

GUÍA ESFEROCITOSIS HEREDITARIA

Diagnóstico y manejo en población pediátrica

Autores: Sofía Martín-Consuegra, Elena Sebastián, y José Antonio Salinas

1. Introducción

La esferocitosis hereditaria (EH) es la membranopatía más frecuente en Europa. Su incidencia es de 1 individuo afecto por cada 2000-5000 en la población caucásica(1). Presenta carácter hereditario autosómico dominante (75%), mayoritariamente, pero se pueden presentar casos de herencia recesiva o mutaciones de novo.

Se debe a mutaciones en los genes de las proteínas que componen el citoesqueleto de la membrana de los hematíes que alteran su **deformabilidad**, lo cual aumenta la destrucción de hematíes en el bazo y disminuye su vida media(2).

Las proteínas fundamentalmente afectas son anquirina 1 (mutaciones en el gen ANK1, 50-60%), β -espectrina (gen SPTB, 20%), α -espectrina (SPTA1<5%), banda 3 (SLC4A1, 15-25%) y proteína 4.2 (EPB42, < 5%); aprox. el 10% presenta mutaciones no identificadas.

Se presenta como un síndrome hemolítico crónico con expresión clínica muy heterogénea. En población pediátrica cursa desde formas asintomáticas y sin anemia por hemólisis compensada, a casos de hidrops fetal(3). Los datos clínicos más característicos son anemia hemolítica crónica extravascular, ictericia y esplenomegalia, aunque es poco frecuente en neonatos. Esto supone, en ocasiones, un mayor reto en el diagnóstico de pacientes pediátricos con esferocitosis hereditaria con fenotipos clínicos leves o moderados y un retraso en el seguimiento, tratamiento y control de complicaciones de estos pacientes.

Este documento pretende ser una guía de abordaje de la esferocitosis hereditaria en población pediátrica en la práctica clínica habitual.

2. Abordaje diagnóstico inicial

La tríada clínica de anemia, ictericia y esplenomegalia característica de la esferocitosis hereditaria en adultos, es infrecuente en los neonatos y la mayor parte de población pediátrica, aunque la esplenomegalia suele estar presente en más de la mitad de los niños. Generalmente, la sospecha clínica debe hacerse ante un niño con hiperbilirrubinemia y/o antecedentes familiares de esferocitosis hereditaria. Es aconsejable que la clasificación de la enfermedad en leve, moderada o severa (según los valores de hemoglobina, bilirrubina y reticulocitos), se haga cuando el paciente esté clínicamente estable para no sobreestimar la severidad de la enfermedad (4).

No es necesario demorar el estudio diagnóstico hasta que el paciente presente mayor edad o mayor repercusión clínica. Un diagnóstico precoz permitirá identificar aquellos casos que debutan en el periodo neonatal con cuadros graves de hemólisis que precisan un seguimiento perinatal estrecho e incluso fototerapia o exanguinotransfusión (5).

Inicialmente, debe realizarse un diagnóstico diferencial de causas de anemia hemolítica extravascular (triada característica de reticulocitosis, hiperbilirrubinemia a expensa de indirecta, disminución de Hb A1c) solicitando las siguientes pruebas diagnósticas para ello:

- **Pruebas de laboratorio.** Permiten comprobar si el paciente presenta hallazgos analíticos de hemólisis extravascular y la gravedad de los mismos.
 - **Analítica de sangre.** En el hemograma es característico observar un aumento de la concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM), de la amplitud de distribución eritrocitaria (ADE) y de los reticulocitos, con un volumen corpuscular medio (VCM) normal o disminuido, acompañado o no de anemia de diferente cuantía. En general en un neonato con una CHCM >36,5 a 37 g/dl, una esferocitosis hereditaria es probable. El ratio CHCM/VCM es útil, siendo muy probable una esferocitosis hereditaria si es >0,36(3).
 - En la bioquímica, se puede observar un incremento de **bilirrubina sérica** a expensa de indirecta y de **lactato deshidrogenasa (LDH)**, y un descenso de haptoglobina. En pacientes que presenten una elevación de bilirrubina indirecta discordante con los niveles de hemoglobina, deberá plantearse la posibilidad de coexistencia de un síndrome de Gilbert (6).
 - **Test de Coombs directo**, que deberá ser negativo para realizar un diagnóstico diferencial con la anemia hemolítica de etiología autoinmune (AHAI) (7).
 - **Extensión de sangre periférica.** Aunque es característica la presencia de esferocitos (hematíes con forma redondeada, tamaño pequeño e intensamente coloreados careciendo de aclaramiento central), no es un dato diagnóstico de esta entidad. En neonatos, la morfología de sangre periférica es más inespecífica, pudiendo no observarse esferocitos en cuantía significativa. Además, pueden observarse esferocitos en otras entidades patológicas como la AHAI o el síndrome hemolítico por incompatibilidad ABO e incluso en recién nacidos sanos (3,4,8,9).
- **Ecografía de abdomen.** Para descartar la presencia de colelitiasis y/o esplenomegalia secundarias al síndrome hemolítico crónico (no útil en el recién nacido). La esplenomegalia puede detectarse hasta en el 50% de lactantes con EH en los primeros años de vida y hasta en el 75- 95% de niños mayores. Se recomienda realizar una ecografía anual a partir de los 5 años y siempre antes de una esplenectomía programada(10).

