

## ESFEROCITOSIS HEREDITARIA

### Estudio de una familia zapoteca

Héctor E. Torres Hidalgo\*

#### INTRODUCCION

Al final del siglo XIX, Minskowski y Chauffard, publicaron descripciones amplias de una forma congénita de anemia hemolítica; en 1890 y 1893 Wilson y Stanley también describieron un padecimiento semejante en seis miembros de una misma familia que tenían en común grado variable de anemia, esplenomegalia, hematíes esferoides, ictericia leve que no se acompaña de bilis en la orina (acoloria) y predisposición a la litiasis vesicular. Chauffard llamó la atención sobre el asunto de la fragilidad osmótica eritrocitaria. En ocasiones la escasa expresividad clínica y hematológica de esta hemólisis constitucional, hace que la enfermedad se reconozca hasta la edad adulta tardía; la verdadera extensión del padecimiento en la familia sólo se aprecia mediante estudio de todos los miembros. Los sinónimos más empleados en la antigüedad ("ictericia hemolítica" e "ictericia crónica familiar") denotan la importancia de la ictericia en los pacientes cuya enfermedad se conoce actualmente como esferocitosis hereditaria (EH).<sup>1,3</sup>

La EH es la causa más frecuente de anemia hemolítica dentro de las congénitas.<sup>6,9,13,14,16</sup> Aunque puede observarse en cualquier raza, es mayor su frecuencia en las de origen europeo;<sup>8</sup> en México es poco frecuente.<sup>2</sup>

El aspecto esferoide del hematíe, al que debe su nombre, se atribuye a una anomalía estructural que implica disminución de la relación área-volumen, pero el mecanismo íntimo de esta anomalía se desconoce.<sup>7,8,12</sup>

Se transmite de generación en generación con carácter dominante, acorde a las leyes mendelianas,<sup>27,35</sup> y debido a su variable penetrancia genética,<sup>8</sup> sus manifestaciones clínicas y hematológicas también son variables.

#### MANIFESTACIONES CLINICAS MAS FRECUENTES<sup>1,3,28,35</sup>

1. Anemia de intensidad variable.
2. Esplenomegalia.
3. Ictericia sin coloria.
4. Antecedentes familiares sugestivos.
5. En relación con el laboratorio:
  - a) Esferocitos presentes en sangre periférica.
  - b) Hiperplasia eritroide.
  - c) Reticulocitosis (5 a 20%, en ocasiones 50 a 92%).
  - d) Prueba de Coombs negativa.
  - e) Fragilidad osmótica eritrocitaria aumentada.
  - f) Bilirrubinemia aumentada a expensas de bilirrubina indirecta.
  - g) Bilirrubinuria negativa.

#### MATERIAL Y METODO

La familia zapoteca Cruz-López de ocho miembros, representantes de dos generaciones, en el lapso de 1968 a 1980.

Madre con esferocitosis hereditaria, padre sano y seis hijos: cuatro padecen la enfermedad materna y dos, por carecer de expresividad clínica y hematológica, se consideran portadores sanos.

#### Método

Los parámetros empleados en este estudio fueron:

\* Médico pediatra. Consulta externa. Hospital Regional PEMEX, Z.S. Minatitlán, Ver.

1. Biometría hemática.
2. Cuenta de reticulocitos.
3. Cuantificación de bilirrubinas directa e indirecta.
4. Fragilidad osmótica eritrocitaria.
5. Prueba de Coombs.
6. Examen general de orina.
7. Colecistografía bucal y radiografía de huesos largos.

*Caso No. 1.* T.L. de C., 36 años de edad, casada, originaria de Unión Hidalgo, Oax. Padre fallecido de enfermedad hepática con marcada ascitis. En el puerperio del segundo parto hubo anemia, esplenomegalia e ictericia acolúrica; hemoglobina (Hb) 6.6, hematócrito (Hto) 21, leucocitos 15,200. Se envió al centro hospitalario donde se diagnosticó esferocitosis hereditaria y se le practicó esplenectomía.

Estado actual, diciembre de 1980: peso 66 kg, talla 1.57 m, sin ictericia. Hemoglobina 12.6, hematócrito 40, hemoglobina MG 40, reticulocitosis, fragilidad osmótica de eritrocitos aumentada, Rouleaux positiva, escasos cuerpos de Howell-Jolly.

