

# Xerocitosis congénita

E. Aleo Luján<sup>a</sup>, C. Gil López<sup>a</sup>, F. Atáulfo González<sup>b</sup>,  
A. Villegas Martínez<sup>b</sup> y F. Valverde Moreno<sup>a</sup>

Servicios de <sup>a</sup>Pediatría y <sup>b</sup>Hematología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.

La xerocitosis hereditaria es un trastorno genético de herencia autosómica dominante y constituye una causa muy poco frecuente de anemia hemolítica.

Se produce por una alteración en la permeabilidad de la membrana eritrocitaria: la actividad de la bomba de cationes monovalentes está aumentada y la bomba sodio-potasio no puede compensar las pérdidas de potasio. Como consecuencia se produce la deshidratación del hematíe, haciéndolo rígido y sensible al estrés metabólico y a los oxidantes.

La morbilidad de este cuadro depende del grado de anemia hemolítica que provoque. Con frecuencia existen episodios periódicos de ictericia coincidiendo con infecciones banales, la mayoría de pacientes permanecen asintomáticos con un grado entre leve y moderado de anemia hemolítica, generalmente bien compensada.

El marcado incremento del flujo sodio-potasio a través de la membrana del hematíe con descenso en el contenido catiónico total intracelular y la deshidratación del hematíe son las claves diagnósticas.

El tratamiento de esta enfermedad se basa en la monitorización de posibles complicaciones y en una observación cuidadosa ante infecciones que pueden dar lugar a exacerbaciones de la anemia. La esplenectomía no es útil, para algunos autores incluso podría estar contraindicada. El pronóstico es, por lo general, bueno.

Presentamos el caso de un paciente con episodios de anemia hemolítica coincidiendo con infecciones intercurrentes, con las pruebas diagnósticas de xerocitosis hereditaria.

## Palabras clave:

*Xerocitosis congénita. Anemia hemolítica. Alteraciones de la membrana eritrocitaria. Trastornos de la permeabilidad iónica de la membrana. Bomba sodio-potasio. Estomatocitosis hereditaria.*

## HEREDITARY XEROCYTOSIS

Hereditary xerocytosis is a genetic disease inherited as an autosomal dominant trait and is a rare cause of hemolytic anemia.

It is caused by abnormal erythrocyte membrane permeability: monovalent cation pump activity is increased and the Na/K pump cannot compensate for the K lost. As a consequence, xerocytes dehydrate, becoming rigid and sensitive to metabolic stress and oxidation.

Morbidity depends on the severity of the hemolytic anemia. Periodic episodes of jaundice are common during mild infections; most patients remain asymptomatic but experience mild-to-moderate hemolytic anemia, which is generally well compensated.

The diagnostic clues are a markedly increased flow through the Na/K pump with a decrease in total intracellular cation content and subsequent red cell dehydration.

Treatment is based on monitoring for eventual complications and careful observation during infections, which may worsen the anemia. Splenectomy is not useful and for some authors may even be contraindicated. The prognosis is generally very good.

We report the case of a patient with episodes of hemolytic anemia during intercurrent infections and positive diagnostic tests for hereditary xerocytosis.

## Key words:

*Hereditary xerocytosis. Hemolytic anemia. Disorders of red cell membrane. Disorders of ionic permeability of the cell membrane. Na/K pump. Hereditary stomatocytosis.*

## INTRODUCCIÓN

El primer caso documentado de xerocitosis hereditaria fue comunicado por Glader et al<sup>1</sup> en 1974. La xerocitosis hereditaria constituye una causa muy poco frecuente de anemia hemolítica. Se produce por una alteración en la permeabilidad de la membrana eritrocitaria que produce una deshidratación del hematíe. Clínicamente suele cursar con un grado de anemia hemolítica entre leve y moderado que puede ser exacerbado por episodios febriles intercurrentes.

La hematimetría se caracteriza por presentar anemia macrocítica y concentración de hemoglobina corpuscular

**Correspondencia:** Dra. E. Aleo Luján.  
Servicio de Pediatría. Hospital Clínico San Carlos.  
Profesor Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid. España.  
Correo electrónico: estheraleo@yahoo.com

Recibido en diciembre de 2003.

