

Esferocitosis familiar hereditaria en Baja California Sur. Información familiar y aspectos clínicos

José C. Güemez Sandoval, Francisco Cardoza Macías, Rubén Cardoza Macías, Mario Alberto Moreno Levy y José Antonio Sierra Cedillo, Facultad de Medicina, UNAM.

Resumen

Se analiza la información familiar de 140 individuos y 37 expedientes de pacientes diagnosticados con Esferocitosis Familiar Hereditaria (EFH), tanto desde el punto de vista clínico como de Laboratorio, pertenecientes a la misma familia, originarios de Pescadero, Baja California Sur.

El 86.48% de los pacientes padecían o habían padecido la forma clínica de EFH. Se encuentran como signos principales: anemia, ictericia y esplenomegalia. Se detectan algunas anomalías físicas reportadas como relacionadas con el padecimiento: epicanio, puente nasal anormalmente ancho, úlceras en miembros inferiores y desplazamiento de dientes permanentes, estas alteraciones se observaron en el 70% de la muestra, pero no guardaron relación con la gravedad de la enfermedad.

El 67% de los casos presentaron episodios icterícos recurrentes y la sintomatología más frecuente en dichos casos, en orden de importancia, fueron dolor abdominal, anorexia y astenia.

El laboratorio informó en todos los casos, fragilidad osmótica y esferocitos en frotis de sangre periférica y se observó un patrón de descompensación del padecimiento en la muestra en general.

Se concluye que, en el grupo estudiado, la EFH presenta un cuadro clínico florido con importantes alteraciones de laboratorio.

Abstract

Familiar information of 140 individuals and the clinical and laboratory records of 37 patients diagnosed with hereditary spherocytosis (HS), in Baja California Sur, were analyzed. The usual form of HS which included anemia, jaundice and splenomegalia, was present in 86.48% of the patients. Some findings like epicanthion, broad nasal bridge, lower extremities ulcers, and moving of permanent teeth were detected. Recurrent jaundice was reported in 67% of the patients displaying abdominal pain, anorexia and asthenia. Laboratory tests reported cases with osmotic fragility and increased hemoglobin level, and reticulocytes were used to evaluate the severity of HS. We conclude that HS is present in the population studied, presenting important laboratory and clinical alterations.

Introducción

La Esferocitosis Familiar Hereditaria (EFH) es un padecimiento hematológico que se transmite en forma autosómica dominante^{1,2}. Es la anemia hemolítica hereditaria más común en la población de origen europeo³ y su prevalencia mundial es de 200 a 300 por millón de habitantes⁵.

El esferocito se caracteriza por un decremento de la relación superficie/volumen, aumento de la fragilidad osmótica y de la rigidez de la membrana; hemoglobina elevada, aumento de la viscosidad intracelular y mínima deformabilidad⁴. Se observa también una pérdida simétrica de los lípidos de la membrana alrededor del 5 al 20%, relacionada con la pérdida del área superficial².

Desde el punto de vista molecular se ha observado una defectuosa asociación de las proteínas del cito-esqueleto específicamente a nivel de la interacción espectrina-proteína 4.1¹⁰. Clínicamente se observa anemia, ictericia y esplenomegalia, describiéndose también ocasionalmente úlceras crónicas en miembros inferiores, anomalías esqueléticas y anomalías oculares¹.

El laboratorio informa de hematocrito y hemoglobina bajos; concentración media de hemoglobina, cuenta de esferocitos, reticulocitos y bilirrubinas totales, elevadas, estas últimas a expensas de la indirecta; fragilidad osmótica aumentada, Coombs directo negativo, etcétera.

El tratamiento es paliativo, practicándose la esplenectomía generalmente con buenos resultados clínicos, aunque el defecto celular continúa presente.

En un trabajo realizado anteriormente⁴ encontramos un foco del padecimiento en una comunidad rural de Baja California Sur (B.C.S.), con una alta prevalencia (490 x 10,000 h) y, a diferencia de lo descrito habitualmente, con manifestaciones clínicas severas. En el presente estudio exponemos la información familiar y los datos clínicos observados en la localidad, con el fin de obtener un perfil clínico del paciente con EFH, bajo determinadas condiciones socio-económico-demográficas que aparentemente inciden en el padecimiento.

