

Xerocitosis hereditaria. Presentación de dos casos clínicos pediátricos

Hereditary xerocytosis. Presentation of two pediatric cases

Bioq. Silvia Eandi Eberle^a, Bioq. Carolina Pepe^a, Bioq. Fernando Aguirre^a, Bioq. Berenice Milanesio^a, Bioq. Diego Fernández^a, Dra. Vanesa Ávalos Gómez^a, Bioq. Analía Kinen^a y Dra. Aurora Feliu Torres^a

RESUMEN

La xerocitosis hereditaria es un desorden poco frecuente causado por defectos en la permeabilidad eritrocitaria, que se caracteriza por anemia hemolítica de gravedad variable y sobrecarga de hierro. El diagnóstico suele ser tardío y confundirse con otras anemias hemolíticas, lo que puede llevar a indicaciones de procedimientos, como la esplenectomía, contraindicados en estos pacientes.

Se reportan las características clínicas, hematológicas y moleculares de dos pacientes pediátricos no relacionados con diagnóstico de xerocitosis hereditaria. Ambos presentaban eritrocitos deshidratados con alta concentración de hemoglobina corpuscular media, frotis no patognomónico, marcadores de hemólisis y una curva de fragilidad osmótica resistente. El diagnóstico se confirmó por la secuenciación del gen *PIEZO*. Se resalta la importancia de reconocer la causa de la anemia hemolítica para dar un enfoque terapéutico preciso y dar adecuado consejo genético.

Palabras clave: anemia hemolítica, xerocitosis hereditaria, sobrecarga de hierro, *PIEZO*.

ABSTRACT

Hereditary xerocytosis is a rare disorder caused by defects of red blood cell permeability that are characterized by hemolytic anemia of variable degree and iron overload. Diagnosis is usually late and confused with other hemolytic anemias, which can lead to procedural indications, such as splenectomy, contraindicated in these patients.

We report the clinical, haematological, and molecular characteristics of two patients from two unrelated families affected by hereditary xerocytosis. Both patients had dehydrated erythrocytes with a high concentration of mean corpuscular hemoglobin, non-pathognomonic smears, markers of hemolysis and a resistant osmotic fragility curve. The diagnosis was confirmed by the sequencing of the *PIEZO* gene. We emphasize the importance of recognizing the cause of hemolytic anemia to give an accurate therapeutic approach and give adequate genetic counseling.

Key words: hemolytic anemia, hereditary xerocytosis, iron overload, *PIEZO*.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e684>

Cómo citar: Eandi Eberle S, Pepe C, Aguirre F, Milanesio B, et al. Xerocitosis hereditaria. Presentación de dos casos clínicos pediátricos. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(6):e684-e687.

INTRODUCCIÓN

La estomatocitosis hereditaria (EH) abarca un amplio espectro de desórdenes hemolíticos que se caracterizan por una permeabilidad anormal a los cationes, en general, herencia autosómica dominante, presencia de un número variable de estomatocitos en el frotis de sangre periférica y amplia heterogeneidad genética.¹

La xerocitosis hereditaria (XH) o estomatocitosis hereditaria deshidratada es el más frecuente de los desórdenes de permeabilidad a los cationes, con una prevalencia de 1 : 50 000. De herencia autosómica dominante (AD), se caracteriza por un incremento leve de la permeabilidad al potasio, suficiente para determinar la pérdida gradual de este ion y agua, la deshidratación, rigidez y hemólisis. Los pacientes, en general, exhiben una anemia hemolítica crónica de leve a moderada con esplenomegalia, reticulocitosis, ligera macrocitosis, aumento de la concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) y una fragilidad osmótica disminuida. El frotis de sangre periférica muestra un número escaso de estomatocitos (menor del 10 %) y la ectacitometría, una curva característica desplazada hacia la izquierda. Varias familias han sido descritas, algunas de ellas con manifestaciones asociadas, tales como hidropesía fetal y edema perinatal. La sobrecarga de hierro es una complicación frecuente.²

La mayoría de los pacientes con XH presentan mutaciones en el canal *PIEZO*, un canal catiónico activado por fuerzas mecánicas, codificado por el gen *PIEZO1* (NG_042229). La segunda causa de XH se debe a mutaciones en el canal Gardos, codificado por el gen *KCNN4*.³

a. Servicio de Hematología-Oncología, Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Buenos Aires.

