



Eliptocitosis tipo 2 autosómica dominante

Autosomal dominant type 2 elliptocytosis

Carlos Andrés Sánchez-Pinzón,* Cindy Margarita Atencia-Herrera,*
María Margarita Sánchez-Tordecilla,* Magda Carolina Puerta-Lara,* Juan Pablo Corredor-Motta*

* Centro Hospitalario Serena del Mar. Cartagena, Colombia.

RESUMEN

Introducción: la eliptocitosis hereditaria (EH) es un trastorno infrecuente de la membrana eritrocitaria, con amplia heterogeneidad clínica y genética. Aunque la mayoría de los pacientes cursan de forma leve, algunos pueden manifestarse con anemia hemolítica grave desde el periodo neonatal. Presentamos el caso de un paciente pediátrico con EH tipo 2 autosómica dominante, atendido en Cartagena, Colombia. **Descripción del caso:** lactante masculino que debutó en el periodo neonatal con anemia hemolítica grave, ictericia y requerimientos transfusionales recurrentes. Los estudios iniciales descartaron causas inmunológicas e infecciosas. El frotis de sangre periférica mostró poikilocitosis y alteraciones morfológicas sugestivas de alteraciones de la membrana eritrocitaria. Como parte del abordaje, se realizó análisis molecular mediante panel genético, identificando una variante patogénica heterocigota en el gen *SPTA1* (NM_003126.2:c.83G>A; p.Arg28His), con lo cual se confirmó el diagnóstico. El paciente ha evolucionado con episodios de hemólisis relacionados con infecciones respiratorias, pero ha mantenido un adecuado crecimiento y desarrollo. **Conclusiones:** la EH tipo 2 debe considerarse en el diagnóstico diferencial de la anemia hemolítica no inmune neonatal. El análisis genético es fundamental para la confirmación diagnóstica.

Palabras clave: eliptocitosis hereditaria, anemia hemolítica, recién nacido, gen *SPTA1*.

ABSTRACT

Introduction: hereditary elliptocytosis (HE) is a rare disorder of the erythrocyte membrane, with wide clinical and genetic heterogeneity. Although most patients have a mild course, some may present severe hemolytic anemia from the neonatal period. We present the case of a pediatric patient with autosomal dominant type 2 HE, treated in Cartagena, Colombia. **Case description:** a male infant presented in the neonatal period with severe hemolytic anemia, jaundice, and recurrent transfusion requirements. Initial studies ruled out immunological and infectious causes. The peripheral blood smear showed poikilocytosis and morphological alterations suggestive of erythrocyte membrane abnormalities. As part of the diagnostic workup, molecular analysis was performed using a genetic panel, identifying a heterozygous pathogenic variant in the *SPTA1* gene (NM_003126.2:c.83G>A; p.Arg28His), thus confirming the diagnosis. The patient has experienced episodes of hemolysis related to respiratory infections but has maintained adequate growth and development. **Conclusions:** type 2 HE should be considered in the differential diagnosis of neonatal non-immune hemolytic anemia. Genetic testing is essential for diagnostic confirmation.

Keywords: hereditary elliptocytosis, hemolytic anemia, newborn, *SPTA1* gene.

Correspondencia: Carlos Andrés Sánchez-Pinzón. E-mail: carlos.sanchez@chsm.com

Citar como: Sánchez-Pinzón CA, Atencia-Herrera CM, Sánchez-Tordecilla MM, Puerta-Lara MC, Corredor-Motta JP. Eliptocitosis tipo 2 autosómica dominante. Rev Mex Pediatr. 2026; 93(1): 36-40. <https://dx.doi.org/10.35366/123108>

Abreviatura:

EH = eliptocitosis hereditaria

INTRODUCCIÓN

Las anomalías hereditarias de la membrana eritrocitaria constituyen un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por alteraciones estructurales del citoesqueleto del glóbulo rojo, las cuales producen cambios morfológicos, disminución de la deformabilidad celular y, en consecuencia, hemólisis, en grados variables. Dentro de este grupo se incluyen la esferocitosis, la eliptocitosis hereditaria (EH), la piropoiquilocitosis.¹⁻³

La EH se caracteriza por la presencia predominante de eritrocitos elípticos u ovalados en el frotis de sangre periférica. En la mayoría de los casos se asocia con mutaciones en los genes que codifican proteínas del esqueleto eritrocitario, principalmente la espectrina α (SPTA1) y β (SPTB), así como la proteína 4.1R.^{4,5} Desde el punto de vista molecular, la EH se clasifica en distintos subtipos, como la eliptocitosis tipo 2, la cual está asociada con mutaciones heterocigotas en *SPTA1*, con herencia autosómica dominante. Esta entidad tiene un espectro clínico amplio, desde formas asintomáticas hasta anemia hemolítica crónica.⁴⁻⁶