*Caso No. 2.* L.C.L., 15 años de edad, femenino, producto de primera gesta. Por carecer de expresividad clínica y hematológica se consideró portador sano. Peso 50 kg, talla 1.58 m.

*Caso No. 3.* R.M.C.L., 13 años de edad, producto de segunda gesta. A la edad de un mes: anemia, esplenomegalia e ictericia acolúrica. En su evolución presentó dos crisis más, la última a los cuatro años; hubo anemia, esplenomegalia grado III, ictericia acolúrica, hemoglobina 3.5, hematócrito 12, esferocitos presentes, bilinubrina directa 0.7, indirecta 8.8, fragilidad aumentada. Se le hizo esplenectomía.

Estado actual, diciembre de 80: peso 40 kg, talla 1.58 m, sin ictericia. Hemoglobina 11.8, hematócrito 36, hemoglobina MG 33, reticulocitos 2%, bilinubrina directa 0.24, indirecta 0.96, fragilidad normal. Examen general de orina dentro de límites normales.

*Caso No. 4.* J.C.L., 11 años de edad, femenino, producto de tercera gesta. Sin manifestaciones clínicas ni de laboratorio, "portador sano". Peso 42 kg, talla 1.43 m.

*Caso No. 5.* A.C.L., 10 años de edad, masculino, cuarta gesta, pie equinovaro. Anemia,

esplenomegalia e ictericia a la edad de 17 días. Continúa hemolizando y ha recibido transfusiones en varias ocasiones.

Estado actual, diciembre de 80: peso 30 kg, talla 1.29 m, pálido +, ictericia escleral ++, esplenomegalia a 6 cm del borde costal (fig. 1).



Fig. 1 Esplenomegalia a 6 cm del borde costal.

Hemoglobina 9.2, hematócrito 28, hemoglobina MG 33, bilinubrina directa 0.52, indirecta 2.33, reticulocitos 6%, fragilidad aumentada. Examen general de orina, sin pigmentos biliares.

*Caso No. 6.* J.C.L., 9 años de edad, masculino, producto de quinta gesta. A los 21 días de nacido presentó anemia, esplenomegalia e ictericia. Se le hizo transfusión de paquete globular y continúa hemolizando.

Estado actual, diciembre de 80: peso 27.5 kg, talla 1.29 m, pálido +, ictericia escleral +, esplenomegalia a 2 cm del borde costal (fig. 2). Hemoglobina 9.2, hematócrito 28, hemoglobina MG 33, bilinubrina directa 0.50, indirecta 1.17, reticulocitos 5%, fragilidad aumentada. Examen general de orina, sin pigmentos biliares.

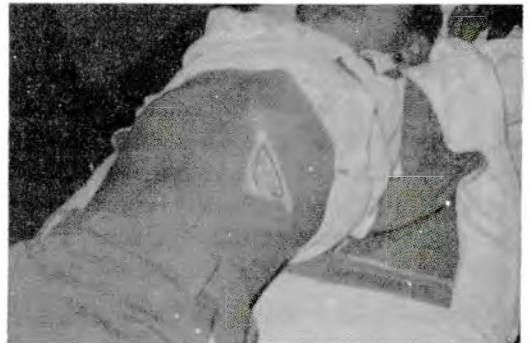


Fig. 2. Esplenomegalia a 2 cm del borde costal.

**Caso No. 7.** D.C.L., 2 años 9 meses de edad, femenino, producto de gesta seis. No se ha presentado crisis hemolítica.

Estado actual, diciembre de 80: peso 11.5 kg, talla 0.80 m. Hemoglobina 10.8, hematocrito 32, hemoglobina MG 33, bilinubrina directa 0.12, indirecta 0.45, fragilidad aumentada, reticulocitos 4%. Examen general de orina, sin pigmentos biliares.

