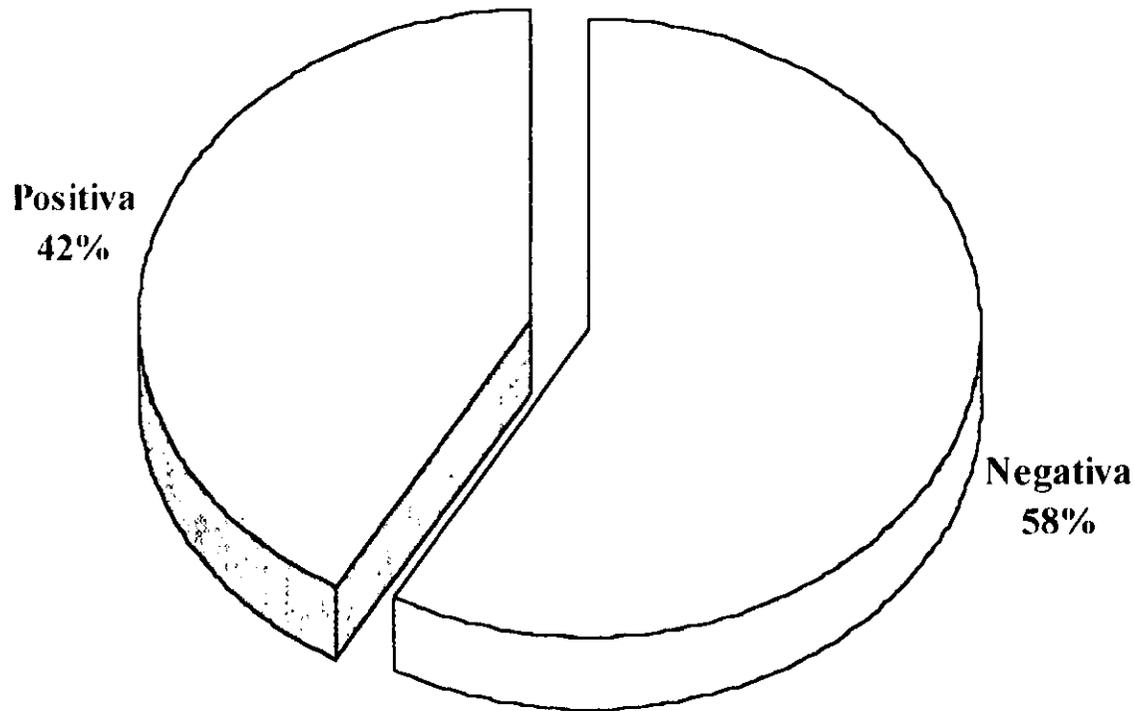
No. Casos

Fuente: Archivo Clínico y Bioestadística H.I.E.S.