La prevalencia de la EH varía ampliamente a nivel mundial, estimándose entre 1:2,000 y 1:4,000 en la población general, con mayor frecuencia en regiones endémicas de malaria, en particular en África Occidental, donde ciertas mutaciones de espectrina parecen conferir ventaja selectiva frente a la infección por *Plasmodium falciparum*.⁷⁻⁹ En otras regiones del mundo, como Europa y América, la entidad se considera infrecuente, pero probablemente es subdiagnosticada.^{3,4}

Desde el punto de vista clínico, la mayoría de los pacientes cursan con formas leves o asintomáticas; sin embargo, algunos presentan hemólisis crónica, anemia, ictericia neonatal, esplenomegalia o requerimientos transfusionales, en especial en los primeros meses de la vida o en contextos de estrés hematológico.^{4,10} El diagnóstico puede ser desafiante en el periodo neonatal, debido a la superposición con otras causas de anemia hemolítica congénita, lo que resalta la importancia del estudio morfológico, funcional y, por supuesto del análisis genético para la confirmación etiológica.^{2,11}

En la literatura internacional se han descrito múltiples series de casos y reportes aislados de EH y de eliptocitosis tipo 2, principalmente provenientes de Europa, Asia y África.^{4,5,7,10} En Latinoamérica las publicaciones son escasas, lo que limita el conocimiento sobre su comportamiento clínico y molecular en nuestra

región. Por lo anterior, el presente reporte de caso tiene como objetivo describir el diagnóstico, manejo y evolución clínica de un paciente pediátrico con eliptocitosis tipo 2 autosómica dominante, atendido en un centro pediátrico especializado de Cartagena, Colombia.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino, nacido el 17 de octubre de 2023 en el Hospital Serena del Mar, Cartagena, Colombia, quien fue evaluado inicialmente a los 28 días de vida. Es hijo de una madre de 26 años y padre de 24, sin consanguinidad parental, ni antecedentes familiares de anemia, ictericia neonatal, esplenectomía u otras enfermedades hematológicas hereditarias. El paciente es hijo único.

Fue producto de un embarazo con buen control prenatal, que culminó en parto vaginal a las 37 semanas de gestación. Peso al nacer de 3,070 g y talla de 51 cm. Presentó adecuada adaptación neonatal, sin complicaciones perinatales, con serologías STORCH negativas, egresando con su madre al día siguiente del nacimiento.

A los 14 días de vida, inició con ictericia progresiva y palidez mucocutánea, acompañadas de vómito y congestión nasal, sin fiebre. Se hospitalizó del 14 al 17 de noviembre de 2023, a los 28-31 días de vida, en un centro pediátrico de Cartagena. Al ingreso, el examen físico mostró frecuencia cardiaca de 149 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 52 por minuto, saturación de oxígeno de 100% y tensión arterial de 90/39 mmHg (presión media de 56 mmHg). Se encontraba hipoactivo, con palidez generalizada, sin hepatoesplenomegalia.

Los estudios evidenciaron anemia grave, con hemoglobina de 4.6 g/dL y hematocrito de 14.5%, reticulocitosis marcada (19.4%) y elevación de la deshidrogenasa láctica (443 U/L). El Coombs directo fue negativo. El extendido de sangre periférica mostró hipocromía marcada, policromatofilia, anisocitosis, microcitosis (++) , poiquilocitosis, acantocitos (+), esferocitos (++) , esquistocitos (++) y picnócitos. La ecografía abdominal no evidenció hepatomegalia o esplenomegalia. El paciente fue manejado en la unidad de cuidados intensivos neonatales con diagnóstico preliminar de anemia hemolítica no inmune de etiología a determinar; recibió transfusión de glóbulos rojos leucorreducidos, con mejoría clínica. Egresó con seguimiento ambulatorio, pero quedó pendiente el análisis de la electroforesis de hemoglobina.