Correspondencia:
Dra. Aurora Feliu Torres: afeliu@garrahan.gov.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 15-3-2019
Aceptado: 11-7-2019

El objetivo de este trabajo es presentar las características clínicas y el abordaje diagnóstico de 2 pacientes con XH que se presentaron en el Servicio de Hematología–Oncología del Hospital de Pediatría Dr. J. P. Garrahan.

Caso 1

Niña de 10 años de edad, de ascendencia española, derivada para el asesoramiento terapéutico con planteo diagnóstico de esferocitosis hereditaria. Primera hija de un matrimonio no consanguíneo, nacida a término por vía vaginal, luego de un embarazo normal. Había presentado ictericia durante el período perinatólogico, con requerimiento de luminoterapia por 2 días. El examen físico al ingresar fue normal. Como antecedentes familiares, la madre tenía diagnóstico de esferocitosis, con sobrecarga de hierro y litiasis vesicular. El abuelo, de la rama materna, con litiasis vesicular.

El análisis de laboratorio inicial reveló la presencia de una anemia hemolítica con un frotis de sangre periférica no patognomónico que mostraba anisocitosis moderada, macrocitos, ovalocitos, eliptocitos, escasos estomatocitos y esferocitos. De los índices hematimétricos, era llamativo el aumento de CHCM.

La electroforesis capilar de hemoglobina a pH alcalino no evidenció bandas anómalas y la cuantificación de hemoglobina A₂ y fetal fue normal. La curva de fragilidad osmótica reveló una fragilidad eritrocitaria disminuida (eritrocitos resistentes) y la prueba de citometría de flujo con eosina 5-maleimida (EMA) fue normal. La *Tabla 1* muestra los resultados de laboratorio.

A los 12 años de edad, se detectó litiasis vesicular por ecografía abdominal de rutina. Ante estos hallazgos, y con el planteo diagnóstico de anemia hemolítica crónica no esferocítica, secundaria a una probable membranopatía, se procedió a realizar una consulta a Italia para el

TABLA 1. Resultados de laboratorio

	Caso 1	Caso 2
Hematíes x 10 ¹² /l	3,90	3,68
Hb g/dl	12,2	13,3
Hto %	31,8	36,1
VCM fL	81,5	98,1
HCM pg	31,8	36,1
CHCM g/dl	38,5	36,8
ADE %	14,7	18,0
Reticulocitos %	11,0	18,2
Morfología eritrocitaria	Anisocitosis++; hipocromía++; macrocitos++; microcitos+; hipocromía++; policromatofilia+; ovalocitos++; eliptocitos+; esferocitos+; estomatocitos+	Anisocitosis+++; macrocitos+++; policromatofilia+; ovalocitos+++; eliptocitos+; esquistocitos++; esferocitos+; acantocitos++; equinocitos+; dacriocitos+; estomatocitos+; punteado basófilo+
LDH UI/l/BT-BD mg/dl	1966/2,5-0,7	586/2,9-0,7
Haptoglobina mg/dl	< 5	35
Electroforesis capilar de Hb a pH alcalino	A/A ₂	A/F/A ₂
Cuantificación Hb A ₂ %	2,6	2,8
Cuantificación Hb F %	0,8	2,4
Fe ug/% / TIBC ug/% / sat. %	135/270/50	170/328/52
Ferritina ng/ml	71,2	233
Fragilidad osmótica media	Disminuida	Disminuida
Citometría de flujo con 5'EMA	Normal	Normal
Estudio molecular del gen <i>PIEZO1</i>	c.7367G>A (p.Arg2456His)	c.7483_7488dup (p.Leu2495_Glu2496dup)

Hb: hemoglobina; Hto: hematocrito; VCM: volumen corpuscular medio; HCM: hemoglobina corpuscular media; CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media; ADE: amplitud de dispersión eritrocitaria; BT-BD: bilirrubina total y directa; LDH: láctico deshidrogenasa; Fe: hierro; TIBC: capacidad de unión de la transferrina; sat.: saturación; 5'EMA: eosina-5-maleimida.

estudio molecular de los genes asociados a XH. El hallazgo heterocigota de la variante c.7367G>A (p.Arg2456His) en el gen *PIEZO1* permitió la confirmación de la sospecha diagnóstica.