Esferocitosis hereditaria

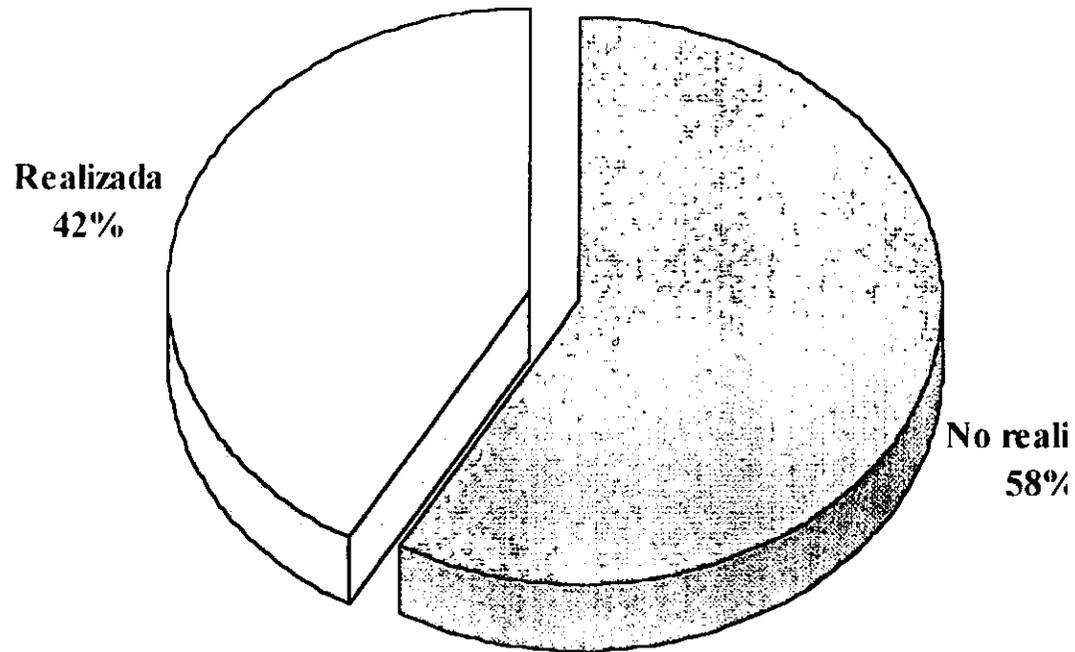
Laboratorio

Fragilidad osmótica



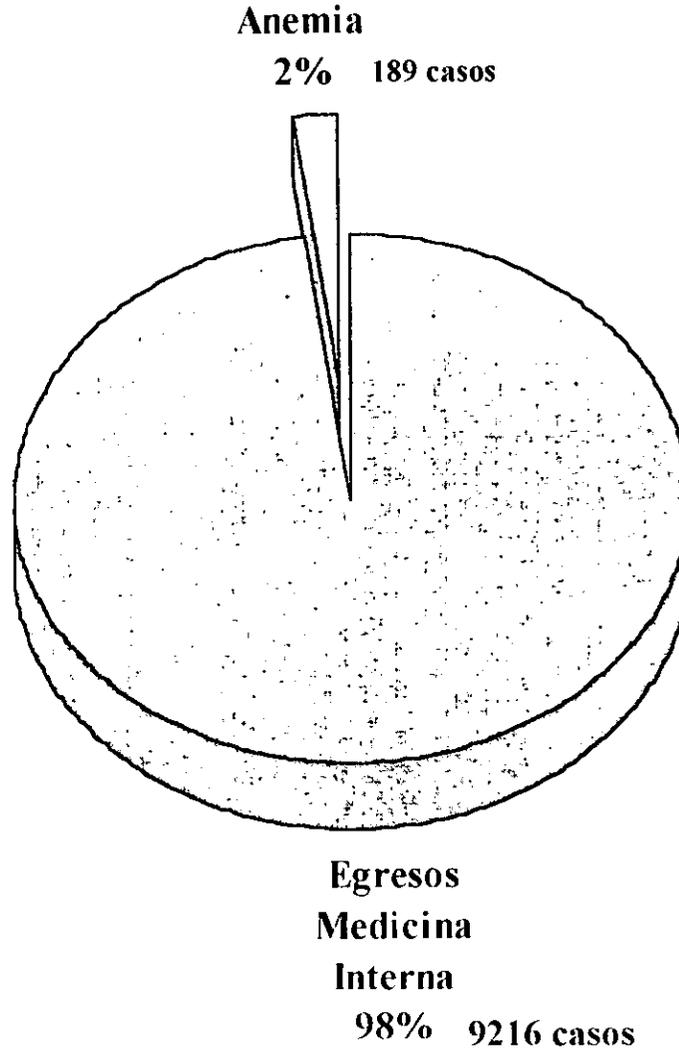
Anemia hemolítica esferocítica

Esplenectomía



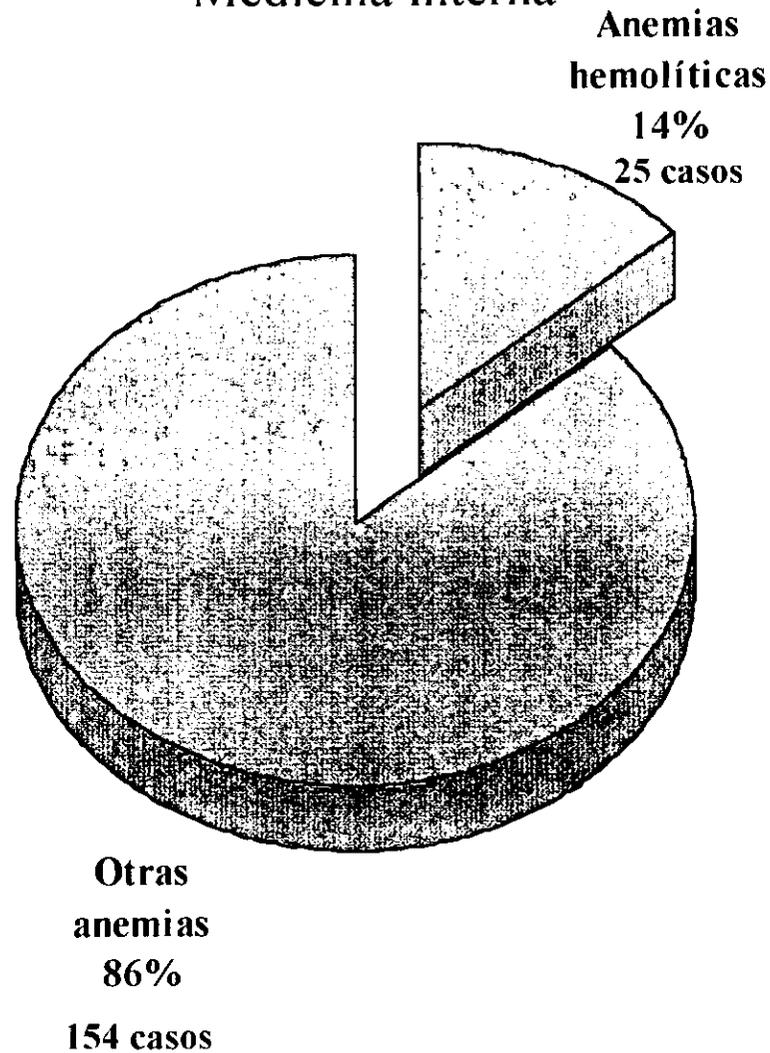
Esferocitosis hereditaria

Incidencia en el Servicio de Medicina Interna



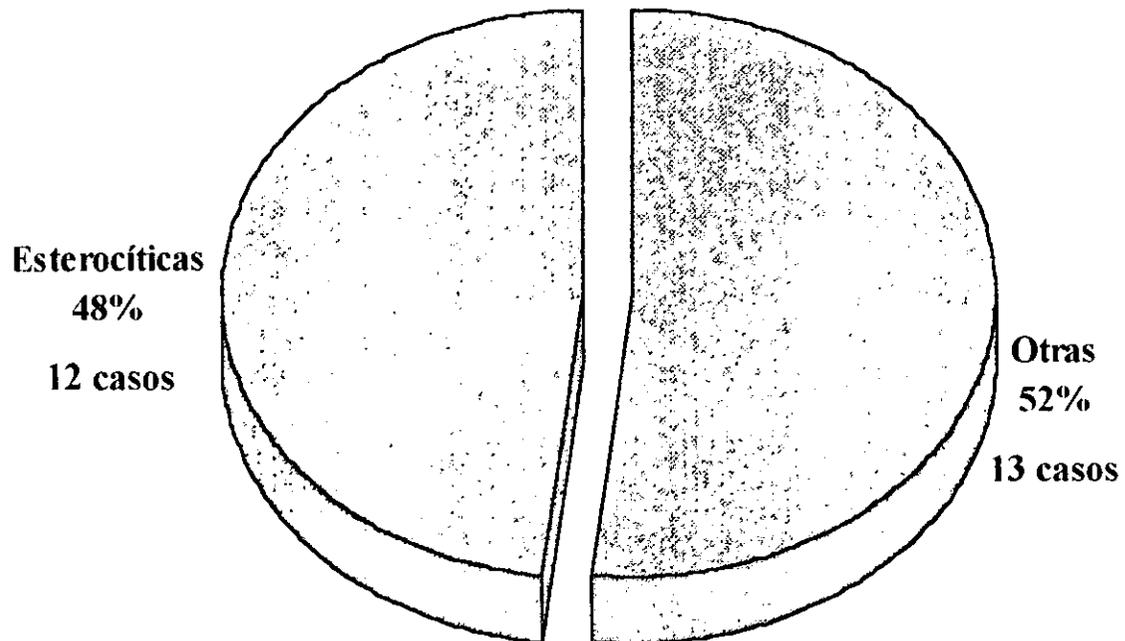
Esferocitosis hereditaria

Incidencia de Anemias hemolíticas en el Servicio de Medicina Interna



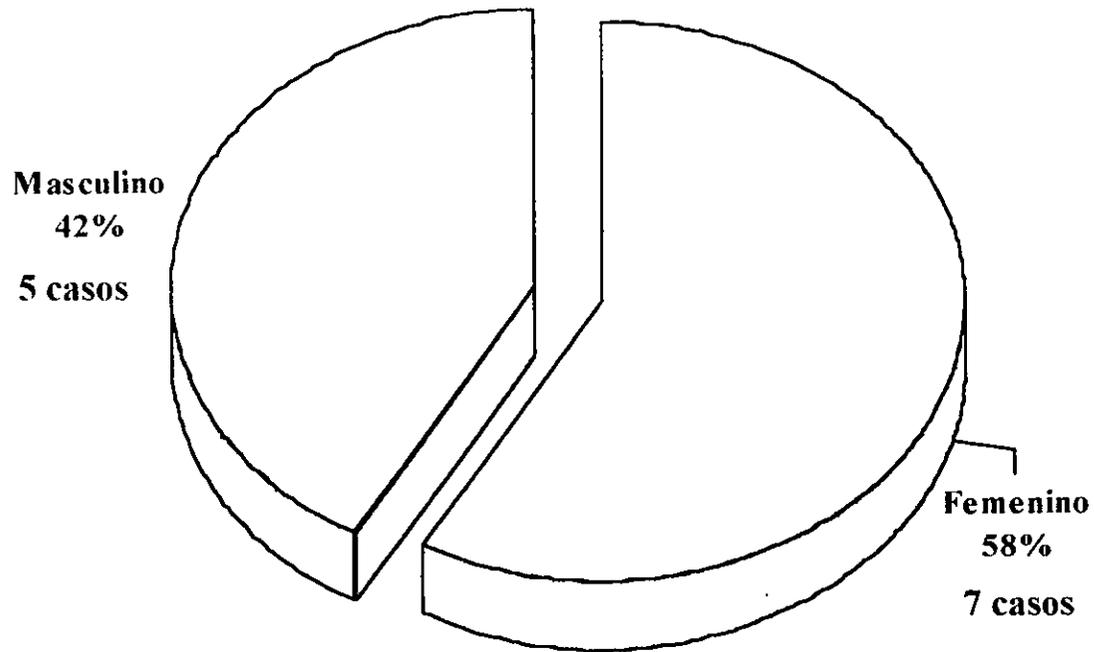
Esferocitosis hereditaria

Incidencia de Anemias hemolíticas el Servicio de Medicina Interna



Esferocitosis hereditaria

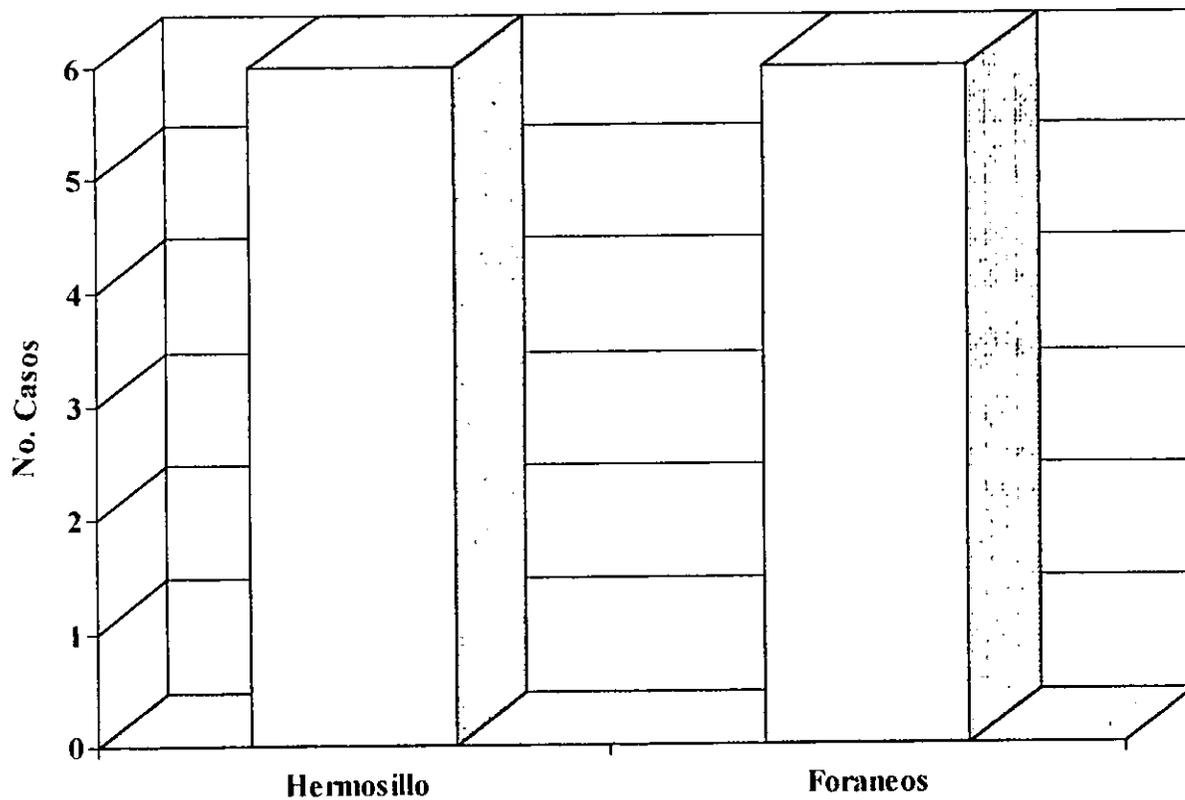
Distribución por sexos



ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Esferocitosis hereditaria