**RESULTADOS DEL ESTUDIO DE LA FAMILIA CRUZ-LOPEZ**

En la fig. 3 aparece un esquema del árbol genealógico de la familia estudiada. Los resultados de laboratorio se muestran en los cuadros 1 y 2. De estos datos pueden obtenerse las siguientes conclusiones:

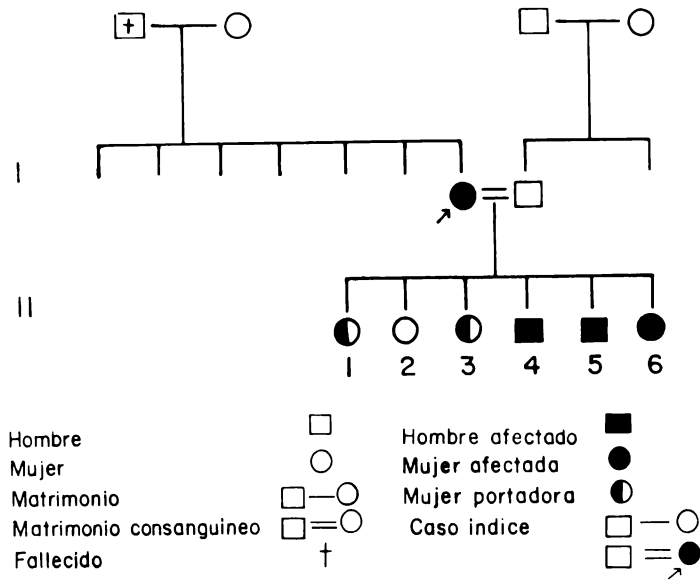
1. El cuadro clínico de los cinco casos de esferocitosis hereditaria se caracterizó por:
  - a) Antecedentes familiares sugestivos.
  - b) Anemia de intensidad variable con hemoglobina MG aumentada.
  - c) Esplenomegalia.

- d) Esferocitos presentes.
- e) Reticulocitosis.
- f) Rouleaux y cuerpos de Howell-Jolly aislados.
- g) Fragilidad osmótica eritrocitaria aumentada.
- h) Ictericia.
- i) Bilirrubinemia sin coluria.

Lo que está admitido por la mayoría de los autores.<sup>1,3,12,23,34,36</sup>

2. El padre del caso índice probablemente falleció de cirrosis hemosiderótica.<sup>3</sup>
3. Se confirmó que en los desórdenes hemolíticos crónicos, puede hacerse evidente esferocitosis hereditaria durante embarazos repetidos.<sup>1,3</sup>
4. Que cuando se manifiesta desde la infancia, la primera crisis de hemólisis ocurre durante el primer mes de vida, casos 3, 5 y 6.<sup>1,3,23,34,36</sup>
5. De los cinco enfermos, en uno de ellos la expresividad clínica y hematológica es menos marcada (caso 7), lo que está acorde con el criterio de variabilidad de penetrancia del gen de esferocitosis hereditaria.<sup>22</sup>

HOSPITAL REGIONAL PEMEX Z S MINATITLAN, VER.  
PEDIATRÍA  
RESULTADO DEL ESTUDIO DE LA FAMILIA CRUZ-LOPEZ 1968-1980



**Fig. 3.** Arbol genealógico de la familia Cruz-López.

6. También se corroboró que después de la esplenectomía:

- a) Desaparecen las crisis de “desglobulización” y la ictericia.<sup>3,17</sup>
- b) Aparecen en sangre periférica, Rouleaux y cuerpos de Howell-Jolly aislados.<sup>1,3,17</sup>
- c) Que en el caso 3, esplenectomizado a los cuatro años de edad, no ha presentado padecimientos infecciosos graves ni alteraciones en el crecimiento y desarrollo, al contrario, ha logrado mejor talla.<sup>8</sup>

La fig. 4 muestra los resultados observados en la familia Cruz-López en relación a su crecimiento lineal.

Cuadro 1

RESULTADOS DEL ESTUDIO DE LABORATORIO EN LA FAMILIA CRUZ-LOPEZ

Caso No.	B.D.	B.I.	Esferecitos	Rouleaux	Cuerpos de H-J
1	0.24	0.418	++		+
2	0.46	0.418			
3	0.24	0.96			
4	0.45	0.24			
5	0.52	2.23	++	+	+
6	0.50	1.17	++	+	+
7	0.12	0.45	+		

Cuadro 2

RESULTADOS DEL ESTUDIO DE LABORATORIO EN LA FAMILIA CRUZ-LOPEZ

Caso No.	Hb	Hto	Hb MG	Reticulocitos	Fragilidad eritrocitaria
1	12.6	40	40	2%	Aumentada
2	12.6	37	32	2%	Normal
3	11.8	36	33	2%	Normal
4	12.1	38	32	2%	Normal
5	9.2	28	33	6%	Aumentada
6	9.2	28	33	6.5%	Aumentada
7	10.8	32	33	6.4%	Aumentada