Material y métodos

Información Familiar:

Se utilizaron datos de 140 individuos, 71 hombres y 69 mujeres, distribuidos en cinco generaciones de la misma familia, los cuales fueron obtenidos entre 1981 y 1983 y clasificados según el procedimiento siguiente:

Obtención de los Arboles Genealógicos por interrogatorio directo al padre o la madre de cada uno de los 20 núcleos familiares estudiados, los cuales fueron seleccionados en función de su relación de consanguinidad con el propositus. Debido al carácter autosómico dominante del padecimiento, la información fue recabada verticalmente a partir de la primera generación para ir descartando líneas familiares no afectadas.

Una vez obtenida la información se procedió a clasificar a los pacientes (cuadro I).

Para la presentación gráfica del Arbol Genealógico fueron descartados los no consanguíneos (cónyuges), aun-

que se obtuvieron datos de los mismos (negativos en todos los casos).

Aspectos Clínicos y de Laboratorio

Se revisaron historias clínicas y datos de laboratorio de 54 pacientes con EFH activa o tratada, detectados en Pescadero, B.C.S. De éstos, se seleccionaron 37 casos con los siguientes datos: Interrogatorio directo completo (en los casos pediátricos, de la madre), exploración física, y las siguientes pruebas de laboratorio (entre paréntesis la técnica usada):

- fragilidad osmótica (Dacie)
- reticulocitos (azul de crecil brillante)
- hematrocito (microhematocrito)
- bilirrubinas (Merck)
- hemoglobina (cianomet hemoglobina)
- Coombs Directo
- cuenta de esferocitos (tinción de Wright en sangre periférica)
- grupo sanguíneo (prueba de tubo).

Se *subrayan* las pruebas sugeridas por McKinney y cols.⁸ para diagnosticar la EFH con el conocimiento de un familiar directo afectado.

El cuadro clínico se describió con base en la exploración física de los pacientes con el bazo intacto (27 casos).

Las alteraciones físicas relacionadas con la EFH que no son revertidas por el tratamiento quirúrgico y la información acerca de la signología y sintomatología, durante

Cuadro I

Información familiar

Clasificación de los miembros de la familia afectada con esferocitosis familiar hereditaria en Pescadero, Baja California Sur, México

Clasificación	Vivos			Fallecidos			Gran Total
	Masc.	Fem.	Total	Masc.	Fem.	Total	
Afectados, probados clínicamente y por el laboratorio	21	27	48	3	3	6	54
Historia positiva no comprobada clínicamente ni por laboratorio	6	5	11	4	4	8	19
Normales examinados clínicamente y por el laboratorio	12	13	25	-	-	-	25
Historia negativa no comprobada clínicamente por el laboratorio	12	7	19	8	5	13	32
Sin información	5	5	10	-	-	-	10
T o t a l	56	57	113	15	12	27	140

los episodios ictericos recurrentes, se analizaron en función de datos obtenidos en los casos seleccionados con datos completos (37 pacientes).

Para analizar los datos de laboratorio se dividieron en dos grupos: pacientes con el bazo intacto y pacientes tratados quirúrgicamente, añadiéndose además un control formado por familiares sanos.

