

CARRERA DE MEDICINA

Nombre del Ensayo

Esferocitosis Hereditaria

Autor

Melanie Sahian Guadamud Vélez

Curso & Paralelo

4to Semestre "B"

Asignatura

Fisiología Patológica

Fecha

03/06/2018

Manta- Manabí - Ecuador



Resumen

La Esferocitosis Hereditaria (HE) es una patología común de los defectos de la membrana eritrocitaria. Se manifiesta con la triada de anemia, ictericia y esplenomegalia, la gravedad de esta enfermedad puede variar ya que existen pacientes asintomáticos, sintomáticos leves, moderado y grave. Algunos casos graves se pueden presentar en la lactancia con anemia y casos leves se muestran en los adultos jóvenes o incluso a edad más avanzada.

La prueba de diagnóstico más utilizada es la fragilidad osmótica del eritrocito caracterizada para observar si el eritrocito es susceptible a la hemólisis; esta enfermedad es producida por defectos de las proteínas que influyen en las interacciones verticales entre la membrana y la bicapa lipídica.

El tratamiento más utilizado es la esplenectomía, se recomienda para pacientes graves con el objetivo de disminuir la sintomatología como la anemia o litiasis vesicular.

Palabras clave: Esferocitosis Hereditaria, anemia, esplenomegalia, eritrocito, hemólisis, esplenectomía.

Abstract

Hereditary spherocytosis (HS) is a common pathology of erythrocyte membrane defects. It manifests with the triad of anemia, jaundice and splenomegaly, the severity of this disease may vary since there are asymptomatic patients, slow symptomatic, moderate and severe. Some cases the tombs can appear in the lactation with anemia and slight cases in the young adults or even in the most advanced age.

The most used diagnostic test is the osmotic fragility of the erythrocyte characterized to observe if the erythrocyte is susceptible to hemolysis; this disease is caused by protein defects that influence the vertical interactions between the membrane and the lipid bilayer.

The most used treatment is splenectomy, it is used for patients with cases with the aim of reducing symptoms such as anemia or gallbladder lithiasis.

Key words: Hereditary spherocytosis, anemia, splenomegaly, erythrocyte, hemolysis, splenectomy.

1. Introducción

El sistema vascular cumple la función de transportar sangre a través del cuerpo mediante las arterias y venas con la meta de suministrar oxígeno y nutrientes a los tejidos del cuerpo, a su vez eliminar los desechos. La sangre está compuesta por varios elementos, uno de ellos son los eritrocitos, encargados de transportar el oxígeno desde los pulmones hasta el resto de los tejidos; cuando una persona tiene menos eritrocitos de lo normal se lo conoce como anemia.

Existen varios tipos de anemias, una de ellas es la anemia hemolítica caracterizada por la destrucción rápida de los glóbulos rojos, esta anemia suele presentarse frecuentemente en algunas enfermedades como la esferocitosis hereditaria.

La Esferocitosis Hereditaria es conocida por generar defectos de algunas de las proteínas pertenecientes al eritrocito, provocando la formación de hematíes en aspecto de esfera y a su vez frágiles, en otras palabras, ocasiona defectos en la membrana del eritrocito y como consecuencia de esta alteración el bazo los destruye.

Esta se puede presentar desde una forma asintomática hasta una hemolisis severa; es difícil identificar a un paciente cuando presenta esta patología de una forma leve ya que puede tener el número de hemoglobina y bilirrubina normal pero cabe recalcar que se la puede detectar mediante pruebas de laboratorio muy sensibles.

2. Esferocitosis Hereditaria

2.1 Definición

La Esferocitosis Hereditaria o también conocida como enfermedad de Minkowski-Chauffard es uno de los más frecuentes en lo que corresponde a defectos de membrana del eritrocito, exactamente existe una alteración en las interacciones entre la bicapa lipídica y el citoesqueleto de espectrina, produciendo la disminución del volumen del eritrocito dándole un aspecto esférico generando una menor vida eritrocitaria, incluso se manifiesta como una anemia hemolítica. (Rodríguez, Aranda , Araujo , Argomedo, & Nuñez, 2018)

2.2 Transmisión genética

La Esferocitosis Hereditaria puede ser transmitida en forma autosómica recesiva o dominante. (Donato H. , 2015). Aproximadamente el 75% de los casos de familias afectadas son de herencia autosómica dominante siendo las más frecuente, mientras que el número restante son de forma recesiva.