Junto con las pruebas referidas, será fundamental recoger la **historia familiar**. Es recomendable interrogar directamente sobre antecedentes de anemia, ictericia, esplenomegalia o litiasis biliares, ya que en formas leves puede no haberse realizado estudio familiar previo. En ocasiones, antecedentes de esplenectomía en la infancia en familiares adultos asintomáticos pueden orientar también al diagnóstico (3).

Por último, debe descartarse presencia de infecciones u otras etiologías que puedan desencadenar cuadros de hemólisis extravascular en niños (anemias microangiopáticas, enfermedad hemolítica del recién nacido por incompatibilidad ABO/Rh, sepsis, etc.).

3. Diagnóstico confirmatorio

Las pruebas que nos pueden ayudar a confirmar el diagnóstico son:

- **Test de fragilidad osmótica:** Mide la resistencia a la lisis de los eritrocitos en medio salino hipotónico; en la esferocitosis, al exponer los hematíes a concentraciones

decrecientes de CINA, se observará una lisis anticipada respecto al control normal a temperatura ambiente y de forma más marcada tras incubación a 37°C (11). El resultado de la prueba puede verse afectado por presencia de escasos esferocitos o por reticulocitosis concomitante, dando lugar a un número considerable de falsos negativos (12,13).

- **Test de lisis con glicerol acidificado y pink-test.** Se trata de otras pruebas que miden el aumento de la lisis de los hematíes mediante soluciones tampón, aunque también presentan baja sensibilidad. Este tipo de pruebas “indirecta” no se realizan de forma rutinaria en muchos laboratorios, ni son específicas de la EH, ya que pueden verse afectadas en varias condiciones, como en la reticulocitosis, otras anemias hemolíticas, enzimopatías y otras membranopatías, por lo que no se consideran gold estándar para el diagnóstico de la EH (11,12).
- **Estudio de deformabilidad por ectacitometría:** Técnica de referencia para valorar la capacidad de deformación eritrocitaria en un gradiente osmótico. Muy útil para el diagnóstico diferencial entre EH, eliptocitosis, piropoiquilocitosis, ovalocitosis y estomacitosis, pero con escasa disponibilidad en los laboratorios.
- **Test de EMA (eosin 5’maleimida).** Análisis mediante citometría de flujo en el cual el marcador fluorescente EMA se une 80% a la proteína de membrana banda 3 (14) y 20% a otras proteínas del complejo Rh. Así, la medida de la fluorescencia de EMA detecta pérdida de superficie de membrana, si esa pérdida incluye banda 3 o complejo Rh. Se cree que las vesículas de membrana que contienen banda 3 se pierden debido a déficit de espectrina y anquirina y CD47 de proteína 4.2, así el EMA detecta todas las formas de esferocitosis, no solo aquellas debidas específicamente al déficit de banda 3 (13). Cuando existe una disminución de fluorescencia >21% respecto a controles normales el test se considera POSITIVO(6). Se considera normal hasta una disminución del 16%; y entre 16 y 21% se considera un resultado controvertido; el cut-off debe ser establecido por cada laboratorio (15).

Es la prueba más sensible y específica para el diagnóstico de esferocitosis hereditaria, independientemente de la edad del paciente (7,16). Hay que tener en cuenta que el test EMA puede ser también muy positivo en otras membranopatías, como en la piropoiquilocitosis hereditaria, que se acompaña de VCM muy disminuido y presencia de microsferocitos-esquistocitos en el frotis de sangre periférica.