Resultados y discusión

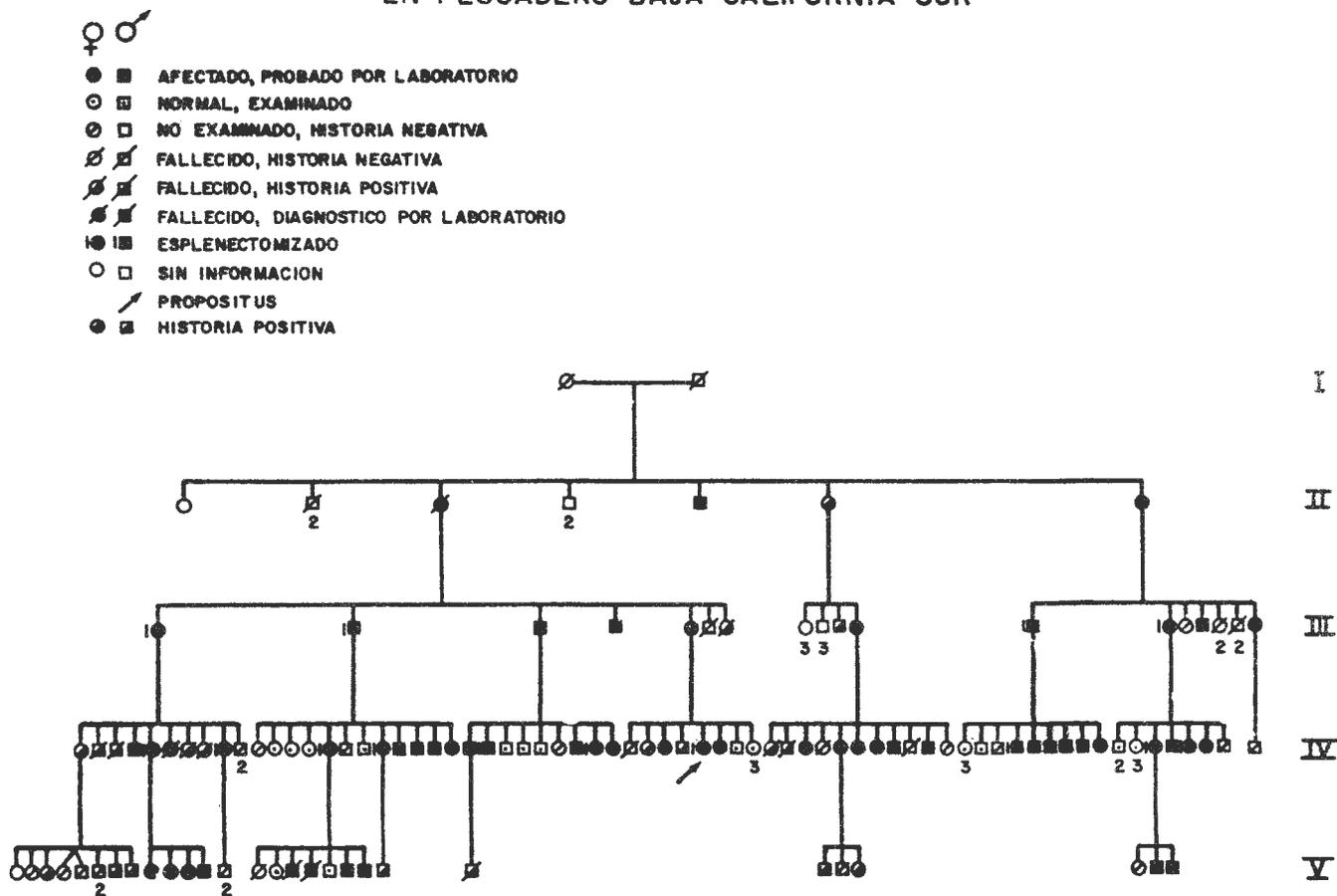
No se observó predominancia en cuanto al sexo y sin tomar en cuenta los casos sin información, encontramos afectados al 56.15% de los familiares, lo cual concuerda con lo descrito en la literatura⁷ (cuadro I).

En la figura 1 exponemos el pedigree, que incluye 20 núcleos familiares afectados, abarcando cinco generaciones. Con un aparente tronco común del padecimiento.

La edad de los 27 pacientes seleccionados para analizar los aspectos clínicos y de laboratorio fue de 11 meses a 65 años (cuadro II), de éstos, 22 se encontraban con el padecimiento clínicamente activo y cinco se encontraban asintomáticos, estos últimos, todos menores de 15 años. Sumando los casos clínicamente activos a los tratados quirúrgicamente, tenemos que el 86.48% del grupo estudiado (37 pacientes) padecía o había padecido la forma clínica de la EFH.

El inicio de la sintomatología varió desde el nacimiento hasta los 51 años de edad, sin embargo en el 68.7% de los casos se presentó antes de los 15 años (cuadro III), aunado a esto, los episodios ictericos recurrentes se presentaron en el 67.57% de los casos (habitualmente asociados a infecciones previas) (cuadro IV); de estos pacientes, el 64% continuó con la ictericia desde el momento de su instalación hasta la fecha del estudio o hasta el momento en que

FIGURA 1
INFORMACION FAMILIAR
ESFEROCITOSIS FAMILIAR HEREDITARIA
EN PESCADERO BAJA CALIFORNIA SUR



Cuadro II

Distribución de la muestra de pacientes con el bazo intacto por grupo de edad y sexo (27 pacientes) en Pescadero Baja California Sur, México