Lugar de origen



DISCUSION

El reporte de 12 casos de Esferocitosis Hereditaria es mucho más bajo de lo que se ha reportado en otras Instituciones de Salud del Tercer nivel como el Hospital Infantil de México, "Federico Gómez"; aunque prácticamente la relación descrita en la literatura de cerca del 50% de todos los casos de Anemias Hemolíticas en esferocitosis Hereditaria fue igual.

La edad de presentación de la Esferocitosis Hereditaria fue igual a la literatura ya que prácticamente abarcó todos los grupos de edad, y la presentación clínica también fue similar predominando la palidez, y solo 5 pacientes presentación la tríada descrita en la literatura de ictericia palidez y esplenomegalia.

Uno de los inconvenientes que se observaron fue que realmente a pesar de que se diagnostican pacientes con anemia es quizá el desconocimiento del procedimiento que llevamos a cabo para tratar de saber que tipo de anemia es, ya que muchos de los pacientes no son estudiados como debe ser. La triada de ictericia, palidez y esplenomegalia como ya vimos en este estudio no se presentan siempre en todos los casos, y son datos clínicos que se esperan encontrar para pensar en anemias hemolíticas.

El abordaje diagnóstico en nuestros pacientes no fue del todo completo ya que en 7 pacientes no se realizó la prueba de la fragilidad osmótica la cual se considera necesaria para realizar el diagnóstico, aunque que a todos se les realizó el frotis de sangre periférica reportándose en todos los casos, esferocitosos en porcentajes variables.

Con éste estudio se demuestra que todavía nos hace falta tener un poco más de acuciosidad diagnóstica y tener presente la posibilidad de anemia hemolítica cuando el cuadro clínico sea sugestivo; aunque no se tengan todos los datos clínicos ya descritos; para mandar realizar todos los laboratoriales necesarios incluyendo la BHC, reticulocitos, frotis de sangre periférica, hierro sérico, saturación de transferrina. De reportarse reticulocitosis y en el FSP con datos sugestivos de anemia hemolítica; deberá solicitarse la fragilidad osmótica entre otros estudios para determinar entre otras causas una Esferocitosis Hereditaria, que como ya vimos en el estudio se presenta en todas las edades.

