

INDICES ERITROCITARIOS EN LA ESFEROCITOSIS HEREDITARIA

SILVIA EANDI EBERLE, GABRIELA SCIUCCATI, MARIANA BONDUDEL, LILIAN DIAZ,
RAQUEL STACIUK, AURORA FELIU TORRES*Servicio de Hematología-Oncología, Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan, Buenos Aires*

Resumen La esferocitosis hereditaria es un grupo heterogéneo de desórdenes caracterizados por la variabilidad en la clínica, en los defectos proteicos del citoesqueleto eritrocitario y en el tipo de herencia. Se estudió la sensibilidad y especificidad de la concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) y el índice de amplitud de distribución eritrocitaria (ADE) en el *screening* diagnóstico de la esferocitosis hereditaria. Noventa y cuatro pacientes fueron comparados con niños sanos de igual sexo y edad. Todos los índices se obtuvieron por impedancia eléctrica (autoanalizador hematológico *Coulter JT*). En los pacientes con esferocitosis hereditaria, la CHCM (35.67 ± 1.33 g/dl) y el ADE ($20.60 \pm 4.5\%$), fueron significativamente más elevados que en el grupo control (CHCM 33.48 ± 0.68 g/dl, $p < 0.000$; ADE $13.22 \pm 0.9\%$, $p < 0.000$). Con los valores de corte utilizados en nuestro laboratorio (CHCM ≥ 34.5 g/dl; ADE $\geq 14.5\%$) ambos índices elevados mostraron una sensibilidad de 81% y una especificidad de 98.9% en el *screening* de esferocitosis hereditaria. La combinación de ambos índices es un excelente predictor para el diagnóstico de esferocitosis hereditaria.

Palabras clave: esferocitosis hereditaria, CHCM, ADE

Abstract *Erythrocyte indexes in hereditary spherocytosis.* Hereditary spherocytosis is a group of heterogenous disorders characterized by variability in its clinical manifestations, membrane protein defects and inheritance. We analysed the sensitivity and specificity of mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC) and red cell distribution width (RDW) in the diagnostic screening of hereditary spherocytosis. Ninety-four patients were compared to equal number of healthy, age-matched children. All indexes were derived from measurements obtained by aperture impedance (*Coulter Counter Model JT*). In patients with hereditary spherocytosis, MCHC (35.67 ± 1.33 g/dl) and RDW ($20.60 \pm 4.5\%$) were significantly higher than in normal control subjects (MCHC 33.48 ± 0.68 g/dl, $p < 0.000$; RDW $13.22 \pm 0.9\%$, $p < 0.000$). By using a cutoff for the MCHC of 34.5 g/dl and for the RDW of 14.5%, both indexes showed a sensitivity of 81% and a specificity of 98.9%. The combination of the two test is an excellent predictor for the diagnosis of hereditary spherocytosis.

Key words: hereditary spherocytosis, MCHC, RDW

La esferocitosis hereditaria (EH), conocida también con el nombre de enfermedad de Minkowski-Chauffard es un grupo heterogéneo de desórdenes con amplia variabilidad en la clínica, en los defectos de las proteínas del citoesqueleto y en el tipo de herencia. Es la anemia hemolítica hereditaria más frecuente en sujetos caucásicos, donde su incidencia se ha estimado en 1 cada 5000 nacimientos en el norte de Europa¹. Sin embargo, los estudios de fragilidad osmótica en donantes de sangre sugieren la existencia de formas subclínicas que podrían aumentar la prevalencia a 1 cada 2000^{2,3}. En el 75% de los casos, la EH se transmite con carácter autosómico dominante, mientras que el 25% restante presentan un

patrón autosómico recesivo, herencia dominante con penetrancia incompleta o mutaciones espontáneas⁴.

La EH se produce por un defecto intrínseco del glóbulo rojo y se han demostrado alteraciones moleculares de diferentes proteínas que conforman el esqueleto de la membrana eritrocitaria. Esto lleva a un debilitamiento de la unión del esqueleto a la doble capa lipídica con disminución de su estabilidad, formación de microvesículas y pérdida del material lipídico. Como consecuencia de ello la relación superficie/volumen disminuye, y el eritrocito adquiere forma esférica⁵. El cuadro clínico de la EH es muy heterogéneo, aproximadamente el 60% de los pacientes presentan hemólisis parcialmente compensada que se manifiesta con anemia ligera a moderada, ictericia y esplenomegalia. Usualmente la clínica, la historia familiar, el hemograma con la observación del frotis de sangre periférica y una prueba de Coombs negativa permiten plantear el diagnóstico; confirmándolo con la prueba de resistencia globular osmótica (RGO).