Posteriormente, a los 49 días de vida, reingresó y fue hospitalizado del 5 al 19 de diciembre de 2023 por palidez mucocutánea y anemia con hemoglobina

de 6.6 g/dL, pero sin evidencia de hemólisis activa. La electroforesis de hemoglobina mostró HbA 40.5%, HbF 59.1% y HbA2 0.4%. Se documentaron niveles de ferritina de 424 ng/dL, transferrina de 157 ng/dL y haptoglobina < 8 g/dL. Los Coombs directo y fraccionado fueron negativos. El recuento de reticulocitos fue de 6%, con corrección de 2.7%. Con esta información se descartó anemia hemolítica autoinmune, por lo que se consideraron otros diagnósticos diferenciales, como eritroblastopenia adquirida o congénita. Durante esta hospitalización, recibió soporte transfusional, y se inició tratamiento con ácido fólico, sulfato ferroso y eritropoyetina, pero la respuesta clínica fue limitada. Ante la persistencia de la anemia, se realizó biopsia de médula ósea, que mostró médula normocelular para la edad, con hiperplasia eritroide e inversión de la relación mieló/eritroide. La citometría de flujo evidenció hiperplasia de hematogonias acorde a la edad, sin clonalidad. El cariotipo fue normal (46,XY).

Además, como parte del estudio de anemias congénitas, enzimopatías, membranopatías o hemoglobinopatías, se solicitó un panel genético ampliado (Centoxoma®, Centogene); este análisis identificó una variante patogénica heterocigota en el gen *SPTA1*, correspondiente al transcrito NM_003126.2:c.83G>A, que ocasiona el cambio de aminoácido p.Arg28His, clasificada como variante missense patogénica (clase 1), compatible con EH tipo 2, autosómica dominante.

En los padres se realizó biometría hemática con revisión de frotis de sangre periférica, pero no hubo evidencia de anemia ni alteraciones morfológicas eritrocitarias. No se efectuó estudio genético parental; por lo tanto, y dada la ausencia de antecedentes familiares y de alteraciones hematológicas en los progenitores, la variante identificada se consideró probablemente *de novo*. El paciente fue valorado por el servicio de genética médica el 12 de febrero de 2024, y la familia recibió asesoramiento genético.

Hasta los nueve meses de edad, el paciente continuaba en seguimiento por hematología pediátrica, en tratamiento con ácido fólico, pero con crecimiento y neurodesarrollo adecuados. En este periodo tuvo varias hospitalizaciones por infección respiratoria en las cuales presentó hemólisis, que se resolvieron con soporte transfusional.

DISCUSIÓN

La EH es un trastorno poco frecuente de la membrana eritrocitaria, caracterizado por una marcada heterogeneidad clínica y genética. Aunque la mayoría de

los pacientes cursan con formas leves o incluso asintomáticas, se reconoce un espectro clínico amplio que incluye presentaciones con anemia hemolítica significativa desde el periodo neonatal, con requerimientos transfusionales tempranos y evolución variable, según la alteración molecular subyacente.^{1,2,7,12} El caso presentado ilustra una forma temprana de EH tipo 2 con episodios graves de anemia.

En el periodo neonatal, la anemia hemolítica inicialmente suele atribuirse a causas más frecuentes, como incompatibilidad ABO o Rh, infección congénita o anemia hemolítica autoinmune.^{2,3} En este paciente, el egreso inicial como “anemia hemolítica del recién nacido” representó un diagnóstico sindromático razonable en una primera etapa; sin embargo, la exclusión posterior de incompatibilidad de grupo sanguíneo y Rh, junto con pruebas de Coombs persistentemente negativas, obligó a una reevaluación diagnóstica. Este comportamiento clínico ha sido descrito en otros reportes de EH neonatal, en los cuales el diagnóstico definitivo se establece de manera diferida, cuando se documenta anemia persistente, pero ampliando el estudio etiológico hacia trastornos hereditarios de la membrana eritrocitaria.^{12,13}

La presentación clínica grave observada en este caso puede explicarse por los hallazgos genéticos. El análisis molecular reveló una variante heterocigota patogénica en el gen *SPTA1* (NM_003126.2:c.83G>A; p.Arg28His), localizada en un dominio crítico de la espectrina α involucrada en la autoasociación de los heterodímeros α/β . Las alteraciones en esta región comprometen la estabilidad mecánica del citoesqueleto eritrocitario, incrementando la fragilidad de la membrana y favoreciendo la hemólisis, especialmente en situaciones de estrés fisiológico como el periodo neonatal o episodios infecciosos.^{5,14-19}