Grupo de edad (años)	Hombres	Mujeres	Total
0 - 9	8	3	11
10 - 19	4	4	8
20 - 29	1	2	3
30 - 39	1	0	1
40 - 49	0	0	0
50 - 59	1	2	3
60	0	1	1
T o t a l	15	12	27

Cuadro III

Inicio de la sintomatología en pacientes con E.F.H. en Pescadero Baja California Sur, México (32 pacientes*)

Grupo de edad (años)	Número	Porcentaje
0 - 4	10	31.26
5 - 9	5	15.63
10 - 14	7	21.87
15 - 19	3	9.37
20	7	21.87
T o t a l	32	100

* 5 pacientes se encontraban asintomáticos, todos ellos menores de 15 años.

Cuadro IV

Sintomatología asociada a episodios ictericos recurrentes en pacientes con Esferocitosis Familiar Hereditaria en Pescadero Baja California Sur, México (25 pacientes)*

Síntomas	No. de casos	Porcentaje
Dolor abdominal	21	84
Anorexia	21	84
Fiebre	15	60
Astenia	18	72
Vómito	14	56
Disnea	10	40
Palpitaciones	8	32

* 12 pacientes no presentaron episodios ictericos recurrentes.

fueron tratados, lo cual habla de una descompensación crónica del padecimiento. De los pacientes tratados quirúrgicamente, siete (70%) fueron intervenidos antes de los 20 años y, de esos siete, tres requirieron colecistecto-

mía por litiasis vesicular, inclusive una paciente de 11 años.

El inicio temprano de la sintomatología y, por ende, de los episodios ictericos recurrentes, además de la precoz instalación de cuadros colelitíasicos, nos lleva a descartar una larga evolución de la enfermedad como causa de su severidad. En la exploración física de los pacientes con el bazo intacto (27 casos) (cuadro V), más de la mitad (55.55%) presentaron tres o más de los signos anotados, mientras que únicamente el 18.51% se encontraron asintomáticos, todos ellos casos pediátricos (el menor de 11 meses y el mayor de 11 años).

Cuadro V

Exploración física en pacientes afectados con E.F.H. en Pescadero, Baja California Sur, México (27 pacientes)

Caso clínico	No. de casos	Porcentaje
Anemia clínica	21	77.77
Ictericia	15	55.55
Esplenomegalia	15	55.55
Adenomegalia*	8	29.62
Hepatomegalia	3	11.11

* Se tomaron en cuenta únicamente si venían acompañados por otro signo de la enfermedad.

Encontramos úlceras crónicas en miembros inferiores en cinco de los pacientes, localizadas en el área maleolar interna y externa en forma unilateral, lo cual difiere de la localización bilateral habitualmente descrita.

Se observaron también (cuadro VI) otras alteraciones físicas relacionadas con la EFH. Estas se presentaron en el 70% de la muestra, no encontrándose ninguna relación entre su presencia y una mayor severidad del padeci-

Cuadro VI

Signos asociados a la Esferocitosis Familiar Hereditaria en Pescadero, Baja California Sur, México (37 pacientes)

Signo asociado	No. casos	Porcentaje	Porcentaje en familiares sanos
Epicanto	18	48.6	25
Puente nasal anormalmente ancho	15	40.5	35
Ojos saltones	8	21.6	0
Desplazamiento de dientes permanentes	6	16.2	5
Úlcera crónica en miembros inferiores	5	13.5	0

miento. El valor diagnóstico de estas alteraciones podemos considerarlo como muy pobre, aunque sí se observa un claro comportamiento diferencial de estas alteraciones entre los sujetos sanos y los afectados.

En los 37 pacientes estudiados se encontró la cuenta de esferocitos y hematrocitos bajo (32.1 ± 5.63). Las demás pruebas utilizadas se describen en el cuadro VII, donde se analizan comparativamente con datos tomados de la literatura⁸⁻¹¹. Las pruebas de laboratorio muestran un claro patrón de descompensación de la patología; encontramos, al igual que en otras poblaciones estudiadas, una sobreproducción de la médula ósea (reticulocitos elevados en alrededor del 90% de los pacientes), sin embargo,

en nuestro caso ésta no es suficiente para compensar la destrucción, lo cual se expresa por anemia e ictericia más severas y más frecuentes en nuestra población. Aunado a esto, el alto porcentaje de presentación de los episodios ictericos (estrechamente relacionados con procesos infecciosos) en alrededor del 67% de los casos contra el 21% descrito por otros autores⁶ y el inicio precoz de la sintomatología hacen pensar en una participación importante de factores externos sobre el curso de la enfermedad. Esta posibilidad deberá ser explorada en un estudio posterior que incluya las condiciones de vida e implique un diseño que pueda establecer temporalidad y permita controlar los factores de confusión.