CONCLUSIONES

De acuerdo al resultado obtenido en este estudio podemos deducir que se cumplieron los objetivos establecidos al inicio del mismo; ya que se conocieron las características epidemiológicas de la Esferocitosis Hereditaria, encontrándose que abarca en todas las edades, predominando casi por igual en los dos sexos. El cuadro clínico se caracterizó por presentar principalmente ataque al estado general, fiebre, coluria y como signo principal la palidez. El diagnóstico se realizó básicamente por la presencia de esferocitosis en el frotis de sangre periférica en el 100% de los pacientes. Como ya se había mencionado anteriormente la prueba de la fragilidad osmótica no fue realizada en todos los pacientes, siendo ésta uno de los parámetros principales para confirmación del diagnóstico. El tratamiento que se llevó a cabo fue prácticamente observacional, realizando transfusiones en caso necesario. Las crisis hemolíticas se encontraron solamente en 3 pacientes con agravamiento de la anemia, aumento de los reticulocitos y esplenomegalia. Es importante saber que en los pacientes en quienes se realizó la esplenectomía no volvieron a presentar recaídas.

BIBLIOGRAFIA

1. Sachey K. Hemolytic Anemia: Part 1. *Pediatrics in Rew.* Vol 20(5): 1999.
2. Sachey K. Hemolytic Anemia: Part 2. *Pediatrics in Rew.* Vol 20(5): 1999.
3. Nelson. Anemia Hemolitica. En: Nelson Trtado de Pediatría 15ª edición, Ed. McGraw-Hill Interamericana 1997: 1739-44.
4. Wintrobe. *Clinical haematology.* 7ª edición.
5. Pérez Tamayo. Anemia hemolítica. En: *Principios de Patología*, 3ª edición. Ed. Panamericana 19 : 786-815.
6. Oski, *Pediatría Principios y práctica.* Ed. Ineramericana 1590-91.
7. Hassous H. Et al. Characteriation of the underlying molecular defect in hereditary spherocytosis associated with spedtrin deficiency. *Bloo* 1997; 90 (1): 398-406.
8. Hayehe s. Et al. Two distenct truncated variants of ankyrina associated with hereditary spherocutosis. *Am J Hematol* 1998; 58(1): 36-41.
9. Bosseres DS, et al. Beta-spectrin promiss-ao: a translation initiation codon mutation of the beta-spectrin gene (ATG GTG) associated with hereditary spherocytosis and spectrin deficiency in a Brazilian family. *Bloo* 1998; 91(1): 368-9.

10. Lonciohi M. Et al. Ankyrin deficiency is the most common defect in dominant and non dominant hereditary spherocytosis. *Haemologologic* 1997; 82(4): 460-2.
11. Dhermy D. Et al. Coinheritance of alpha and beta spectrin gene mutations in a case of hereditary elliptocytosis. *Blood* 1998; 92(11): 4481-2.
12. Burke JO, et al. Reduced spectrin-ankyrin binding in a South African hereditary elliptocytosis kindred homozygous for spectrin St Claude. *Blood* 1998; 92(7): 2591-2.
13. Miraglia GE. et al., High frequency of the novo mutations in ankyrin gene (ANK 1) in children with hereditary spherocytosis. *J Pediatr* 1998; 132(1): 117-20.
14. Imad AT. Hemolytic anemias. Diagnosis and management. *Med clin North Am* 1980; Vol 14: 259-272.
15. Bello SA. Síndromes Hematológicos en Pediatría Ed. McGraw-Hill Interamericana 1988: 29-58.
16. Gorgun A, et al. Comparative response to splenectomy in coombs positive autoimmune hemolytic anemia with or without associated disease. *Am J Hematol* 1999; 61: 98-102.

17. Dorantes MS. Diagnóstico de los problemas hematológicos en Pediatría.

2ª edición, Ediciones del Hosp Infant Mex 1997: 115-154.