

Esferocitosis hereditaria y síndrome de bilis espesa

Dr. German F. Sáenz,****

*Dr. Luis G. Zúñiga***

*Dr. Eduardo Brilla****

*Dr. Mario Chaves****

*Sr. Alberto G. Montero****

*Sr. Javier Jiménez****

RESUMEN

Se presenta el caso de una niña recién nacida, con 36 semanas de gestación, en la que se hizo evidente a los pocos días de nacida un cuadro icterico colestásico tipo síndrome de bilis espesa con una enfermedad hemolítica de fondo, la cual a las 8 semanas se demostró que era esferocitosis hereditaria. La evolución ascendente de la ictericia obstructiva en unión de una anemia importante con reticulocitosis reitera una vez más lo trascendente de un seguimiento cuidadoso de cualquier paciente neonatal con la patología que nos interesa, así como de un preciso abordaje diagnóstico de laboratorio. Después del tercer mes de evolución del problema obstructivo éste cedió espontáneamente, tal y como era de esperar.

INTRODUCCION

Ocasionalmente en el período neonatal se observan casos clínicos de ictericia que ocurren en asociación de una hiperbilirrubinemia directa o conjugada. Algunos de estos procesos patológicos caen dentro de lo que se refiere como "Síndrome de Bilis Espesa" (SBE), medie o no una etiología hemolítica definida (15,30). En el presente reporte se menciona el caso de una niña recién nacida de 36 semanas de gestación, en la cual se presentó un cuadro icterico

ligero que fue incrementándose paulatinamente desde su nacimiento sin llegarse a un diagnóstico claro. Una observación cuidadosa del frotis sanguíneo dio oportunidad, al cabo de 8 semanas de evolución del proceso icterico, de sospechar con mucha solidez el diagnóstico de esferocitosis, hecho que luego fue definitivamente confirmado, permitiendo ello establecer un buen pronóstico del cuadro colestásico en desarrollo.

MATERIAL Y METODOS

Los métodos de los análisis hematológicos de rutina se hallan consignados en la literatura (7,27), e incluyen Hb, Hto, cómputo de reticulocitos y morfología eritrocítica. Las pruebas de fragilidad osmótica (F.O.) (con sangre fresca y post-incubación) se efectuaron con ligeras modificaciones introducidas por nosotros: con glóbulos rojos frescos se practicó la prueba en concentraciones de NaCl de 0.50, y 0.55%, en tanto que con la sangre incubada se utilizaron 0.60, 0.65, 0.70 y 0.75%. Para estos efectos como para otras pruebas, se usó sangre venosa obtenida estérilmente y anticoagulada con EDTA (9,17). Por la edad de la proposita, se procesó la prueba con sangre capilar anticoagulada con heparina. En cuanto a la prueba de la autohemólisis utilizamos una técnica simplificada (27) para la cual empleamos sangre tomada estérilmente con EDTA y solución estéril de glucosa al 5 por ciento en agua destilada. Las haptoglobinas séricas

* Centro de Investigación de Hemoglobinas Anormales y Trastornos Afines (CIHATA), Universidad de Costa Rica

** Servicio de Neonatología, Hospital Nacional de Niños, Caja Costarricense de Seguro Social.

*** Departamento de Análisis Clínicos, Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica.

las medidas de acuerdo con el método de Owen et al. (25). Se investigó la G-6-PD a través de las técnicas del cianuro ascorbato (18) y de la generación de NADPH (3). También de acuerdo con los procedimientos de Beutler (3), y con el fin de descartar una etiología hemolítica eritro-enzimopénica, se investigó las enzimas eritrocitarias: glucosa-6-fosfato isomerasa, piruvato-quinasa, adenilato-quinasa y hexoquinasa. En cuanto a química clínica, se hicieron estudios cinéticos para TGP (Sigma) (alanina aminotransferasa, ALT), TGO (Sigma) (Aspartato aminotransferasa, AST), gama glutamiltransferasa (Behringer Mannheim), isoenzimas de fosfatasa alcalina por electroforesis (Sigma), bilirrubinemia total y fraccionada (Behringer Mannheim) y Urobilinógeno fecal, urinario y bilirrubina en orina, de acuerdo con los métodos convencionales. Los estudios virales se realizaron en el ICMRT.