En el 5 a 10% de pacientes con formas no dominantes se lo considera con la posibilidad de tener una mutación “de novo”, estas mutaciones son mas comunes que las recesivas.

2.3 Etiopatogenia

La membrana eritrocitaria cumple varias funciones fundamentales para mantener una homeostasis celular, como la regulación del mecanismo, importación de hierro para sintetizar hemoglobina, excreción de desechos metabólicos, entre otros. La membrana cumple varias funciones, las dos principales son el mantenimiento de la integridad estructural y el control de la permeabilidad catiónica. Cuando existe un defecto cualitativo o cuantitativo de las proteínas de membrana se genera una menor capacidad de deformación del eritrocito en su superficie y volumen alterado, sin embargo, cuando existe una alteración respecto a su volumen y superficie, los eritrocitos tendrán una limitada capacidad de atravesar los sinusoides esplénicos por lo que serán destruidos rápidamente.

Por el contrario, el aumento en la relación superficie/volumen es totalmente inofensivo y asintomático. Estas alteraciones en las estructuras de la membrana son capaces de producir distintos tipos de anemias hemolíticas, de las cuales la más común es la esferocitosis hereditaria. (Donato H. , 2015).

2.4 Manifestaciones clínicas

La Esferocitosis Hereditaria (HE), se caracteriza principalmente por la triada: ictericia, esplenomegalia y anemia. Se puede manifestar frecuentemente en lactantes o niños mayores, rara vez en adultos. Su síntoma principal es la anemia, presente en el 50% de los casos. Esta se presenta en cuatro formas, desde un paciente asintomático, leve, moderado y severo.

La forma leve puede llegar a ser difícil de diagnosticar ya que es posible tener los niveles de hemoglobina y bilirrubina normales. Cuando el paciente tiene presencia de esferocitosis y reticulocitosis se sugiere el diagnóstico.

En el neonato es frecuente la presencia de ictericia; además puede existir un intervalo de días hasta llegar al límite de bilirrubina, por lo cual los hijos de padres con Esferocitosis Hereditaria deben ser controlados durante el periodo neonatal. En niños la anemia es el signo más común, puede ser asintomática o presentar astenia y leve palidez; la ictericia puede estar asociado con una infección viral, mientras que el bazo se encuentra aumentado de tamaño en 2-6cm, pero la esplenomegalia puede llegar a ser masiva.**(Tabla 1)**

Se han encontrado casos raros que presentan Hidrops Fetalis¹, asociado con una mutación heterocigota u homocigoto de banda 3 o espectrina. (Attie, Basack, & Schwalb , 2012)

¹ La hidropesía fetal o conocida como Hydrops fetalis se caracteriza por una acumulación excesiva de líquido intersticial generalizada, o presente en dos o más cavidades corporales del feto o recién nacido incluyendo abdomen, pleura y pericardio. (Almeida & Corral, 2016)

Tabla 1.

Criterios de severidad

Clasificación	Portador	Leve	Moderada	Severa
Hemoglobina (gr/dl)	Normal	>10	8-10	<8
Reticulocitos (%)	<3	3-6	>6	>10
Bilirrubina (micromol/l)	<17	17-34	>34	>51
Espectrina (%)	100	80-100	50-80	40-60

Tabla 1. Se puede observar los niveles normales, leves, moderados y severos de la hemoglobina, reticulocitos, bilirrubina y espectrina para el correcto diagnóstico de un paciente con posible Esferocitosis Hereditaria.²

Portador Silente

Este paciente tiene la característica de ser asintomático, la mayoría presenta alteraciones en las pruebas realizadas en laboratorio como leve reticulocitos, disminución de los niveles de haptoglobina³, leve incremento de la fragilidad osmótica o autohemólisis. (Attie, Basack, & Schwalb , 2012)

Esferocitosis leve

En general asintomático, puede existir hemólisis severa con infecciones virales. Los pacientes son diagnosticados durante un análisis familiar o en la adultez por litiasis vesicular o esplenomegalia.