Al comparar este caso, con otros reportes se pueden evidenciar similitudes. Jiang et al. describieron el caso de un neonato con EH que debutó con hemólisis grave y requerimiento transfusional temprano, destacando que las mutaciones que afectan dominios funcionales de la espectrina se asocian a formas clínicas graves desde el nacimiento.¹⁹ Por su parte, Liu et al. reportaron a un recién nacido con EH que se confirmó por estudios genéticos, subrayando que la ausencia de antecedentes familiares no excluye una presentación grave ni una posible variante *de novo*.¹⁸ Más recientemente, Pang et al. y Toro et al. documentaron pacientes pediátricos diagnosticados mediante secuenciación de exoma completo y mutaciones en *SPTA1*, evidenciando la variabilidad fenotípica y la correlación genotipo-fenotipo.²⁰⁻²²

Por otro lado, se debe destacar que se requiere diferenciar las distintas entidades patológicas por la presencia de variantes alélicas de *SPTA1*, dado que comparten mecanismos fisiopatológicos, pero difieren en su expresión clínica. Los pacientes con EH tipo 2 típicamente presentan mutaciones heterocigotas con herencia autosómica dominante y un espectro clínico amplio. En contraste, la piroipoikilocitosis hereditaria se relaciona con mutaciones bialélicas o heterocigotas compuestas, y los pacientes cursan con hemólisis grave desde etapas tempranas de la vida, por deformidad eritrocitaria extrema. Asimismo, ciertas variantes de *SPTA1* pueden manifestarse como esferocitosis hereditaria tipo 3, con un fenotipo distinto y diferente respuesta terapéutica.^{5,6,10,17,19}

Desde el punto de vista diagnóstico, este caso resalta la importancia de un abordaje ordenado ante un neonato con anemia hemolítica. La evaluación inicial debe incluir un hemograma completo, pruebas de hemólisis y un frotis de sangre periférica. La presencia de Coombs negativo, reticulocitosis y alteraciones morfológicas sugestivas—como poikilocitosis marcada, eliptocitos, esquistocitos y picnócitos—debe alertar al clínico sobre la posibilidad de un trastorno de la membrana eritrocitaria.^{2,4,23} Una vez descartadas causas inmunológicas, infecciosas y metabólicas, el estudio debe ampliarse hacia pruebas especializadas, como ectacitometría o citometría con eosina-5-maleimida—cuando estén disponibles—; así como hacia análisis genético que, en la actualidad, constituye el estándar para la confirmación diagnóstica.^{6,11,13,18-20}

En el caso presentado, la ausencia de alteraciones hematológicas en los padres y la falta de antecedentes familiares sugieren que la variante identificada podría ser *de novo*, aunque esta no pudo confirmarse porque no se realizaron estudios genéticos a los padres. Este escenario ya ha sido descrito en la literatura, y resalta la importancia del asesoramiento genético tanto para la familia como para el seguimiento clínico a largo plazo.^{13,17,20}