Propositus:

Niña caucásica que nace el 27-5-81, parto cefálico, espontáneo, producto pre-término (36 semanas), peso adecuado (5 libras y 8 onzas) para su edad, talla normal, apgar de 8 y 9, dejándosele en incubadora por 24 horas. Grupo A Rh positivo (madre igual). La exploración física señala ausencia de ictericia, hepatomegalia y esplenomegalia, cardiovascular normal, pulmones limpios, fondo de ojo normal y también la radiografía de cráneo; alimentación leche materna. El 6/7/81 se notó ictericia. El 30/7/81, dos meses de edad, 9 libras de peso, talla 57 cm, ictericia, buen estado general, hígado a 1 cm del r.c., no esplenomegalia. Un hemograma reveló anemia importante, reticulocitosis y presencia de microesferocitosis. Tres días después un ECO de vías biliares fue normal. El 1/9/81, 3 meses de edad, curva ponderal ascendente, peso 101/2 libras, talla 60 cm, activa, neurológicamente bien, tinte icterico leve, hígado a 1 cm r.c., heces ligeramente acólicas. El 25/9/81, 4 meses, peso y talla normales, magnífico estado general, ausencia de ictericia, deposiciones amarillas; no hepatomegalia.

RESULTADOS

A partir de los 21 días de nacida y hasta la edad de 12 semanas, la propositus, con signo icterico importante y creciente, se

sometió a una serie de análisis, siendo normales o negativos los siguientes: IFA-toxo (IgM e IgG), VDRL, antígeno de superficie de la hepatitis B, anticuerpos (IgM) contra virus de la hepatitis A, tiempos de protrombina y de tromboplastina parcial, urianálisis general, cuerpos de inclusión citomegálicos, plaquetas, leucocitos, pruebas de Coombs. Fueron anormales o positivos: urobilinógenos urinario y fecal (ausencia de los mismos o trazas, bilirrubinuria (++)), bilirrubinas séricas totales de 5,5, 7.0, 6.0, 6.5, 11,3 y 5.5 mg/dl, y directas de 4,1, 5,5, 4,1, 4,5, 6,5 y, 3.8 mg/dl, respectivamente; TGO de 286, 385, 185 y 164 UI/l (normales: 5-27 UI/l), TGP 180, 170, 134, 78 UI/l (normales: 1-29 UI/l), fosfatasa alcalina total 420, 396, 378 UI/l (normales para adultos: 40-102 UI/l), un análisis electroforético para isoenzimas de esta enzima reflejó una banda hepática normal, una ósea francamente hiperactiva y una banda biliar apenas perceptible; gama glutamil transferasa de 82 y 61 UI/l (normales: menos de 44 UI/l); se reporta un Hto de 27 ml/dl a los 41 días de nacida, luego otro de 28.5% con Hb de 9.3 g/dl, CHCM de 33% y retis de 12% sin corregir (49 días de nacida), observándose en el frotis la presencia de muchos esferocitos y microesferocitos y marcada basofilia difusa. A los 53 días se hace estudio completo de la propositus y de sus familiares, cuyos resultados se indican en el cuadro I, lográndose establecer el diagnóstico de esferocitosis hereditaria, de origen paterno. A las 14 semanas, se pudo demostrar la presencia de urobilinógenos y disminución de los niveles de bilirrubinas.