- **Electroforesis de proteínas de la membrana eritrocitaria.** Puede realizarse como paso previo al análisis genético para detectar la proteína afecta. Permite diferenciar la EH de las anemias diseritropoyéticas congénitas (ADC) que presentan una hipoglicosilación de la proteína banda 3(9,17); se trata de una técnica disponible solo en muy pocos centros de referencias de eritropatología en España.
- **Estudio Molecular de genes codificantes proteínas de membrana.** Permite el diagnóstico de certeza en una membranopatía. Se realiza mediante paneles de secuenciación masiva (next generation sequencing, NGS) que analizan múltiples genes en un único procedimiento facilitando un diagnóstico más rápido. En torno al 70% de mutaciones presentan herencia autosómica dominante y su expresión clínica suele ser leve o moderada. Sin embargo, los defectos en las proteínas α -espectrina y proteína 4.2 son de carácter recesivo y pueden cursar con un fenotipo más agresivo(9). Los estudios genéticos nos permiten discernir, en aquellos casos sin historia familiar de esferocitosis, entre mutaciones de novo o mutaciones de herencia autosómica recesiva (2).

El estudio molecular, acompañado de otras pruebas de laboratorio que identifican la fragilidad osmótica es esencial en pacientes con resultados dudosos en los test

tradicionales, en pacientes que requieren transfusiones o las anemias hemolíticas en neonatos (*). (11,15).

Tabla 1. Alteraciones genéticas en EH(1,3)

Símbolo de la enfermedad	Fenotipo	Gen	Proteína	Cromosoma afectado	Herencia Frecuencia	Severidad
HS1	Esferocitosis hereditaria tipo 1	ANK1	Ankirina-1	8p11.21	AD - 40-50%	Leve/Moderada
HS2	Esferocitosis hereditaria tipo 2	SPTB	β -espectrina	14q23.3	AD - 15-30%	Leve/Moderada
HS3	Esferocitosis hereditaria tipo 3	SPTA1	α -espectrina	1q23.1	AR - <5%	Severa
HS4	Esferocitosis hereditaria tipo 4	SLC4A1	Banda3	17q21.31	AD - 20-35%	Leve/Moderada
HS5	Esferocitosis hereditaria tipo 5	EPB42	Proteína 4.2	15q15.2	AR - <5%	Leve/Moderada

4. Diagnóstico diferencial

Ante una anemia hemolítica congénita hay que hacer el diagnóstico diferencial preferentemente entre membranopatía, enzimopatía y hemoglobinopatía. La hemólisis extravascular, una herencia generalmente con patrón AD y alteraciones morfológicas eritrocitarias va a orientar hacia una membranopatía.

Aunque no es habitual un diagnóstico erróneo en estos pacientes, la mayoría de ocasiones sucede en formas clínicas leves, al presentarse otra sintomatología acompañante no característica de la EH o al no tener acceso a las pruebas diagnósticas anteriormente referidas.

En la Tabla 2 se recogen las principales diferencias en los resultados de las pruebas complementarias en pacientes con EH respecto a otras anemias hemolíticas extravasculares. En función de la sospecha diagnóstica, también puede estar indicado realizar serologías (incluyendo el parvovirus B19, si el paciente presenta una crisis aplásica), actividad enzimática de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G6PD) y piruvato kinasa (PK), para descartar enzimopatías, estudio de hemoglobinas para descartar hemoglobinopatías y talasemias(7), test de Coombs o estudios de médula ósea (si hay sospecha de eritroblastopenias o anemia diseritropoyética).

En el periodo neonatal puede ser un reto diferenciar la esferocitosis hereditaria de la incompatibilidad ABO, ya que a veces el test de Coombs puede ser negativo en la incompatibilidad ABO, y puede cursar también con anemia, hiperbilirrubinemia, microesferocitos y alteración de la fragilidad osmótica. Sin embargo, generalmente se detectan anticuerpos. La combinación de EH e incompatibilidad ABO es rara, pero muy grave. Además, es importante realizar el diagnóstico diferencial con ADC II, ya que se han descrito casos de pacientes referidos como EH que finalmente son ADC II (18).

Con respecto a otras membranopatías es importante destacar:

- En la xerocitosis (o estomatocitosis deshidratada) hay aumento CHCM, una disminución de la fragilidad osmótica in vitro, pero menor deformabilidad por aumento de la viscosidad, lo que conlleva a hemólisis. Los hematíes son hiperocrómicos y deshidratados, y suele haber dianocitos y estomatocitos <10%. El VCM suele estar aumentado por la reticulocitosis. Tipo 1: Piezo1, tipo 2: KCNN4

- En la estomatocitosis con hiperhidratación: descenso CHCM y fragilidad osmótica muy aumentada. Frecuentes estomatocitos (40-60%), VCM muy aumentado hasta 140 fl. Se da por deficiencia de banda 7.2 (estomatina) secundaria, ya que el gen es normal.