Recibido: 26-II-2007

Aceptado: 13-VIII-2007

Dirección postal: Dra. Aurora Feliú Torres, Servicio de Hematología-Oncología, Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan, Combate de los Pozos 1881, 1245 Buenos Aires, Argentina
FAX (54-11)4308-5325 e-mail: afeliu@garrahan.gov.ar

La utilidad de los índices eritrocitarios, aportados por los autoanalizadores hematológicos, en el diagnóstico de diferentes anemias, ha sido publicada por distintos autores^{6,7}. Dos tercios de los pacientes con EH tienen la concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) elevada⁸; además, la respuesta reticulocitaria que tienen estos individuos, junto con la presencia de microsferocitos se traduce en una anisocitosis marcada en el frotis de sangre periférica y un aumento del índice de amplitud de distribución eritrocitaria (ADE). Así, la combinación de ambos parámetros elevados (CHCM-ADE) podría ser indicadora de EH como lo demuestran Michaels LA et al.⁹

En el presente trabajo evaluamos la utilidad de los índices CHCM y ADE como herramienta de *screening* en el diagnóstico de EH.

Materiales y métodos

Se realizó el análisis observacional retrospectivo de los pacientes con diagnóstico de EH que consultaron entre marzo de 1991 y marzo de 2005 al Servicio de Hematología-Oncología del Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan. La EH se diagnosticó en base a la historia clínica, el hemograma por impedancia eléctrica (autoanalyzer hematológico *Coulter JT*), el examen del frotis de sangre periférica y el recuento reticulocitario, y fue confirmada por la RGO postincubación de 24 horas. A todos los pacientes se les solicitó además exámenes de bilirrubina total y directa, láctico deshidrogenasa, haptoglobina y un estudio inmunohematológico. El estudio abarcó al grupo familiar.

Se evaluaron 119 pacientes de los cuales 94 (51 mujeres/ 43 varones; media de edad 5.83±3.97 años) reunieron los criterios de inclusión para el análisis: diagnóstico confirmado de EH con índices hematimétricos completos, ausencia de crisis aplásica, de enfermedades concurrentes y/o antecedente de transfusiones 6 meses previos al diagnóstico. Veinticinco de 119 pacientes fueron excluidos por no reunir los criterios de inclusión antes mencionados.

Los controles fueron niños sanos, pareados por edad y sexo que consultaron durante igual período. Se utilizó el test estadístico t de Student para la comparación de las diferencias de medias entre los grupos. La regresión logística fue

usada para examinar la utilidad diagnóstica de CHCM y ADE en forma individual y combinada. Se utilizó el programa *Stata 7.0* para el análisis estadístico de los datos.

Resultados

Entre marzo de 1991 y marzo de 2005, 980 pacientes fueron derivados al Servicio de Hematología-Oncología para el estudio de anemia. El diagnóstico de EH se realizó en 119 pacientes, que representó el 12.1% de los diagnósticos efectuados en dicho período.

La Tabla 1 muestra las medias, desvíos estándar, intervalos de confianza y p de hemoglobina (Hb), hematocrito (Hto), CHCM y ADE. Se encontró una disminución estadísticamente significativa en los niveles de Hb y Hto entre ambos grupos y un aumento estadísticamente significativo en los niveles de CHCM, ADE y reticulocitos en los pacientes con respecto a los normales.

La Tabla 2 muestra la sensibilidad y especificidad de los índices eritrocitarios evaluados con los valores de corte utilizados en nuestro laboratorio. La CHCM mayor o igual a 34.5 g/dl tuvo una sensibilidad de 86.17% y una especificidad de 90.43%. El ADE mayor o igual a 14.5% tuvo una sensibilidad de 93.62% y una especificidad de 88.3%. Ambos índices combinados permitieron plantear el diagnóstico de EH con una sensibilidad del 81% y una especificidad del 98.9%.

Discusión

La existencia actual de contadores hematológicos automatizados permite obtener no sólo información rápida, útil y de bajo costo para la evaluación de los pacientes con anemia, sino también a partir del análisis de los índices hematimétricos tipificar las mismas.

La CHCM obtenida en forma automatizada fue asumida como una herramienta útil en el diagnóstico de la EH^{7,10} y tanto MacKinney y col.¹¹ como Michaels y col.⁹

TABLA 1.— *Índices eritrocitarios y edad en pacientes con esferocitosis hereditaria (EH) y grupo control*

	Pacientes (n=94)	IC 95%	Controles (n=94)	IC 95%	p
Edad en años	5.83 ± 3.97	5.02 - 6.65	5.83 ± 3.99	5.01 - 6.64	0.9896
Hb g/dl	10.19 ± 1.59	9.87 - 10.52	12.51 ± 0.94	12.32 - 12.7	0.0000
Hto %	28.62 ± 4.31	27.73 - 29.50	37.22 ± 2.69	36.67 - 37.77	0.0000
CHCM g/dl	35.67 ± 1.33	35.39 - 35.94	33.48 ± 0.68	33.34 - 33.62	0.0000
ADE %	20.60 ± 4.5	19.69 - 21.53	13.22 ± 0.9	13.04 - 13.41	0.0000
Reticulocitos %	13.52 ± 8.83	11.70 - 5.34	1.26 ± 1.17	1.01 - 1.50	0.0000