DISCUSION

A pesar de que la esferocitosis hereditaria (EH) no es un problema médico mayor en términos de frecuencia, hay dos razones convincentes para seguir prestando atención a este problema hematológico: 1- puede hacerse mucho por el enfermo y sus parientes afectados una vez que se ha establecido el diagnóstico y, 2- los estudios de esta alteración han contribuido y contribuirán en el futuro a la comprensión de la genética médica, del metabolismo y estructura del eritrocito, así como de la circulación esplénica y sus efectos ante la estructura eritrocítica y su metabolismo. En vista de que la bilirru-

bina pasa rápidamente la barrera placentaria, la gran mayoría de los recién nacidos con enfermedad hemolítica no muestran ictericia al nacimiento, por lo que los niveles del pigmento en suero de cordón umbilical no reflejan la severidad del cuadro hemolítico. La ictericia usualmente se desarrolla durante las primeras 24 horas en los desórdenes hemolíticos graves en virtud de la pérdida del mecanismo excretorio placentario y a los bajos niveles de actividad de la glucuronil transferasa en el hígado del neonato (6), lo cual lleva a una acumulación sérica y tisular de la bilirrubina no conjugada o indirecta, siendo estos defectos funcionales más marcados en un niño prematuro (33). Toda vez que un diagnóstico temprano de ictericia es de gran importancia clínica, se debe tomar extremo cuidado para su detección, reconociéndose de antemano que cuando la ictericia ocurre en las primeras horas no es la llamada "fisiológica" y de que con mucha seguridad nos enfrentamos a enfermedad hemolítica.

Ocasionalmente una ictericia prolongada se asocia con hiperbilirrubinemia directa o conjugada en el período neonatal temprano o tardío (30). Este fenómeno colestático se le denominó "Síndrome de Bilis Espesa" (SBE), el cual acompaña a una gran variedad de condiciones clínicas, incluyendo obviamente a la eritroblastosis fetal (30), considerándose que si dicha hiperbilirrubinemia directa se presenta durante las primeras 24 horas, especialmente en sangre de cordón, el proceso se asocia con una enfermedad severa (10,24). Esta aberración en el metabolismo de la bilirrubina en la cual el defecto parece ser una incapacidad de la célula hepática para excretar la bilirrubina conjugada (10, 28), a manera de una persistencia en el bloqueo excretor intrahepático luego del bloqueo de síntesis del glucurónilo, podría explicar el SBE (14), como si las células hepáticas sobrecargadas del pigmento causaran comprensión al canalículo biliar. Los cilindros de bilis y proteínas que se observan en la histología hepática se han interpretado como el resultado más que la causa de la ictericia, al menos en la eritroblastosis fetal (35). Sin embargo, a ciencia cierta no se conoce la patogénesis del SBE y el término por sí mismo tiene

implicaciones que pueden ser incorrectas (4,33), a pesar de que sigue considerándose de gran utilidad clínica (30). En un estudio de muchos casos, este síndrome se presentó en un 15% de todos los pacientes con hiperbilirrubinemia (15). Los pacientes que en las primeras semanas de vida manifiestan evidencia de obstrucción biliar son miembros de un grupo con ictericia obstructiva prolongada sea por obstrucción propiamente dicha o por ausencia o atresia de ductos. El diagnóstico individual es usualmente difícil, pero tal complejidad se puede resolver con el tiempo gracias a un escrupuloso y continuo abordaje clínico y de laboratorio, e inclusive quirúrgico (30). Esta patológica colestática neonatal ha sido clarificada por Hsia y Walker (16) en las siguientes categorías: Obstrucción biliar causada por espesamiento de bilis (SBE) ya sea por mecanismo hemolítico de fondo, tal y como ocurre en la eritroblastosis fetal y otros cuadros hemolíticos, y la ictericia obstructiva provocada por la atresia congénita de los ductos intra y extra-hepáticos, incluido el ducto biliar común. Como cuadro adicional, se observa en esta patología heces acólicas, coluria, elevación de la bilirrubina total y directa, franca disminución de los urobilinógenos y, de acuerdo con la severidad del mecanismo etiopatogénico, hepatoesplenomegalia (30). Este tipo de patología dada por la ictericia obstructiva persistente en las primeras semanas o meses de la vida es relativamente un problema diagnóstico común (20), poseyendo alrededor de un 60% de los niños afectados atresia de vías biliares y un 15% SBE asociado con la eritroblastosis fetal. El remanente del 25% presentan una entidad conocida como hepatitis neonatal o hepatitis de células gigantes. En la mayoría de los casos de SBE la recuperación espontánea es la regla. Si se logra obtener una historia cuidadosa se encontrará que aproximadamente la mitad de los pacientes con EH manifiestan ictericia neonatal (32) o al menos una tercera parte de ellos (13), la cual comúnmente cursa con exagerada hiperbilirrubinemia neonatal, la cual puede requerir transfusión de recambio (11,29,30,31). Esta ictericia neonatal es usualmente aparente en los primeros dos o tres días de vida y perdura por aproximadamente dos semanas, a no ser que los niveles de bilirrubina se eleven lo