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de anemias hemolíticas (1,16,17,19,20)

	EH	EC	Piropoiquilosis	Hemoglobopatías	Enzimopatías	AHAI	ADC II
VCM	Normal o ↓	Normal	↓↓↓	↓ o normal	Normal	↑ o normal	Normal
CHCM	↑	Normal		Normal			
ADE	↑	+/-	↑			↑	Normal
Reticulocitos	↑	+/-	↑	+/-	↑	↑	↓
Bilirrubina	↑	+/-	↑	+/-		↑	↑
LDH	↑	Normal	↑	+/-	↑	↑↑	
Haptoglobina	↓	Normal	↓	+/-		↓↓	
Coombs directo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	+++	Negativo
Morfología	Esferocitos	Eliptocitos	Microesferocitos/esquistocitos	Hematías falciformes, dianocitos, cuerpos de Heinz	Excentrocitos, equinocitos, etc	Anisocitosis	Anisocitosis
Ecografía abdominal	Esplenomegalia y/o colelitiasis	Normal	Esplenomegalia	Normal o esplenomegalia o hepatomegalia o colelitiasis			Esplenomegalia, hepatomegalia y/o colelitiasis
Fragilidad osmótica	↑	Normal o ↑	Anormal(13)* (15) dudoso		Normal	↑	↑
Test de EMA	+	Normal	++			Normal	+(+/-)

EH: esferocitosis hereditaria; EC: eliptocitosis congénita; AHAI: anemia hemolítica autoinmune; ADC II: anemia diseritropoyética tipo II; *No suficientes datos publicados

Es importante el diagnóstico diferencial con la estomatocitosis hereditaria, ya que en ésta, la esplenectomía está contraindicada por complicaciones trombóticas.

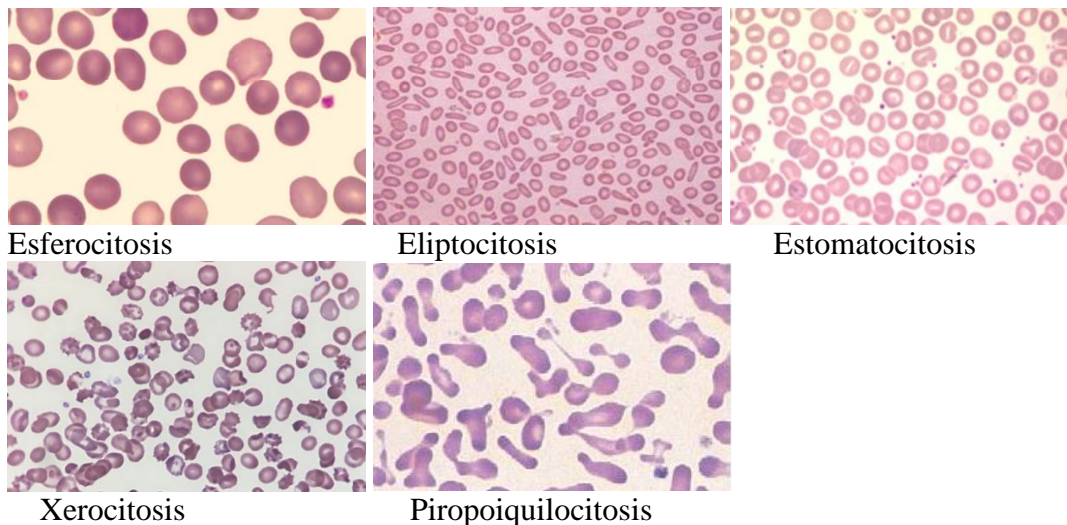


Figura con frotis de distintas membranopatías

5. Seguimiento del paciente con esferocitosis hereditaria

- **Controles analíticos y ecográficos.** En pacientes estables, sin datos de hemólisis moderada o severa, ni presencia de otras complicaciones; se recomienda seguimiento anual, aunque en la literatura no se considera necesario realizar analítica en cada consulta. En niños, se debe controlar el desarrollo corporal y advertir a las familias del riesgo de crisis aplásicas secundarias a infecciones virales(7). En los pacientes con EH severa no existen recomendaciones en cuanto a la periodicidad del seguimiento, por lo que dependerá de la clínica, las complicaciones existentes y el soporte terapéutico que precise el paciente(21). En la *Tabla 3* se recogen los criterios para establecer la severidad clínica de la EH y poder adecuar el seguimiento del paciente. Así mismo, no existen claras recomendaciones para solicitar ecografías abdominales de control evolutivo de esplenomegalia y/o colelitiasis. Se valorará de forma individualizada en pacientes sintomáticos.