Aceptado para su publicación en julio de 2004.

media (CHCM) elevada. El recuento reticulocitario está a menudo elevado. En la práctica, la tríada diagnóstica consiste en el aumento de la CHCM y de la fragilidad osmótica y la intensa reticulocitosis. Es característica una disminución de la fragilidad osmótica (resistencia a la lisis osmótica), así como una resistencia a la fragmentación cuando los hematíes son sometidos a elevadas temperaturas. La autohemólisis está aumentada y responde a glucosa. La clave diagnóstica confirmatoria es el marcado incremento del flujo sodio-potasio a través de la membrana del hematíe con descenso en el contenido catiónico total intracelular<sup>2-4</sup>.

La morbilidad de este cuadro depende del grado de anemia hemolítica que provoque. El tratamiento de esta enfermedad se basa en la monitorización de posibles complicaciones secundarias a la hemólisis y la única medicación empleada de forma rutinaria son los suplementos de ácido fólico. La limitada experiencia disponible sugiere que la esplenectomía probablemente no beneficie; para algunos autores incluso podría estar contraindicada<sup>5</sup>. El pronóstico es por lo general bueno.

Se presenta el caso de un paciente con episodios de anemia hemolítica que coincidía con infecciones intercurrentes desde el mes de vida, en el que las pruebas de laboratorio confirmaron el diagnóstico de xerocitosis congénita.

## OBSERVACIÓN CLÍNICA

Paciente de 6 años en el momento del diagnóstico, remitido de otro centro para estudio de anemia e ictericia que comenzó desde el primer mes de vida. Entre sus antecedentes personales presentaba desde los 14 meses orinas colúricas, palidez intensa y subictericia de piel y mucosas que coincidía con episodios febriles banales. Los niveles de hemoglobina oscilaron entre 7 y 8 g/dl precisando una transfusión de concentrado de hematíes a los 11 días de vida en el contexto de un cuadro de sepsis y, posteriormente, a los 12 años de vida durante otro proceso infeccioso.

En la exploración destacaba facies asiática, soplo sistólico de aspecto funcional, hepatoesplenomegalia e ictericia, tanto de piel como de mucosas.

Se obtuvieron los siguientes datos hematológicos:

1. Hematíes,  $3,28 \cdot 10^{12}/l$ , hemoglobina (Hb) 11,4 g/dl; hematocrito 30,5%; volumen corpuscular medio (VCM) 100 fl; CHCM, 37,3 g/dl; reticulocitos, 21,7%; morfología de la serie roja: dianocitos y excentrocitos. Serie leucocitaria y plaquetas normales.

2. Estudio de fragilidad osmótica: comienza la lisis a la concentración de cloruro sódico de 3 g/l, y es total a la concentración de 1 g/l. Fragilidad corpuscular media (50% de hematíes lisados) se produce a una concentración de 2,5 g/l de ClNa.

3. Autohemólisis tras incubación a 37 °C durante 48 h: 15,30% de lisis, tras adición de glucosa, 2,26%, y tras la adición de trifosfato de adenosina (ATP), 1,89%. El test de inestabilidad al calor a 50 °C: negativo.

4. Tests de Coombs y de isopropranolol, negativo.

Los resultados de los datos bioquímicos hematológicos fueron:

1. Estudio enzimático completo de los hematíes normal.  
2. Electroforesis en acetato de celulosa: sin ninguna hemoglobina patológica; HbF, 2,7%; HbA<sub>2</sub>, 1,5%; carboxihemoglobina, 3,4%; metahemoglobina, 0,5%.

3. 2,3 difosfoglicerato 3,5 mmol/valor hematocrito; ATP, 30,7 mg/dl; glutatión, 58 mg/dl; P<sub>50</sub> O<sub>2</sub>, 26,8 mmHg.

4. Bilirrubina total 2,7 mg/dl; bilirrubina indirecta, 1,9 mg/dl; haptoglobina, 20 mg/dl, lacticodehidrogenasa (LDH) 260 U/l.

5. El estudio electroforético de las proteínas de membrana no reveló alteraciones cualitativas ni cuantitativas.

El estudio realizado sobre la permeabilidad de membrana se llevó a cabo mediante el empleo de un fotómetro de llama (Beckman, modelo 105):

1. Contenido en sodio y potasio en eritrocitos de paciente y controles: sodio (mEq/l GR),  $17 \pm 0,51$  (3 determinaciones); con controles,  $10,82 \pm 1,43$ . Potasio (mEq/l GR),  $67 \pm 0,68$  (3 determinaciones), con controles,  $100,04 \pm 1,23$ .