Cuadro I
HALLAZGOS HEMATOLOGICOS EN LA FAMILIA ESTUDIADA

Parentezco	Edad	Hto	Hb (g/dl)	CHCM (%)	Retis (%)	F. O.			Autohemólisis		haptoglobinas (mg/dl)	morfología eritrocítica
						Fresca	Pos incub.	sin gluc.	con gluc.			
Padre ⁺	41	38	13.3	37	8.0	↑	↑↑	++	+		26	esferocitosis
Madre	30	41	13.4	32	1.5	NI	NI	NI	NI		98	normal
Tío pat.	39	47	15.6	33	2.0	NI	NI	NI	NI		116	normal
Tío pat. ⁺	33	37	13.3	36	15.0	↑	↑↑	++	+		18	esferocitosis
Propositus ⁺	2-m	30	10.8	36	15.0	↑	↑↑	-	-		-	esferocitosis

suficiente como para que se justifique la exsanguino-transfusión.

La microesferocitosis se presenta también en la incompatibilidad materno fetal por el sistema ABO, por lo que la diferenciación debe hacerse con exactitud. Con los datos que se obtienen del tipo sanguíneo de madre e hijo, pruebas de Coombs, hemograma completo y fragilidad osmótica de los padres, se puede diferenciar la EH de la incompatibilidad ABO. En la EH los microesferocitos persisten en la sangre periférica contrario del problema isoimmune por ABO en el cual desaparecen a los pocos días (30). La prueba de la autohemólisis puede ser usada también para lograr esta diferenciación, ya que al ser anormal la prueba en ambas entidades nosológicas, la adición de glucosa usualmente corrige la hemólisis si la causa es EH pero no si la es por incompatibilidad ABO (19).

En el caso que nos ocupa, se cumplen los patrones que caracterizan al SBE, como complicación hepatobiliar de un fenómeno hemolítico de fondo, de etiología esferocítica hereditaria. Los perfiles de los análisis químico-clínicos y hematológicos desde un inicio señalaban la existencia de un fenómeno obstructivo biliar, sin mayor compromiso hepatocelular, asociado a un cuadro hemolítico inicialmente de origen oscuro o indeterminado. La cuidadosa observación de la morfología eritrocítica y un índice de CHCM normal alto (36%) inclinó el diagnóstico hacia fenómeno esferocítico hereditario, habida cuenta de que no mediaba incompatibilidad materno fetal por ABO, ni tampoco fenómeno microangiopático, en el cual también existe esferocitosis periférica (32). La índole hereditaria del trastorno se confirmó con el estudio familiar, en el cual se detectó la línea paterna de herencia. Todos los casos con la alteración hereditaria cumplieron con los requisitos que se exigen para el diagnóstico de certeza, vale decir, anemia ligera o moderada, esferocitosis en sangre periférica, reticulocitosis, fragilidad osmótica (F.O.) aumentada sobre todo post-incubación a 37°C, autohemólisis incrementada que corrigió sustancialmente con glucosa, aumento ligero o moderado de la bilirrubina indirecta; disminución de las haptoglobinas y un patrón familiar con herencia de tipo mendeliano. Tal y como ha

sido descrito (1,8,11,21,22,29,33), en los dos familiares de la propositus en los que se mostró el rasgo hereditario, la expresión de éste dio la imagen de un síndrome hemolítico compensado.

Llamamos la atención sobre valores altos de la concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) en los casos positivos, tal y como se ha reiterado en la literatura (4,11,12,14,29).