Tabla 3. Clasificación de la severidad de la EH (10)

	Leve	Moderada	Grave
Hemoglobina (g/dL)	>10	8-10	<8
Reticulocitos (%)	3-5,9%	6-9,9%	>10%
Bilirrubina (mg/dL)	<2	2-3	>3

- **Educación sobre la enfermedad.** Es recomendable que el paciente y la familia sepan reconocer los datos de empeoramiento del síndrome hemolítico crónico y el debut de crisis hemolíticas agudas que puedan requerir asistencia sanitaria, así como evitar los posibles factores desencadenantes.
- **Consejo genético y estudio familiar.** El estudio familiar de EH permite detectar a aquellas personas que presentan la enfermedad de forma asintomática o leve o con mutaciones de novo, antes de que desarrollen complicaciones. Así mismo, es importante para un manejo perinatal estrecho de neonatos con padres portadores de mutaciones de herencia recesiva y que, por tanto, de estar afectados, pueden debutar con cuadros de hiperbilirrubinemia grave. El consejo genético está indicado especialmente en casos de mutaciones de novo o con herencia autosómica recesiva(6).

6. Complicaciones más frecuentes

- **Crisis hemolíticas.** Los pacientes con EH generalmente presentan un cuadro de hemólisis crónica compensada, aunque en presencia de otros factores estresantes como un proceso infeccioso puede producirse un empeoramiento de la hemólisis o incluso crisis hemolíticas(22). Se cree que esto es debido a una activación del sistema reticuloendotelial secundario a la infección. En ocasiones, el diagnóstico de pacientes con EH leve se realiza ante un paciente que, debido a la crisis hemolítica, presenta hiperbilirrubinemia y anemia durante un proceso infeccioso(23). En población pediátrica, sucede frecuentemente asociado a infecciones virales, por lo que se debe informar a los padres del riesgo de descompensación clínica y de la posible necesidad de control estrecho y tratamiento de soporte ante estas situaciones(3,10).

- **Crisis aplásicas.** Son menos frecuentes que las crisis hemolíticas, pero de mayor gravedad(10). En pacientes con factores predisponentes como trastornos de la serie eritroide, hasta el 70-80% de las crisis aplásicas son debidas a infecciones por parvovirus B19(22,24). Esto es debido a que este patógeno presenta tropismo por los precursores eritroides y al infectarlos, inhibe su desarrollo y se produce una marcada caída de la eritropoyesis y reticulocitopenia(10,24,25). Por tanto, cuando se detecta anemia severa arregenerativa en el contexto de un cuadro infeccioso, se recomienda descartar precozmente la infección por parvovirus B19, ya que hasta el 85% de pacientes presentan IgM en la fase aguda de la infección(22,26). Habitualmente, estos pacientes pueden requerir soporte transfusional hasta la resolución de la fase aguda de la infección. Es importante sospechar la infección si el paciente requiere ingreso, para evitar brote de infecciones en pacientes onco-hematológicos. Además, hay que tener especial precaución en evitar el contacto de estos pacientes con mujeres embarazadas, ya que el parvovirus B19 puede causar infecciones intrauterinas severas. (26).
- **Infecciones.** El riesgo de infecciones es mayor en los dos primeros años tras la esplenectomía, aunque posteriormente, los pacientes siguen presentando un riesgo aumentado, por lo que es importante la vacunación previa a la intervención. Se debe completar al menos dos semanas antes de la cirugía y debe cubrir gérmenes encapsulados (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae b* y *Neisseria meningitidis*). Los pacientes esplenectomizados también presentan mayor riesgo de infecciones zoonóticas por *Babesia*, *Bordetella* y especies de *Capnocytophaga*, causadas por la mordedura de animales(27). Se debe informar al paciente y a sus familiares del mayor riesgo infeccioso secundario a la asplenia y del riesgo de sepsis inmediatamente posterior a la esplenectomía(7).
- **Colelitiasis y barro biliar.** Es una de las complicaciones más frecuentes. Debido a la hemólisis crónica, se produce un recambio eritrocitario aumentado y un incremento de productos de degradación en el hígado, que favorecen el desarrollo de litiasis biliares. Estos cálculos biliares pueden producir colecistitis, colangitis o pancreatitis(19,23).
- **Eritropoyesis extramedular.** Esta complicación puede observarse en pacientes que no han sido esplenectomizados. Generalmente, estos focos de tejido hematopoyético se localizan intratorácicos, paraespinales o en hilio renal. Su diagnóstico se puede realizar mediante resonancia magnética. Con la esplenectomía, se detiene el crecimiento de estas masas pero no desaparecen(10,28).
- **Sobrecarga férrica.** Se debe fundamentalmente a dos motivos. Uno es que se produce un aumento de la absorción de hierro a nivel intestinal como mecanismo de compensación de la anemia crónica. El otro desencadenante es el acúmulo de hierro secundario a las transfusiones periódicas en pacientes con clínica severa(29).