Esferocitosis moderada y severa

La sintomatología que se presenta en esta etapa es resuelta en general con la esplenectomía pero cabe recalcar que en el caso de EH severa que presenta un déficit de espectrina >50%, los pacientes pueden llegar a permanecer anémicos post-esplenectomía, en pocos casos se requiere una transfusión de eritrocitos

² Attie, M., Cocca, A., Basack, N., Schwalb, G., Drelichman, G. y Aversa, L. (2012). Actualización en Esferocitosis Hereditaria. *Hematología Pediátrica*, 16(2), pag108

³ La haptoglobina es una proteína que actúa como antioxidante debido a su capacidad para unirse a la hemoglobina y prevenir daño tisular. (Canivell, Oriola, & Amor, 2014)

durante interurrencias infecciosas. (Attie, Basack, & Schwalb , 2012). Aunque la esplenectomía mejora la calidad de vida, debe ser recomendada cuidadosamente porque no está exenta de complicaciones intra y postoperatorias. La anemia es grave, en la morfología eritrocitaria suele presentarse los esferocitos con contornos irregulares y poiquilocitos, esta forma se ve principalmente en pacientes con herencia recesiva. (Donato, Crisp, & Rapetti, 2015)

2.5 Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la historia clínica del paciente, antecedentes familiares, examen físico y resultados de laboratorio con un hemograma completo, recuento reticulocitario. En el caso del que paciente no posea una historia familiar, se hará un diagnóstico diferencial en la que el más importante es la anemia hemolítica autoinmune y en caso de una morfología típica, se deben considerar alteraciones o anomalías de membrana.

Existen varias pruebas de laboratorio para el diagnóstico de la EH (**tabla 2**), entre ellas tenemos la Criohemólisis hipertónica.

Tabla 2.

Pruebas de laboratorio especializado utilizadas para confirmar el diagnóstico de esferocitosis hereditaria⁴

-
- Pruebas de fragilidad osmótica eritrocitaria
 - Autohemólisis a 48h con corrección por glucosa
 - Criohemólisis hipertónica
 - Lisis con glicerol acidificado
 - Ectacitometría
 - Electroforesis de proteínas de membrana en gel
-

⁴Donato et al. (2015). Esferocitosis hereditaria. *Arch Argent Pediatr*, 113(1), 69-80

Entre las pruebas de laboratorio mencionadas en la tabla anterior, como principales tenemos las siguientes:

Crioheólisis hipertónica: consiste en evaluar la hemólisis de los eritrocitos suspendidos en un medio hipertónico mientras son expuestos a un cambio brusco de temperatura. Esta prueba depende de la integridad de las proteínas de membrana que repercute en su plasticidad. **(Fig. 1)**