DISCUSION

Desde que se tuvo conocimiento de esta hemólisis constitucional, se han realizado numerosas investigaciones para tratar de encontrar el defecto intrínseco de los hematíes esferoidales. Estas han conducido al descubrimiento de diferentes anomalías a nivel de la membrana eritrocítica:<sup>7,8,11,12,20,34</sup>

1. La permeabilidad de la membrana está aumentada para los iones Na<sup>+</sup> hacia el espacio intracelular.<sup>27,34,36</sup> El ingreso del Na<sup>+</sup> aumentado estimula el sistema ATPasa. Esta apertura del sistema ATP proporciona energía

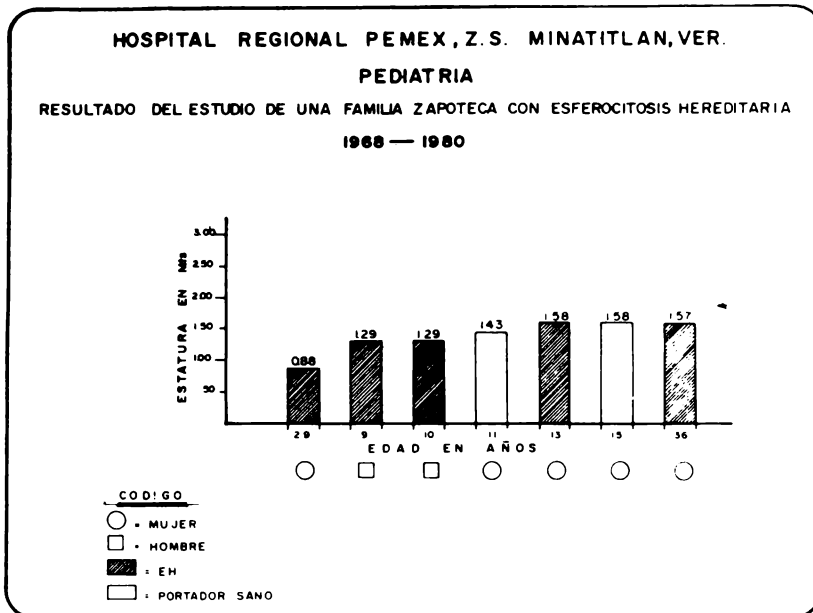


Fig. 4. Resultados de la familia Cruz-López con respecto a su crecimiento lineal.

necesaria para bombear el  $\text{Na}^+$  fuera de la célula. La susceptibilidad anormal supone para los esferocitos un exceso de "trabajo" que desborda sus posibilidades y no pueden ya compensar el defecto de su membrana.<sup>1,3,27,34,36</sup>

2. Existe disfunción y/o disminución de una proteína de naturaleza microfilamentosa, espectralina, que conserva la forma y maleabilidad celular, lo que ha sido demostrado en esferocitosis hereditaria genuina<sup>8</sup> y experimentalmente en ratones.<sup>18</sup> Una de las propiedades más importantes de los hematíes es su elevada deformabilidad, que a nivel de la microcirculación esplénica les permite atravesar poros mucho menores que su propio diámetro.<sup>1,3,19,27</sup> y adoptan entre otras formas las de "paracaídas".<sup>15</sup> En los esferocitos, la disminución de esta deformabilidad o maleabilidad, favorece la eritroestasis esplénica, y así secuestrados los esferocitos, son destruidos por los eritrófagos. Esto constituye el mecanismo más importante en la hemólisis de la esferocitosis hereditaria. También la estasis prolongada expone los hematíes a hemoconcentración, hipoglucemia y pH bajo; como resultado, aumenta la tendencia a la esferocitosis y la fragilidad osmótica. A los eritrocitos medianamente dañados o con defectos mínimos, estos hechos probablemente les causen daño celular mayor.<sup>8,17</sup>

3. Se ha demostrado también que el contenido de lípidos en la membrana eritrocitaria es mayor en los sujetos a quienes se extirpó el bazo por padecer esferocitosis hereditaria que en los no esplenectomizados (Cooper y cols).

#### DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Tanto el aspecto esferoidal como la fragilidad osmótica existen en otras anemias hemolíticas,<sup>1,3,27</sup> como:

- a) Anemia hemolítica por isoimmunización.
- b) Anemia hemolítica consecutiva a infección aguda.
- d) Cirrosis hepática con hiperesplenismo.
- e) Anemia hemolítica por anomalías metabólicas del hematíe:
  - 1) Déficit de glucosa o fosfatodeshidrogenasa.
  2. Déficit de piruvatoquinasa.

En relación con esto, recientemente Vives-Corrons y cols., al estudiar al comportamiento

reológico de la sangre en esferocitosis hereditaria, han establecido dos parámetros reológicos eritrocitarios que han encontrado alterados de manera exclusiva, tanto en enfermos como en sanos, demostrando con ello la utilidad de su metodología en el diagnóstico de esferocitosis hereditaria, principalmente en casos de poca expresividad clínica y hematológica.<sup>21</sup>

#### CURSO Y PRONOSTICO

El curso de la enfermedad es extremadamente variable por la diversa penetrancia del gen de esferocitosis hereditaria. Muchos pacientes llevan vida activa de duración corriente sin tratamiento; son aquellos que están "más amarillos que enfermos". Pero cuando aparecen los síntomas y signos desde la infancia, el proceso hemolítico limita la actividad, se altera el crecimiento y desarrollo, principalmente en la talla<sup>3</sup> y aparecen alteraciones de la médula ósea. La anomalía esquelética más común es el "cráneo en torre"; en la radiografía de cráneo puede observarse engrosamiento y estriación de los huesos frontal y parietal. También se describen cambios óseos semejantes a los de la talasemia y anemia drepanocítica, pero menos acentuados. Se genera enfermedad de las vías biliares, litiasis vesicular, colangitis y cirrosis hemossiderótica. Una complicación rara es la úlcera crónica de las piernas.<sup>1,3</sup>

Se han subestimado las crisis repentinas de anemia grave que pueden conducir a la muerte por insuficiencia cardíaca.<sup>19</sup> Se han descrito crisis aplásticas (hasta de 15 días), que sobrevienen después de una infección grave y en ocasiones han provocado "epidemias aplásticas" en el seno de una familia afectada de esta hemólisis constitucional.<sup>3,27</sup>

**Pronóstico.** Suele ser más sombrío cuando los síntomas y signos aparecen en la infancia que cuando lo hacen más tarde debido a las complicaciones mencionadas. Sin embargo, muchos pacientes tienen mejoría espontánea sin presentarse la ictericia, pero una vez aparece ésta, sólo desaparece cuando se extirpa el bazo.<sup>1,8</sup>

**Tratamiento.** Esplenectomía,<sup>8,17,29,30,32,33,34</sup> transfusión de paquetes globulares, indicada sólo para corregir anemias graves y preparar al

paciente para cirugía. La esplenectomía mejora a todos los pacientes.<sup>5,6,10</sup> Después de extirpar el bazo los hematíes esferoides ostentan menor número de anomalías en las fracciones proteínicas de la membrana.<sup>8</sup> También al retirar de la circulación la función mecánica esplénica, que en la "desglobulización" de esferocitosis hereditaria es de primerísima importancia, las crisis hemolíticas desaparecen. Por esto se insiste en que el tratamiento quirúrgico (esplenectomía) conlleva la mejoría clínica y hematológica de los enfermos de esta hemólisis familiar.

Se sugiere que el bazo debe extirparse entre los cuatro y diez años de edad.<sup>1</sup> No antes porque se expone a los pequeños pacientes a sobreinfecciones; ni después debido a las complicaciones mencionadas. Sin embargo, el paciente debe ser esplenectomizado aun en edad más temprana si así lo exige un cuadro clínico y hematológico severo.<sup>25</sup>

#### CONCLUSIONES

Esferocitosis hereditaria es una anemia hemolítica caracterizada por hematíes esferoides con fragilidad osmótica de la membrana aumentada, esplenomegalia, ictericia acolúrica y tendencia a litiasis vesicular; se transmite en forma autosómica dominante.

A la luz de los conocimientos actuales el tratamiento debe ser quirúrgico (esplenectomía), porque beneficia a todos los pacientes, produce mejoría clínica y alarga la vida de los eritrocitos.

Se sugiere tratamiento quirúrgico para los casos 5 y 6, y mantener en observación estrecha el caso 7.