7. Abordaje terapéutico

- **Suplementación con ácido fólico.** Se recomienda en casos de EH moderada o severa(7). Las dosis recomendadas oscilan entre 1-5 mg/día en función de los niveles de

folato, dosis bajas suelen ser suficientes en niños mayores por ejemplo 5 mg 1-2 veces por semana y en menores de 5 años 1 mg diario.(21).

- **Soporte transfusional.** Neonatos con EH pueden presentar cuadros severos de hiperbilirrubinemia, precisando fototerapia y exanguinotransfusiones en las primeras semanas de vida. Estos pacientes suelen necesitar varias transfusiones en los primeros meses de vida, sin embargo, los requerimientos transfusiones generalmente disminuyen a partir del primer año de vida(3,10). En aquellos pacientes con formas moderadas o severas de la enfermedad que sigan precisando soporte transfusional periódico, se deberán transfundir hemoderivados con el mismo fenotipo del paciente(21), para evitar el riesgo de aloinmunización.
- **Esplenectomía.** Es un tratamiento efectivo y seguro para reducir la hemólisis crónica y las complicaciones asociadas a la misma(27). Presenta buenos resultados en el paciente pediátrico con rara frecuencia de complicaciones (<1%)(7). La principal complicación de esta técnica es el riesgo de sepsis fulminante postesplenectomía, que es inversamente proporcional a la edad del paciente. Se debe vacunar al paciente previamente como ya se ha comentado. Está indicada en formas severas de la enfermedad que presenten crisis hemolíticas, esplenomegalia significativa, colelitiasis o retraso en el desarrollo. En casos moderados se considerará de forma individualizada y no se recomienda en formas leves. El tamaño del bazo no es por sí mismo un criterio para la realización de esplenectomía. Siempre que sea posible, no se recomienda esta técnica terapéutica antes de los 6 años de edad(7). En la mayoría de pacientes se realiza una esplenectomía total. Algunos grupos abogan por realizar una esplenectomía parcial (extirpación del 90% del bazo) en niños más pequeños y para intentar disminuir el riesgo de infección por asplenia. En ambas técnicas, el abordaje de elección es por vía laparoscópica. Se han observado resultados satisfactorios tanto con la esplenectomía total como con la esplenectomía parcial, mejorando la calidad de vida de los pacientes. En las series de casos, se ha recogido un porcentaje bajo de pacientes con esplenectomía parcial que han presentado una regeneración del tejido esplénico remanente, con empeoramiento de la clínica y necesidad de una segunda esplenectomía(10,27,30–32).
- **Colecistectomía.** En los últimos años, no se ha visto beneficio en la realización de colecistectomía profiláctica en aquellos pacientes en los que se realiza esplenectomía, ya que la hemólisis crónica y las complicaciones asociadas mejoran tras la extirpación del bazo. Se recomienda la colecistectomía en pacientes con clínica secundaria a la litiasis biliar. En pacientes asintomáticos con colelitiasis, se recomienda un seguimiento ecográfico estrecho (7,21,33).
- **Antibióterapia.** Se ha demostrado que la profilaxis antibiótica reduce el riesgo de infección en los pacientes esplenectomizados. Se recomienda el uso de penicilina V o amoxicilina, y en alérgicos a penicilinas, eritromicina o trimetoprim-sulfametoxazol. La duración de la profilaxis debe ser hasta que el niño cumpla 5 años y/o hasta 12 meses después de la intervención. En pacientes que presenten sepsis postquirúrgica, deberá valorarse individualmente el prolongar el tiempo de tratamiento. Existe controversia en el empleo de profilaxis antibiótica en procedimientos invasivos, aunque generalmente también se recomienda. Se recomienda vacunación siguiendo las recomendaciones de la AEP y en caso de procesos infeccioso de vías altas iniciar tratamiento antibiótico lo más

precoz posible ante la posibilidad de infección por neumococo. En caso de vacunación incompleta se puede recomendar la vacunación hasta 3 años postesplenectomía (27).