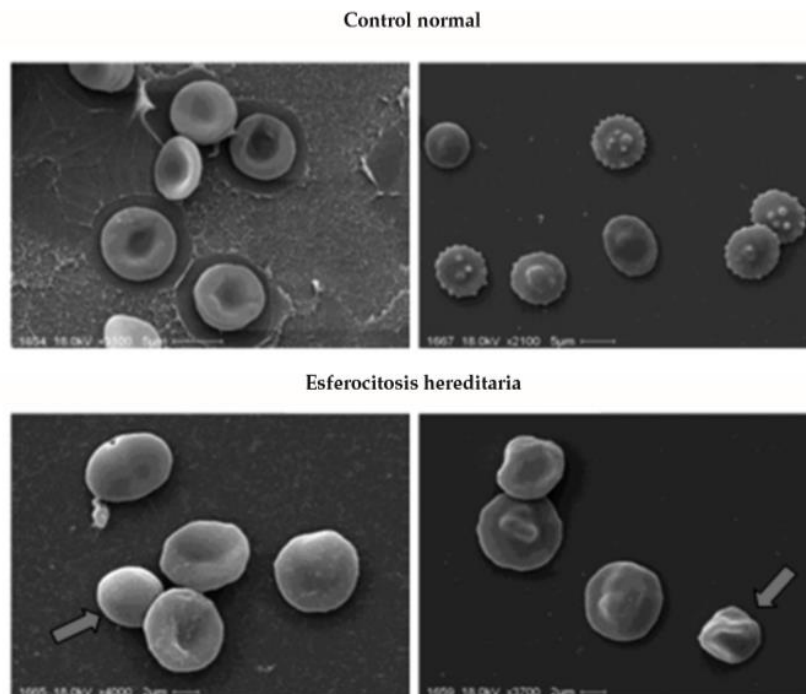


Figura 1. Se observan los eritrocitos en su propio plasma de un control normal y de un paciente con esferocitosis hereditaria antes y después de ser sometidos a deshidratación y enfriamiento en una solución hipertónica. Obsérvese la apariencia rígida de los esferocitos, que contrasta con la deformación “plástica” de los eritrocitos normales.⁵

Fragilidad osmótica eritrocitaria por citometría de flujo: Esta prueba consta de cuantificar los eritrocitos resistentes a la hemólisis que se genera por el agregado de agua a una suspensión de sangre en solución fisiológica. Como objetivo tiende a evaluar el porcentaje eritrocitario remanente, la fragilidad osmótica con una

⁵ Donato et al. (2015). Esferocitosis hereditaria. *Arch Argent Pediatr*, 113(1), 69-80.

cantidad pequeña de sangre y además es muy utilizada en infantes por la cantidad de muestra que se utiliza. (Donato H. , 2015)

2.6 Fisiopatología

La Esferocitosis Hereditaria es el producto reológico de la disminución entre la relación superficie/volumen. La membrana del glóbulo rojo es muy flexible, pero sólo puede aumentar su área un 3 % antes de romperse. Sin embargo, mientras la célula se vuelve más esférica, es cada vez menos deformable. En el caso de los hematíes esferocíticos, esta pobre deformabilidad es un obstáculo sólo para el bazo, ya que la mayoría de los esferocitos sobreviven bien después de la esplenectomía.

- **Dinámica del atrapamiento esplénico**

Uno de los aspectos que no se conocen en la fisiopatología de la EH es si los sucesos que dan lugar al acondicionamiento y daño a los eritrocitos esferocíticos en el bazo son los mismos que dan lugar a un aumento en la esferoidicidad y autohemólisis durante la eritrostasis in vitro. Los hematíes esferocíticos son selectivamente retenidas en el bazo generando una pérdida de membrana lo que hace que exista un atrapamiento esplénico y la destrucción eventual de la célula.

El atrapamiento esplénico es suscitado inicialmente por la inestabilidad del esqueleto de la membrana. Los glóbulos rojos son atrapados continuamente dentro de los cordones esplénicos durante el período que se requiere para inducir la forma esferoidal pasiva y la autohemólisis por depleción metabólica, aunque otra posibilidad puede ser la presencia de daños metabólicos repetidos. (Herrera & Estrada, 2012)

2.7 Tratamiento

Para un seguimiento de la Esferocitosis Hereditaria en infantes que sean asintomáticos, se recomienda la visita anual una vez confirmado el diagnóstico. Se llegan a realizar ecografías con el objetivo de buscar la existencia de litiasis vesicular desde los 5 años a intervalos convenientes en pacientes asintomáticos. Para los adultos la visita anual es discutida.

Entre los dos tratamientos más importantes están:

Terapia transfuncional de soporte: Se realiza la transfusión de eritrocitos desplammatizados según la necesidad del paciente. En niños se recomienda mantener los niveles de hemoglobina por arriba de 7-8g/d, en recién nacidos es recomendable evaluar el estado hemodinámico del paciente y la gravedad de la hemólisis para decidirla. Si la necesidad de transfusión es alta, es preferible avanzar con la esplenectomía. (Donato H. , 2015)

Esplenectomía: Este tratamiento consiste en la extirpación del bazo y se lo realiza para reducir la sintomatología como la anemia o litiasis vesicular, además es efectiva para disminuir la hemolisis ayudando a prolongar la vida del eritrocito. A pesar de ser un buen tratamiento, existe un riesgo de sepsis post esplenectomía en niños pequeños, cabe recalcar que cuanto más grave es la enfermedad y cuanto menor sea el niño, mayor es el riesgo de sepsis, pero solo estaría indicada a niños menores de 6 años de edad si la dependencia transfuncional es muy severa.