Cuadro VII

Cuadro comparativo de datos de laboratorio en diferentes estudios acerca de la esferocitosis familiar hereditaria

		Hb	Retic.	Bilirrubinas totales	Número de casos
PRESENTE ESTUDIO					
Afectados	\bar{X}	10.5	8.42	3.22	27
	D.E.	1.87	4.85	2.78	
Esplenectomizados	\bar{X}	13.28	1.5	0.99	10
	D.E.	1.09	1.02	0.65	
Familiares sanos	\bar{X}	12.4	1.16	.79	25
	D.E.	1.75	.47	.50	
MC KINNEY 1965					
Afectados	\bar{X}	12.4	9.9	1.6	76
	D.E.	2.2	4.9	1.1	
Esplenectomizados	\bar{X}	15	4.2	0.5	19
	D.E.	1.3	1.8	0.2	
Familiares sanos	\bar{X}	13.8	2	0.4	87
	D.E.	1.5	1	0.3	87
VAZQUEZ Y OTROS 1964* 11					
Afectados	\bar{X}	6.8	11.21	5.92	20**
	D.E.	2.55	5.49	13.04	

* Datos originales sin procesar (Revisión de casos pediátricos hospitalizados)

** Total de pacientes estudiados; no todos tenían exámenes de laboratorio completos.

\bar{X} Promedio.

D.E. Desviación Estándar.

Referencias

1. Cooper, R.A., Jandl, J.H.: The role of membrane lipids in the survival of red cell in Hereditary Spherocytosis, *J. Clin. Invest.*, 48: 736-744, 1969.
2. Cooper, R.A., Jandl, J.H.: Trastornos eritrocitarios. Anemias debidas a destrucción aumentada de eritrocitos con forma anormal y hemoglobina normal (defectos de la membrana). En: William, J.W. y otros (Ed). *Hematología*. Barcelona, España, Salvat Editores, 1975. p. 391.
3. Glukman, F.: Anemias hemolíticas hereditarias por anomalías de la membrana eritrocitaria. En Radot, V; Hamburger, J; L' hermite F. *Patología médica* Barcelona, España Edit. Espar. 1972. Tomo I, p. 225.
4. Güemez-Sandoval, J.C., Cañedo-Colado, J.A.: Esferocitosis familiar hereditaria en una zona rural de Baja California Sur. *Sal. Pub. Mex.*, 25: 279-284, 1983.
5. Kimberling, W.J., Taylor, R.A., Chapman, R.G., Hubs, H.A.: Linkage and gene localization of hereditary spherocytosis. *Blood*, 52: 5. 859-867, 1978.
6. Krueger, H.C., Burget, E.O.: Hereditary spherocytosis in 100 children. *Mayo Proc.* 41: 821-830, 1966.
7. McKinney, A.A.: Hereditary spherocytosis. Clinical family studies. *Arch. Intern. Med.* 116: 257-261, 1965.
8. McKinney, A.A., Morton, N.E., Kosower, N.S., Schilling, R.P.: Ascertaining genetic carriers of hereditary spherocytosis by statistical analysis of multiple laboratory tests. *J. Clin. Invest.*, 41: 3: 554-567, 1967.
9. Rice-Evans, C.A., Dunn, M.J.: Erythrocyte deformability and disease. *TIBS*, 282-286, 1982.
10. Shoete, S.B., S.E. Lux: The erythrocyte membrane skeleton; pathophysiology. *Hosp. Pract.* 19 (11), 89-108, 1984.
11. Vazquez, S., Dorantes, M.S., Soto, A.R., Toro, A.H., Arias, A., Arias, E.N.: Esferocitosis hereditaria. *Bol. Med. Hosp. Inf. Mex.*, 22 (4): 451-461, 1964.
12. Young, L.E.: Anomalías intracorporales en: Besson P, Mc Dermott W. (Ed) *Tratado de Medicina Interna*, XIII Edición. México, D.F., México, Edit. Interamericana, 1972. Tomo II, p. 1554.