- **Antiagregación.** La trombocitosis reactiva es una consecuencia frecuente de la esplenectomía en los pacientes con EH. La incidencia de complicaciones trombóticas en población pediátrica no está bien definida y únicamente se reportan pequeñas series de casos(31). Algunos estudios reflejan un riesgo muy bajo de complicaciones trombóticas, por lo que la profilaxis de complicaciones trombóticas es controvertida y no está indicada de forma generalizada. El riesgo trombótico no sólo es por la trombocitosis sino por la destrucción de hematíes, neutrófilos (NETs) y plaquetas en sangre periférica que se consideran factor protrombóticos ,junto con otros factores como son la hipercolesterolemia, obesidad, inmovilización. (7,34). Los eventos trombóticos suelen ocurrir en 2º-3º década de la vida en esplenectomizados y en pacientes poco controlados tras el alta en Pediatría. Se deben hacer recomendaciones de vida saludable: dieta, no fumar y hacer un seguimiento por el Medico de familia de forma anuale para valorar hipercolesterolemia,HTA y otros factores de riesgo cardiovascular.

(*) Laboratorios de referencia designados CSUR Eritropatología:

H. de Sant Joan de Deu/H. de la Santa Creu i Sant Pau
Hospital General U. Gregorio Marañón

Bibliografía

1. Andolfo I, Russo R, Gambale A, Iolascon A. New insights on hereditary erythrocyte membrane defects. *Haematologica*. noviembre de 2016;101(11):1284-94.
2. Tole S, Dhir P, Pugi J, Drury LJ, Butchart S, Fantauzzi M, et al. Genotype–phenotype correlation in children with hereditary spherocytosis. *British Journal of Haematology*. 2020;191(3):486-96.
3. Christensen RD, Yaish HM, Gallagher PG. A Pediatrician’s Practical Guide to Diagnosing and Treating Hereditary Spherocytosis in Neonates. *Pediatrics*. junio de 2015;135(6):1107-14.
4. Güngör A, Yaralı N, Fettah A, Ok-Bozkaya İ, Özbek N, Kara A. Hereditary spherocytosis: Retrospective evaluation of 65 children. *Turk J Pediatr*. 2018;60(3):264-9.
5. Fanhchaksai K, Manowong S, Natesirinilkul R, Sathitsamitphong L, Charoenkwan P. Flow Cytometric Test with Eosin-5-Maleimide for a Diagnosis of Hereditary Spherocytosis in a Newborn. *Case Rep Hematol*. 2019;2019:5925731.
6. Kang L-L, Liu Z-L, Zhang H-D. Gilbert’s syndrome coexisting with hereditary spherocytosis might not be rare: Six case reports. *World J Clin Cases*. 26 de mayo de 2020;8(10):2001-8.
7. Bolton-Maggs PHB, Langer JC, Iolascon A, Tittensor P, King M-J, General Haematology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis--2011 update. *Br J Haematol*. enero de 2012;156(1):37-49.
8. Liao L, Xu Y, Wei H, Qiu Y, Chen W, Huang J, et al. Blood cell parameters for screening and diagnosis of hereditary spherocytosis. *J Clin Lab Anal*. mayo de 2019;33(4):e22844.
9. Ciepela O. Old and new insights into the diagnosis of hereditary spherocytosis. *Ann Transl Med*. septiembre de 2018;6(17):339.
10. Comité Nacional de Hematología, Donato H, Crisp RL, Rapetti MC, García E, Attie M. [Hereditary spherocytosis. Review. Part II. Symptomatology, outcome, complications, and treatment]. *Arch Argent Pediatr*. abril de 2015;113(2):168-76.
11. Arora RD, Dass J, Maydeo S, Arya V, Radhakrishnan N, Sachdeva A, et al. Flow cytometric osmotic fragility test and eosin-5'-maleimide dye-binding tests are better than conventional osmotic fragility tests for the diagnosis of hereditary spherocytosis. *Int J Lab Hematol*. junio de 2018;40(3):335-42.