2. Contenido total de cationes (sodio más potasio) y de agua intracelular en eritrocitos de paciente y controles: sodio más potasio, 84 mEq/l GR; control, 110,86 mEq/l GR. Agua intracelular, 65%; control, 71,8%.

3. Influjos de sodio y eflujos de potasio de eritrocitos en presencia de ouabaína en paciente y controles: influjos de sodio 5,17 mEq/l GR/h (control, 2,72); eflujos de potasio 6,60 mEq/l GR/h (control, 1,90).

4. Influjos de sodio y eflujos de potasio de eritrocitos en ausencia de ouabaína en paciente y controles: influjos de sodio 1,8 mEq/l GR/h (control 0,64); eflujos de potasio, 3,75 mEq/l GR/h (control, 0,58).

5. Flujo neto pasivo de sodio más potasio en eritrocitos del paciente y controles:  $-1,43$  mEq/l GR/h (control +0,82).

6. Flujo neto activo de sodio más potasio en eritrocitos del paciente y controles:  $-1,95$  mEq/l GR/h (control +0,06).

7. Actividad de la bomba sodio/potasio de los eritrocitos de paciente y controles:

a) Transporte activo de sodio (I): influjos de sodio en presencia de ouabína menos influjos de sodio sin ouabína 3,37 (control, 2,08).

b) Transporte activo de potasio (E): eflujo de potasio en presencia de ouabína menos eflujo de potasio sin ouabína, 2,85 (control, 1,32).

c) Actividad de la bomba (I/E): 1,18 (control, 1,56).

Con estos datos, el diagnóstico del paciente fue xerocitosis congénita. Desde entonces ha persistido la presencia de ictericia y hepatoesplenomegalia que se han acentuado con motivo de procesos intercurrentes. No ha precisado nuevas transfusiones ni otras complicaciones hasta finalizar su seguimiento a los 21 años de edad.

Estudio familiar en padres y un hermano: la exploración física y los datos hematológicos fueron normales. En el padre se encontró una disminución de la actividad de la bomba de sodio/potasio (I/E): 1,37 (control 1,56), lo que lo señala como posible portador de xerocitosis.

## DISCUSIÓN

Aunque no existen datos de referencia internacionales para conocer su prevalencia, la xerocitosis hereditaria se describe como una causa muy poco frecuente de anemia hemolítica<sup>4</sup>. Se trata de una enfermedad genética de herencia autosómica dominante en la mayoría de los casos, y en otros es de carácter recesivo, esporádico, etc. Los defectos genéticos específicos no se han identificado todavía; sin embargo, en la xerocitosis hereditaria se han demostrado recientemente alteraciones alélicas ligadas a la pseudohiperpotasemia en el cromosoma 16q23<sup>6</sup>.

En ocasiones se ha descrito su asociación con aumento en la fosfatidilcolina de la membrana del hematíe, recibiendo entonces el nombre de anemia hemolítica fosfatidilcolina alta (AHFA)<sup>3</sup>.

Se produce por una alteración en la permeabilidad de la membrana eritrocitaria, la actividad de la bomba de cationes monovalentes está aumentada (la salida de potasio se incrementa de dos a cuatro veces lo normal) y la bomba sodio-potasio no puede compensar las pérdidas de potasio (por cada dos moléculas de potasio que entran salen tres de sodio), como consecuencia la célula sufre una depleción en el contenido total de cationes intracelulares, dando lugar a descenso de la osmolalidad y éste a la deshidratación del hematíe. Se conoce poco de la patología molecular que la produce, no hay alteraciones metabólicas o de la hemoglobina que expliquen la alteración en la permeabilidad, por lo que el estudio mediante electroforesis no muestra alteraciones cualitativas ni cuantitativas de la membrana del hematíe<sup>2,3</sup>.

En la xerocitosis hereditaria los hematíes son macrocíticos, a pesar de la deshidratación. Esto es en parte un artefacto relacionado con la rigidez celular. Los xerocitos no se deforman en el mismo grado que los hematíes normales, lo que ocasiona que la medida electrónica del VCM sea aproximadamente el 10% más alta, falseando también los cálculos del hematocrito. La CHCM está elevada de

forma característica en la xerocitosis. El resto de series hematimétricas son normales<sup>3</sup>.