#### RESUMEN

La esferocitosis hereditaria (EH) es la causa más común de hemólisis congénita, se transmite con carácter autosómico dominante. El estudio de una familia zapoteca, fruto de matrimonio consanguíneo en que la madre padecía esferocitosis que se transmitió a cuatro hijos (dos más son portadores clínicamente sanos y uno es sujeto sano) ha ayudado a confirmar ciertos aspectos como la transmisión genética del padecimiento y procedimientos diagnósticos y terapéuticos, sobre todo la esplenectomía que parece ser el de elección.

#### SUMMARY

Hereditary spherocytosis (HS) is the most common cause of congenital hemolysis; it is transmitted as a dominant autosomic character. The study of a zapotec family as a result of a consanguineous matrimony in which the mother had spherocytosis and transmitted it to four sons (two more are clinically healthy carriers and one a healthy subject) has helped to confirm certain aspects such as the genetic transmission of the disease and diagnostic and therapeutic procedures, specially splenectomy, which seems to be the one of election.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Wintrobe, M.M.: "Enfermedades hemolíticas: consideraciones generales. Esferocitosis hereditaria y otras anemias hemolíticas asociadas a anomalías de la membrana de los glóbulos rojos". *Hematología clínica*. T.I. Edit. Intermédica. Argentina. 4a. ed. trad. 7a. ed. en inglés. pp. 722-754, 755-772, 1979.
2. Paredes, A.R. y Dorantes, S.: "Incidencia y etiología de las anemias en el Hospital Infantil de México". *Bol. Méd. Hosp. Infantil (Méx.)*, Vol. XXII, No. 4. pp. 405-428, 1965.
3. William, J.W.: "Erythrocyte disorders-anemias due to increased destruction of erythrocytes with abnormal shape and norhemoglobin (membrana defects). Hereditary spherocytosis". *Hematology*. Edit. McGraw-Hill-Book Company, pp. 453-459, 1979.
4. Ruiz, M.A.: "Consideraciones sobre la biometría hemática". *Rev. Méx. Pediat.*, 41, No. 5, pp. 721-231, 1972.
5. Soto, A.H.: "La transfusión de sangre y sus derivados como medida de urgencia". *Urgencias Pediátricas*. Hosp. Infantil (Méx.), pp. 339-352, 1966.
6. Arias y Arjas, J.: "Anemias más frecuentes en edad pediátrica, diagnóstico y tratamiento". *Rev. Méx. de Pediat.*, 45, No. 3, Secc. A., pp. 1-16, 1976.
7. Castle, W.B. and Daland, G.A.: "Susceptibility of Erythrocytes to hypotonic hemolysis as a function of discoidal form". *Am. J. Physiology*, 120: 371-383, Boston, 1937.
8. Mazo, E. y cols.: "Estudio de la composición proteica de la membrana eritrocitaria en esferocitosis hereditaria". *SNGRA/24* (4), pp. 376-388, Esp., 1979.
9. Dorantes, S.: "Diagnóstico en el paciente con enfermedad hemolítica". Edit. Asociación de Médicos del Hosp. Infantil de México, pp. 47-59.
10. Taboada de R.C.: "Tratamiento general de las anemias". *Rev. Méx. Pediat.*, 41, No. 5, pp. 733-737, 1972.
11. Zail, S.S. et al.: "Atypical hereditary spherocytosis: Biochemical studies and sites of erythrocyte destruction". *B.J. Haematol.* 13, S.A, pp. 323-334, 1967.