En la EH grave, este tratamiento es obligatorio, en la moderada sintomática como por ejemplo la fatiga o úlceras de piernas, se encuentra indicada solo para mejorar la calidad de vida; en la EH moderada asintomática puede darse una indicación para una esplenectomía parcial; en la EH leve no hay necesidad de realizarla.

Luego de realizar una esplenectomía se pueden producir cambios en la morfología del eritrocito y se puede observar alteraciones en la cual la más importante es la presencia de los cuerpos Howell Jolly⁶. La aparición de estos ayuda confirmar que no ha quedado tejido esplénico funcionando. (Donato H. , 2015)

⁶ Corresponden a restos nucleares que se observan como masas redondeadas únicas, a veces dobles, de color azul, en el interior del glóbulo rojo. (Mendoza, Leal, & Cucunubá, 2011)

3. Conclusión

Los diversos estudios que se han realizado a través de los años sobre esta enfermedad, ha permitido que cada día se agregue más información sobre la Esferocitosis Hereditaria. Se llegó a la conclusión de que esta enfermedad es caracterizada por anemia hemolítica y es causada por una alteración o anomalía del glóbulo rojo.

Puede ser transferida de forma autosómica recesiva o dominante. En su sintomatología afecta tanto niños y adultos provocando como síntoma principal la anemia, esplenomegalia e ictericia.

Para un correcto diagnóstico el médico se basa en la historia clínica del paciente, antecedentes familiares, examen físico y exámenes de laboratorio como un hemograma completo y recuento reticulocitario. También se puede realizar exámenes de laboratorio especializados como la criohemólisis hipertónica o fragilidad osmótica eritrocitaria por citometría de flujo.

Lo que corresponde al tratamiento, se puede realizar una terapia transfusional de soporte pero en caso de que la esferocitosis hereditaria sea grave se procede a realizar una esplenectomía logrando reducir la sintomatología del paciente. Este tratamiento es recomendado a partir de los 6 años en adelante para evitar el riesgo de sepsis post esplenectomía.

Bibliografía

- Almeida, M., & Corral, M. (11 de Agosto de 2016). *EPHB4 kinase-inactivating mutations cause autosomal dominant lymphatic-related hydrops fetalis*. doi:doi: 10.1172/JCI85794
- Attie, M., Basack, N., & Schwalb , G. (2012). Actualización en Esferocitosis Hereditaria. *HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA*, 16(2), 106-113.
- Canivell, S., Oriola, J., & Amor, A. (2014). Genotipo de la haptoglobina y riesgo de nefropatía diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 1. *Rvista Nefrología*, 34(2), 212-215.
- Donato, H. (2015). Esferocitosis hereditaria. *Arch Argent Pediatr*, 113(1), 69-80.
- Donato, H., Crisp, R., & Rapetti, C. (2015). Esferocitosis hereditaria. Revisión. Parte II. Manifestaciones clínicas, evolución, complicaciones y tratamiento. *Arch argent pediatr*, 113(2). doi:http://dx.doi.org/10.5546/aap.2015.168
- Herrera, M., & Estrada, M. (2012). ESFEROCITOSIS HEREDITARIA: ASPECTOS CLÍNICOS, BIOQUÍMICOS Y MOLECULARES. *Rev Cubana de Hematología e Inmunología y Hemoterapia*, 18(1), 7-24.
- Mendoza, M., Leal, M., & Cucunubá, M. (2011). Diagnóstico segunda parte. *Biomédica*, 31, 440-443. Obtenido de <http://www.scielo.org.co/pdf/bio/v31n3/v31n3a16.pdf>
- Rodriguez, L., Aranda , J., Araujo , W., Argomedo, C., & Nuñez, M. (2018). Anemia hemolítica en Esferocitosis Hereditaria. *Rev Med Trujillo*, 13(1), 27-34.