El recuento reticulocitario está a menudo elevado, con un rango de 3,5-30%, según diversos autores; en nuestro caso fue de 21,7%. En los pacientes más afectados la extensión de sangre presenta hematíes contraídos y espiculados y la hemoglobina aparece desplazada hacia unos de los extremos de la célula (excentrocitos). Sin embargo, la mayoría de pacientes, como el nuestro, muestran una morfología similar a la normal con sólo algunos dianocitos, equinocitos o estomatocitos.

Existe disminución de la fragilidad osmótica (resistencia a la lisis osmótica). La autohemólisis está aumentada y responde a la glucosa. Los hematíes exhiben una resistencia a la fragmentación cuando son sometidos a altas temperaturas (46-49 °C) siendo a los 30 y 60 min de incubación del 10-30% frente al 30-80% en los hematíes normales.

La clave diagnóstica es un marcado incremento del flujo sodio-potasio a través de la membrana del hematíe (como muestra el estudio del flujo activo y el catiónico), con un descenso en el contenido catiónico total intracelular, en nuestro paciente 84 frente a 110,86 del control y una disminución en la actividad de la bomba sodio/potasio (I/E): 1,18 frente al control 1,56.

La morbilidad de este cuadro depende del grado de anemia hemolítica que provoque. Como ocurre en nuestro paciente, son frecuentes episodios periódicos de ictericia coincidiendo con infecciones banales. En unos pocos casos se ha descrito asociación con abortos recurrentes y con la presencia de *hydrops fetalis* y anemia hemolítica neonatal, precisando tratamiento mediante exanguinotransfusión, sin valor pronóstico sobre la intensidad de la anemia en edades posteriores. La mayoría de los pacientes permanecen asintomáticos con un grado de anemia hemolítica entre leve y moderado, por lo general bien compensada, como en nuestro caso, que sólo precisó dos transfusiones de concentrado de hematíes.

Es importante una observación cuidadosa ante infecciones que pueden provocar exacerbaciones de la anemia, tanto por hiperhemólisis como por anemia aplásica, especialmente por parvovirus.

La esplenectomía probablemente no es beneficiosa en la xerocitosis hereditaria. La limitada experiencia sugiere que la esplenectomía no reduce de manera significativa la hemólisis, ya que los hematíes están tan comprometidos funcionalmente que son reconocidos y eliminados en otras áreas del sistema reticuloendotelial. Para algunos autores incluso podría estar contraindicada, por una mayor predisposición a padecer fenómenos trombóticos graves tras la esplenectomía en estos pacientes<sup>5</sup>. Afortunadamente, la mayoría de los pacientes, como el nuestro son capaces de mantener cifras de hemoglobina por encima de 9 g/dl por lo que la esplenectomía no se plantea.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Glader BE, Fontier N, Albala MM, Nathan DG. Congenital hemolytic anemia associated with dehydrated erythrocytes and increased potassium loss. *N Engl J Med* 1974;291:491-6.
2. Vives Corrons JL, Besson I, Aymerich M, Ayala S, Alloisio N, Delaunay J, et al. Hereditary xerocytosis: A report of six unrelated Spanish families with leaky red cell syndrome and increased heat stability of the erythrocyte membrane. *Br J Haematol* 1995;90:817-22.
3. Mentzer WC, Wagner GM. *The hereditary hemolytic anemias*. New York: Churchill Livingstone, 1989; p. 245-53.
4. Nathan DG, Oski SH. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1998; p. 616-23.
5. Meck M, Sills R. Hereditary disorders of red cell permeability. Disponible en: <http://www.emedicine.com/ped/topic991.htm>.
6. Perel Y, Dhermy D, Carrere A. Portal vein thrombosis after splenectomy for hereditary stomatocytosis in childhood. *Eur J Pediatr* 1999;158:628-30.
7. Iolascon A, Stewart GW, Ajetunmobi JF, Perrotta S, Delaunay J, Carella M, et al. Familial pseudohyperkalemia maps to the same locus as dehydrated hereditary stomatocytosis (hereditary xerocytosis). *Blood* 1999;93: 3120-3.