12. Bianchi P, Fermo E, Vercellati C, Marcello AP, Porretti L, Cortelezzi A, et al. Diagnostic power of laboratory tests for hereditary spherocytosis: a comparison study in 150 patients grouped according to molecular and clinical characteristics. *Haematologica*. abril de 2012;97(4):516-23.
13. David G. Nathan, Frank A. Oski. *Hematology and Oncology of Infancy and Childhood*. Elsevier Saunders; 2015.
14. Glenthøj A, Sharfo A, Brieghel C, Nardo-Marino A, Birgens H, Petersen JB. Improving the EMA Binding Test by Using Commercially Available Fluorescent Beads. *Front Physiol*. 2020;11:569289.
15. Arrizabalaga B, Ataúlfo González F, Remacha ÁF. *Eritropatología*. Ambos Marketing Services; 2017.
16. Ma S, Deng X, Liao L, Deng Z, Qiu Y, Wei H, et al. Analysis of the causes of the misdiagnosis of hereditary spherocytosis. *Oncol Rep*. septiembre de 2018;40(3):1451-8.
17. Gambale A, Iolascon A, Andolfo I, Russo R. Diagnosis and management of congenital dyserythropoietic anemias. *Expert Rev Hematol*. marzo de 2016;9(3):283-96.
18. Kedar P, Parmar V, Devendra R, Gupta V, Warang P, Madkaikar M. Congenital dyserythropoietic anemia type II mimicking hereditary spherocytosis in Indian patient with SEC23B-Y462C mutations. *Ann Hematol*. diciembre de 2017;96(12):2135-9.
19. Bolton-Maggs PHB, Stevens RF, Dodd NJ, Lamont G, Tittensor P, King M-J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis. *Br J Haematol*. agosto de 2004;126(4):455-74.
20. King M-J, Zanella A. Hereditary red cell membrane disorders and laboratory diagnostic testing. *Int J Lab Hematol*. junio de 2013;35(3):237-43.
21. Guitton C, Garçon L, Cynober T, Gauthier F, Tchernia G, Delaunay J, et al. [Hereditary spherocytosis: guidelines for the diagnosis and management in children]. *Arch Pediatr*. septiembre de 2008;15(9):1464-73.
22. Cilla N, Domitien L, Arrada N, Chiffre D, Mahe P, Vincent L, et al. Transient aplastic crisis triggered by parvovirus B19 in a family with hereditary spherocytosis. *IDCases*. 2020;21:e00802.
23. Tateno Y, Suzuki R, Kitamura Y. Previously undiagnosed hereditary spherocytosis in a patient with jaundice and pyelonephritis: a case report. *J Med Case Rep*. 1 de diciembre de 2016;10(1):337.
24. Brown KE. Haematological consequences of parvovirus B19 infection. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol*. junio de 2000;13(2):245-59.
25. Kobayashi Y, Hatta Y, Ishiwatari Y, Kanno H, Takei M. Human parvovirus B19-induced aplastic crisis in an adult patient with hereditary spherocytosis: a case report and review of the literature. *BMC Res Notes*. 11 de marzo de 2014;7:137.
26. Alonso-Saladrigues A, Català A, Berruero R, Camós M, Torredadell M, Rives S. Aplastic Crisis Secondary to Parvovirus B19 Infection as the First Manifestation of an Undiagnosed Hereditary Spherocytosis: Report of a Pediatric Series of Spanish Patients. *J Pediatr Hematol Oncol*. enero de 2016;38(1):81-2.
27. Rothman JA, Stevens JL, Gray FL, Kalfa TA. How I approach hereditary hemolytic anemia and splenectomy. *Pediatr Blood Cancer*. 11 de mayo de 2020;e28337.
28. Manciu S, Matei E, Trandafir B. Hereditary Spherocytosis - Diagnosis, Surgical Treatment and Outcomes. A Literature Review. *Chirurgia (Bucur)*. abril de 2017;112(2):110-6.
29. Fibach E, Rachmilewitz EA. Iron overload in hematological disorders. *Presse Med*. diciembre de 2017;46(12 Pt 2):e296-305.
30. Guizzetti L. Total versus partial splenectomy in pediatric hereditary spherocytosis: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(10):1713-22.
31. Yacobovich J, Barzilai-Birenboim S, Steinberg-Shemer O, Stark P, Pazgal I, Tamary H. Splenectomy in childhood for non-malignant haematologic disorders - long-term follow-up shows minimal adverse effects. *Br J Haematol*. 28 de abril de 2020;
32. Pugi J, Carcao M, Drury LJ, Langer JC. Results after laparoscopic partial splenectomy for children with hereditary spherocytosis: Are outcomes influenced by genetic mutation? *J Pediatr Surg*. mayo de 2018;53(5):973-5.
33. Schizas D, Katsaros I, Karatza E, Kykalos S, Spartalis E, Tsourouflis G, et al. Concomitant Laparoscopic Splenectomy and Cholecystectomy: A Systematic Review of the Literature. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. julio de 2020;30(7):730-6.
34. Zvizdic Z, Kovacevic A, Milisic E, Jonuzi A, Vranic S. Clinical course and short-term outcome of postsplenectomy reactive thrombocytosis in children without myeloproliferative disorders: A single institutional experience from a developing country. *PLoS One*. 2020;15(8):e0237016.