Uno de los padres biológicos en un caso particular de EH debe esperarse que tenga el gene anormal (en ausencia de la rara posibilidad de una nueva mutación) y por supuesto 50 por ciento de sus hijos, como promedio, deberían presentar la anomalía genética (5). En vista de que aproximadamente el 25 por ciento de los casos de EH son esporádicos (34), una penetración incompleta del gene o, menos frecuentemente, una mutación espontánea, son mecanismos que se han esgrimido para explicar las diferencias que se observan tratándose de una enfermedad hereditaria mediada por un gene autosómico dominante (11,26). Se citan en la literatura casos en donde no se pudo demostrar el defecto en los padres (11,23,29,34), especialmente por ser normal la prueba de F.O. (2, 8,11). En vista de la naturaleza tratable de la enfermedad y de su patrón hereditario de dominancia autosómica, es muy importante hacer el diagnóstico correcto en un paciente dado, así como a sus familiares en riesgo de haber heredado del gene anormal, a efecto de poder ofrecerle a todos los afectados el tratamiento efectivo, a saber, la esplenectomía. En este sentido, la EH es un ejemplo claro del uso de la genética para practicar la medicina preventiva (5). A pesar de que la mayoría de los pacientes con EH son asintomáticos, la necesidad de ese diagnóstico preciso es evidente cuando observamos la severidad en que pueden presentarse las complicaciones por crisis aplásticas y hemolíticas, colelitiasis y enfermedad hemolítica en el recién nacido (8).