Datos presentados como media ± desvío estándar; IC: Intervalo de confianza

Hb: hemoglobina; Hto: hematocrito; CHCM: concentración hemoglobina corpuscular media; ADE: amplitud de distribución eritrocitaria

TABLA 2.— Sensibilidad y especificidad de los índices CHCM y ADE en pacientes con EH

Índice hematimétrico	Valor de corte	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
CHCM g/dl	≥ 34.5	86.17	90.43
ADE %	≥ 14.5	93.62	88.30
CHCM y ADE	≥ 34.5 y ≥ 14.5	81.00	98.90

CHCM: concentración hemoglobina corpuscular media; ADE: amplitud de distribución eritrocitaria

demostraron valores de CHCM más altos en pacientes con EH que en individuos normales. Sin embargo, Zanella y col.¹² no pudieron demostrar dicha asociación.

Por otra parte, el ADE es una medida de la heterogeneidad del tamaño de la población eritrocitaria y puede estar aumentado en ciertas anemias normocíticas tales como la deficiencia temprana de hierro, deficiencias nutricionales mixtas, hemoglobinopatías, mielofibrosis y anemias sideroblásticas adquiridas^{6, 11, 13}. Se ha informado previamente que el ADE obtenido por impedancia es normal en los pacientes con EH^{6, 13}.

Los resultados del presente trabajo muestran que la CHCM mayor o igual a 34.5 g/dl en asociación con un ADE mayor o igual a 14.5%, ambos índices obtenidos por impedancia eléctrica, constituyen una herramienta útil de screening en pacientes con sospecha diagnóstica de EH.

Por lo tanto, consideramos que en la evaluación de un paciente con anemia, esplenomegalia e ictericia, la presencia de un CHCM y ADE elevados permiten plantear la probabilidad diagnóstica de EH, la que deberá posteriormente confirmarse con estudios hematológicos específicos (RGO).

Bibliografía

1. Morton N, MacKinney A, Kosower NS, et al. Genetics of spherocytosis. *American Journal of Human Genetics* 1962; 14: 170-84.
2. Eber SW, Pekrun A, Neufeldt A, Schroter W. Prevalence of increased osmotic fragility of erythrocytes in German Blood donors: screening using a modified glycerol lysis test. *Annals of Hematology* 1992; 64: 88-92.
3. Godal HC, Heisto H. High prevalence of increased osmotic fragility of red blood cells among Norwegian blood donors. *Scandinavian Journal of Haematology* 1981; 27: 30-4.
4. Gallagher P, Jarolim P. Red cell membrane disorders. In: Lee R, Forester J, Lukes J et al.(eds) *Wintrobe's Clinical Hematology* 10th ed. Baltimore: Williams and Wilkins 1999; 1133-59.
5. Palek J, Jarolim P. Clinical expression and laboratory detection of red cells membrane protein mutations. *Semin Hematol* 1993; 30: 249-51.
6. Bessman JD, Gilmer PR, Gardner FH. Improved classification of anemias by MCV and RDW. *American J Clin Pathol* 1983; 80: 322-9.
7. Bessman JD. Mean cell hemoglobin concentration sometimes useful. *N Engl J Med* 1979; 301: 443.
8. Hansen DM. Hereditary anemias of increased destruction. In: Lotspeich-Steininger CA, Stiene-Martin EA, Koepke JA (eds) *Clinical hematology*. Philadelphia: JB Lippincott, 1992: 242-4.
9. Michaels LA, Cohen AR, Zhao H, et al. Screening for hereditary spherocytosis by use of automated erythrocyte indexes. *Journal of Pediatrics* 1997; 130: 957-60.
10. Gottfried EL. Erythrocyte indices with the electronic counter. *N Engl J Med* 1979; 300: 1277.
11. MacKinney AA, Morton NE, Kosower NS, Schilling RF. Ascertaining genetic carriers of hereditary spherocytosis by statistical analysis of multiple laboratory tests. *J Clin Invest* 1962; 41: 554-67.
12. Zanella A, Barosi G, Berzunit A. Relative iron deficiency in hereditary spherocytosis. *Am J Hematol* 1989; 31: 81-6.
13. Evans TC, Jehle D. The red cell distribution width. *J Emerg Med* 1991; 9: 72-4.

FE DE ERRATA

Tau C. Tratamiento de osteogénesis imperfecta con bisfosfonatos. *Medicina (Buenos Aires)* 2007; 67: 389-95.

ERRATUM

Tau C. *Treatment of osteogenesis imperfecta with biphosphonates. Medicina (Buenos Aires)* 2007; 67: 389-95.

In the Abstract, line 4, the text reads: "Treatment is less effective after completion of growth is here". The sentence should have read: "Treatment is less effective after completion of growth".