12. **Owren, P.A.:** "Congenital Hemolytic Jaundice. The pathogenesis of the 'Hemolytic crisis'" *Blood* 3, Norway, pp. 231-248, 1948.
13. **Juárez, C.A. y cols.:** "Anemias hemolíticas". *Rev. Méx. Pediat.*, 45, No. 1 pp. 35-42, 1976.
14. **Lara, N.A. et al.:** "La etiología de las ictericias en pediatría". *Rev. Méx. Pediat.*, 45, No. 1 pp. 19-33, 1976.
15. **Sodeman, W.A. and Sodeman, T.M.:** "Pathologic Physiology, Mechanism of Disease". *Pathophysiology of Hematologic Disorders*, Sixth edit., W.B. Saunders Company, pp. 670-672, U.S.A., 1979.
16. **Paredes, A.R.:** "Anemia. Algunos aspectos generales básicos". *Rev. Méx. Pediat.*, 41, No. 5, pp. 705-720, 1972.
17. **Young, L.B. et al.:** "Hereditary Spherocytosis. II Observations on the role of the Spleen". *Blood* 6: 1059-1100, 1951.
18. **Steinmuller, D., and Motulsky, A.A.:** "Treatment of hereditary spherocytosis in peromyscus by radiation and allogenic bone marrow transplantation". *Blood*, 29 (March), 1967.
19. **Nelson, W.E.:** *Tratado de Pediatría*. Salvat-Edit. pp. 1203-1205, Esp., 1965.
20. **Handen, R.L.:** "The mechanism of the increased fragility of the erythrocytes in congenital hemolytic jaundice". *Am. J. Med. SCI* 188: 441-449, 1934.
21. **Vives-Corrons, J.L. y cols.:** "Comportamiento reológico de los hematíes en la esferocitosis hereditaria". *Sngra* 25 (2) 192-201, Esp., 1980.
22. **Dacie J.V.:** *The haemolytic anemias*, Vol. I *The congenital anemias*, 2a. edición J. & A. Churchill, Ltd. Londres, p. 42, 1960.
23. **Dacie, J.V.:** "Diagnosis and mechanism of hemolysis in chronic hemolytic anemia nocturnal hemoglobinuria". *Blood*, 4, 1, 183, 1949.
24. **Torroella y O.J.M.:** "Anemia crónica, generalidades". *Pediat.* Edit. Fco. Méndez Oteo, Méx. p. 492, 1980.
25. **Schaffer, A.J.:** "Anemias hemolíticas". *Enfermedades del recién nacido*. Salvat Edit., Esp., pp. 521-522, 1963.
26. **Schumacher-Mariénfrid, S.:** "El bazo". *Compendio histología humana*. Edit. Nal., Méx., pp. 101-104, 1964.
27. **Oski, F.A. y Naiman, J.L.:** "Defectos caracterizados por anomalías en la morfología eritrocitaria. Esferocitosis hereditaria". *Problemas hematológicos en el recién nacido*, 2a. edición, Edit. Cient. Méd. Esp., pp. 107-112, 1968.
28. **Bockus, H.L.:** "Hemolytic jaundice. Congenital hemolytic jaundice". *Gastroenterology* V, III, C. LXXXII, Edit. Saunders Company, U.S.A., pp. 116-129, 1953.
29. **Thorek, M.:** "Indicaciones clínicas de los métodos quirúrgicos. Indicaciones de la esplenectomía". *Técnica quirúrgica moderna*, T. III, Salvat Edit. Esp., pp. 53-23, 1953.
30. **Wakeley, C.:** "Trastornos de la sangre de importancia quirúrgica. Rose y Carless". *Manual de Cirugía*, T.I., Salvat Edit. Esp., p. 12, 1956.
31. **Beutler, E. y cols.:** "Chronic severe hemolytic anemia due to G-6-P-D. Charleston: a new different variant". *The J. Pediat.*, Col. 80, No. 6, U.S.A., pp. 1005-1009, 1972.
32. **Straffon, O.A.:** "Bazo. Enfermedades que están relacionadas con la esplenectomía". *Manual de cirugía infantil*, Edit. Interamericana, S.A., Méx. pp. 420-421, 1971.
33. **Swenson, O.:** "Enfermedades relacionadas con el bazo y asequibles a la esplenectomía". *Manual de cirugía infantil*, Edit. Interamericana, S.A., Méx. pp. 350-355, 1960.
34. **Kempe, C.H.; Silvaar, H.K., y O'Brien, D.:** "Anemia hemolítica. Trastornos de la membrana del eritrocito. Esferocitosis hereditaria. (Anemia hemolítica congénita, ictericia hemolítica congénita)". *Diagnóstico y tratamientos pediátricos*, Edit. El Manual Moderno, S.A., Méx. pp. 421-422, 1979.
35. **Valenzuela-Luegas-Marquet.:** "Anemias hemolíticas". *Manual de Pediatría*. S. 48. Edit. Nva. Interamericana, Méx., pp. 584-585, 1980.
36. **Miller, D.R.:** "Anemias hemolíticas hereditarias. Defectos de la membrana y de enzimas" *Clin. Ped. Norteam.* p. 865, nov., 1972.