La evolución clínica de la pequeña paciente prematura encajó dentro del buen pronóstico que conlleva el SBE, el cual, en este caso, fue la consecuencia de una esferocitosis hereditaria, con importante expresión clínica.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Anselstetter, V.: Gel electrophoresis of the Human Erythrocyte Membrane Proteins: Aberrant Patterns in Hematological and Non-hematological Diseases. *Blut*, 36:135, 1978.
- 2.- Bernard, J. & Levy, J.P.: *Manual de hematología* 2ª Ed., 78 pp. Toray-Masson, S.A., 1979.
- 3.- Beutler, E.: Red cell metabolism. A manual of biochemical methods. Grune & Stratton, N.Y., 62 pp., 1967.
- 4.- Brent, R.L.: Persistent jaundice in infancy. *J. Pediatr.*, 61:111,1962.
- 5.- Brewer, G.J.: Inherited erythrocyte metabolic and membrane disorders. In: *Medical Clinics of North America*, W.B. Saunders, Co., Pa. 1980; Vol 64(4),588-590 pp.
- 6.- Brown, A.K., Zuelzer, W.W.: Studies on the neonatal development of the glucuronide conjugating system. *J. Clin. Invest.*, 37:332, 1958.
- 7.- Dacie, J.V. & Lewis, S.M.: *Practical haematology*. 5th. Ed., 21-82 pp. Churchill Livingstone, 1975.
- 8.- Fukagawa, N., Friedman, S., Gill, F.M., Schwartz, E., & Shaller, C.: Hereditary spherocytosis with normal osmotic fragility after incubation. Is the autohemolysis test really obsolete? *JAMA*, 242:63,1979.
- 9.- Gear, A.R.L.: Erythrocyte Osmotic Fragility: Micromethod bases on Resistive-Particle Counting. *J. Lab. Clin. Med.*, 90:914,1977.
- 10.- Harris, L.E., Farrell, F.J., Shorter, R.G., Banner, E.A., and Mathieson, D.R.: Conjugated serum bilirubin in erythroblastosis fetalis; analysis of 38 cases, *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.* 37:574,1962.
- 11.- Harris, J.W. y Kellermeyer, R.W.: *The Red Cell*. Rev. Edit., 1970 Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts, 542 pp.
- 12.- Hillman, R.S., Finch, C.A., Boggs, D.R. et al.: *Manual de Hematología*, p.67, Edit. El Manual Moderno, S.A., 1977.
- 13.- Hoffbrand, A.V. & Lewis, S.M.: *Postgraduate Haematology*. 2nd. Ed. 178-186 pp., 1981. William Heinemann Medical Books Ltda., London.
- 14.- Hoffmann, H.N. II, Whitcomb, F.F., Jr., Butt, H.R., and Bollman, J.L.: Bile pigments of jaundice. *J. Clin. Invest.*, 39:132,1960.
- 15.- Hsia, D.Y-Y, Patterson, P., Allen, F.H., Diamond, L.K. & Gellis, S.S.: Prolonged obstructive jaundice in infancy. I. General survey of 156 cases. *Pediatrics* 10:243,1952.
- 16.- Hsia, D.Y-Y., and Walker, F.A.: Variability in the clinical manifestations of galactosemia, *J. Pediat.* 59:872,1961.
- 17.- Ito, Y., Carmeci, P., and Steele, R.: Continuous Flow Method for Determination of Erythrocyte Osmotic Fragility. *Am. J. Hemat.* 2:402,1977.
- 18.- Jacob, H.S. & Jandl, J.H.: A simple visual screening test for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency employing ascorbate and cyanide. *N. Engl. J. Med.*, 274:1162,1966.
- 19.- Kostinas, J.E., Cantow, E.F., Wetzel, R.A. (1967): Autohemolysis of cordo blood in congenital spherocytosis and ABO incompatibility. *J. Pediatr.* 70:273.
- 20.- Lancet Editorial: Neonatal hepatitis; a new syndrome? *Lancet*, 1:1011,1969.
- 21.- MacKinney, A.A., Morton, N.E., Kosower, N.S. et al: Ascertaining genetic carriers of hereditary spherocytosis by statistical analysis of multiple laboratory tests. *J. Clin. Invest.* 41:554,1962.
- 22.- McCann, S.R., Jacob, H.S.: Spinal cord disease in hereditary spherocytosis: report of 2 cases with a hypothesized common mechanism for neurologic and red cell abnormalities. *Blood* 48:259,1976.
- 23.- Montero, J., Alvarez, C. & Serrano, V.: Esferocitosis hereditaria. A propósito de un caso. *Rev. Clin. Esp.*, 145:387,1977.
- 24.- Oski, F.A., Naiman, J.L.: Hematologic problems in the newborn. (Erythroblastosis fetalis). In: *Major Problems in Clin. Pediatr.*, Vol IV, 144 pp., 1966.
- 25.- Owen, J.A., Better, F.C. & Hoban, J.: A simple method for the determination of serum haptoglobins. *J. Clin. Path.*, 13:163, 1960.
- 26.- Rubins, J., Lawrence, E.Y.: Hereditary Spherocytosis and Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. Double hemolytic Jeopardy. *JAMA*, 237:797,1977.
- 27.- Sáenz, G.F. & Moreira, J.: *Laboratorio Hemoglobinopatías*. Manual Latinoamericano. 40 pp. Ministerio de Salud, Costa Rica. Depto. Publicaciones e impresos, 1980.
- 28.- Schiff, L., Biling, B.H., and Oikawa, Y.:

- Familiar nonhemolytic jaundice with conjugated bilirubin in the serum, *New Eng. J. Med.* 260:1315,1959.
- 29.- Schilling, R.F.: Hereditary spherocytosis: A study of splenectomized persons. *Seminars in Hematology.* 13(3):169 pp., 1976.
- 30.- Smith, C.H.: Blood diseases of infancy and childhood. 3th. Ed. 104 pp. The C.V. Mosby C., 1972.
- 31.- Stamey, C.C., Diamond, L.I. (1957): Congenital hemolytic anemia in the newborn. *Am. J. Dis. Child,* 94:616.
- 32.- Stockman, J.A., Oski, F.A.: Erythrocytes of the Human Neonate. In: *Current Topics in Hematology.* Alan R. Liss, Inc., N.Y. 1978; 1:193.
- 33.- Wintrobe, M.M.: *Clinical Hematology.* 6th. Edit., 898 pp., Lea & Febiger, Phil., 1974.
- 34.- Young, L.E.: Hereditary spherocytosis, 115 pp. In Weed, RI (ed): *Hematology for Internists.* Little Brown & Co., 1971.
- 35.- Zuelzer, W.W. and Brown, A.K.: Neonatal jaundice; review, *Amer. J. Dis. Child,* 101:87,1961.