REFERENCIAS

- Mohandas N, Gallagher PG. Red cell membrane: past, present, and future. *Blood*. 2008; 112(10): 3939-3948. doi: 10.1182/blood-2008-07-161166.
- Mohandas N. Inherited hemolytic anemia: a possessive beginner's guide. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018; 2018(1): 377-381. doi: 10.1182/asheducation-2018.1.377.
- Franck P, Postma C, Spaans A, Veuger M, de Kort G, Hudig C et al. Hereditary elliptocytosis: variable clinical severity caused by three variants in the alpha-spectrin gene. *Int J Lab Hematol*. 2018; 40(4): e66-e70. doi: 10.1111/ijlh.12837.
- Gallagher PG. Hereditary elliptocytosis: spectrin and protein 4.1R. *Semin Hematol*. 2004; 41(2): 142-164. doi: 10.1053/j.seminhematol.2004.01.003.
- Coetzer T, Lawler J, Prchal JT, Palek J. Molecular determinants of clinical expression of hereditary elliptocytosis and pyropoikilocytosis. *Blood*. 1987; 70(3): 766-772.
- Costa DB, Lozovatsky L, Gallagher PG, Forget BG. A novel splicing mutation of the alpha-spectrin gene in the original hereditary pyropoikilocytosis kindred. *Blood*. 2005; 106(13): 4367-4369. doi: 10.1182/blood-2005-05-1813.
- Dhermy D, Garbarz M, Lecomte MC, Feo C, Bournier C, Chaveroche I et al. Hereditary elliptocytosis: clinical, morphological and biochemical studies of 38 cases. *Nouv Rev Fr Hematol*. 1986; 28: 129-140.
- Glele-Kakai C, Garbarz M, Lecomte MC, Leborgne S, Galand C, Bournier O et al. Epidemiological studies of spectrin mutations related to hereditary elliptocytosis and spectrin polymorphisms in Benin. *Br J Haematol*. 1996; 95(1): 57-66. doi: 10.1046/j.1365-2141.1996.d01-1869.x.
- Dhermy D, Schrével J, Lecomte MC. Spectrin-based skeleton in red blood cells and malaria. *Curr Opin Hematol*. 2007; 14(3): 198-202. doi: 10.1097/MOH.0b013e3280d21afd.
- Bayhan T, Unal S, Gümrük F. Hereditary elliptocytosis with pyropoikilocytosis. *Turk J Haematol*. 2016; 33(1): 86-87. doi: 10.4274/tjh.2015.0054.
- Zaidi AU, Buck S, Gadgeel M, Herrera-Martinez M, Mohan A, Johnson K et al. Clinical diagnosis of red cell membrane disorders: comparison of osmotic gradient ektacytometry and eosin-5-maleimide fluorescence test for red cell band 3 (AE1, SLC4A1) content. *Front Physiol*. 2020; 11: 636. doi: 10.3389/fphys.2020.00636.
- Gallagher PG. Red cell membrane disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005; 13-18. doi: 10.1182/asheducation-2005.1.13.
- Jha SK, Vaqar S. Hereditary elliptocytosis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
- Morrow JS, Rimm DL, Kennedy SP, Cianci CD, Sinard JH, Weed SA. Of membrane stability and mosaics: the spectrin cytoskeleton. *Compr Physiol*. 1997; 485-540. doi: 10.1002/cphy.cp140111.
- Gaetani M, Mootien S, Harper S, Gallagher PG, Speicher DW. Structural and functional effects of hereditary hemolytic anemia-associated point mutations in the alpha-spectrin tetramer site. *Blood*. 2008; 111(12): 5712-5720. doi: 10.1182/blood-2007-11-122457.
- Ipsaro JJ, Harper SL, Messick TE, Marmorstein R, Mondragón A, Speicher DW. Crystal structure and functional interpretation of the erythrocyte spectrin tetramerization domain complex. *Blood*. 2010; 115(23): 4843-4852. doi: 10.1182/blood-2010-01-261396.
- Coetzer T, Palek J, Lawler J, Liu SC, Jarolim P, Lahav M et al. Structural and functional heterogeneity of alpha-spectrin mutations involving the spectrin heterodimer self-association site: relationships to hematologic expression of homozygous hereditary elliptocytosis and hereditary pyropoikilocytosis. *Blood*. 1990; 75(11): 2235-2244.
- Liu C, Eun HS, Nah H, Lee ST, Choi JR, Kim HO. Newborn hereditary elliptocytosis confirmed by familial genetic testing. *Int J Lab Hematol*. 2020; 42(1): e20-e22. doi: 10.1111/ijlh.13079.
- Jiang S, Lu R, Tang J. A rare case report of hemolysis in a newborn: hereditary elliptocytosis. *Front Pediatr*. 2024; 12: 1485318. doi: 10.3389/fped.2024.1485318.
- Pang L, Zeng Z, Ding Y, Huang H, Li H. Case report: whole-exome sequencing for a hereditary elliptocytosis case with unexpectedly low HbA1c. *Front Med (Lausanne)*. 2023; 10: 1301760. doi: 10.3389/fmed.2023.1301760.

21. Moreno Toro N, Gámez Belmonte A, Alperi García S, Morillas Mingorance A, Ortega Acosta MJ, Urrutia Maldonado E et al. Hereditary elliptocytosis: A novel mutation in the SPTA1 gene and diagnosis after a stroke in paediatric patients. A two-case report. *Pediatr Blood Cancer*. 2023; 70(7): e30316. doi: 10.1002/pbc.30316.
22. Shome DK, Das P, Akbar GA, Taha S, Radhi A, Al-Saad K et al. Molecular insights into hereditary elliptocytosis and pyropoikilocytosis: NGS uncovers multiple potential candidate genes. *Ann Hematol*. 2023; 102(9): 2343-2351. doi: 10.1007/s00277-023-05337-9.
23. Zarkowsky HS, Mohandas N, Speaker CB, Shohet SB. A congenital haemolytic anaemia with thermal sensitivity of the erythrocyte membrane. *Br J Haematol*. 1975; 29(4): 537-543. doi: 10.1111/j.1365-2141.1975.tb02740.x.