Actualmente, la paciente persiste con hemólisis crónica leve, con niveles de Hb mayores de 10 g/dl y asintomática. Realiza el control de la sobrecarga de hierro de manera periódica.

Caso 2

Niño de 14 años, hijo único de un matrimonio no consanguíneo. Embarazo controlado. A las 18 semanas de gestación, se diagnosticó hidropesía fetal y ascitis. Nació a las 32 semanas por cesárea y presentó neumotórax del pulmón derecho, por lo que requirió asistencia mecánica respiratoria. Durante el período neonatológico, presentó anemia e ictericia y necesitó la transfusión de glóbulos rojos y luminoterapia. Antecedentes familiares: de la rama paterna, padre con anemia hemolítica no caracterizada, sobrecarga de hierro, esplenomegalia y litiasis vesicular. De la rama materna, sin antecedentes.

A los 14 años, en el contexto de una gastroenteritis e hipertermia, presentó anemia con requerimiento transfusional. Seis meses después, fue derivado para el estudio de patología eritrocitaria. El hemograma no reveló anemia, pero la CHCM y el volumen corpuscular medio (VCM) estaban aumentados. El frotis de sangre periférica mostró anisocitosis con macrocitos, regular cantidad de ovalocitos, esferocitos, equinocitos y dacriocitos, con aislados estomatocitos.

La electroforesis capilar de hemoglobina a pH alcalino no evidenció bandas anómalas y la cuantificación de hemoglobina A₂ y fetal fue normal. La curva de fragilidad osmótica mostró una fragilidad eritrocitaria muy disminuida y la prueba de EMA fue normal. La *Tabla 1* muestra los resultados de laboratorio.

Ante estos hallazgos clínicos y de laboratorio, el aprendizaje aportado por la primera paciente y la posibilidad de realizar secuenciación de nueva generación (NGS), se procedió a realizar el estudio molecular de los genes asociados a XH. El hallazgo heterocigota de la variante c.7483_7488dup (p.Leu2495_Glu2496dup) en el gen *PIEZO1* confirmó el diagnóstico. El paciente permanece asintomático y con indicación de control de su sobrecarga de hierro.

DISCUSIÓN

La XH de herencia AD se describe como una causa muy poco frecuente de anemia hemolítica,

pero, a partir de la identificación de los genes responsables (*PIEZO* y *KCNN4*), el número de casos reportados se ha incrementado en los últimos años.¹

En general, el diagnóstico suele ser tardío, y esto es, principalmente, atribuible a la presentación clínica de la anemia compensada con un frotis de sangre periférica no patognomónico. A veces, inclusive por la escasa presencia de estomatocitos en el frotis de sangre periférica, se puede sospechar otra membranopatía (esferocitosis). El diagnóstico preciso es fundamental en XH, dado que se han reportado complicaciones graves posesplenectomía, tales como complicaciones tromboticas, lo que lleva a contraindicar dicho procedimiento.^{4,5}

Además, a pesar de tener escaso o nulo requerimiento transfusional, los pacientes con XH pueden desarrollar sobrecarga de hierro, de fisiopatología poco clara.² Se han publicado pacientes con XH con sobrecarga de hierro y niveles disminuidos de hepcidina en ausencia de eritropoyesis ineficaz y mutaciones en el gen *HFE*.⁶

Se han reportado pacientes con una constelación de hallazgos clínicos, que incluyen anemia, ictericia, pseudohiperkalemia, edema perinatal o fetal, ascitis e inclusive hidropesía fetal.²

Se han descrito diferentes variantes en el gen *PIEZO* asociadas a XH. Si bien la mayoría de las variantes son esporádicas, tres de ellas se presentan de manera recurrente (Leu2495_Glu2496dup, Arg2456His, y Thr2127Met) y se observan en alrededor del 50 % de los pacientes diagnosticados.¹

A nivel eritrocitario, estas variantes determinan un incremento leve de la permeabilidad al potasio, la pérdida gradual de este ion y agua, la deshidratación, rigidez y hemólisis. Por lo tanto, la presunción diagnóstica de XH debe surgir ante la presencia de eritrocitos macrocíticos o con tendencia a la macrocitosis, deshidratados, resistentes a la lisis y una CHCM alta.

Los pacientes descritos, con historia familiar de anemia y sobrecarga de hierro, presentaron una anemia hemolítica compensada, con un frotis de sangre periférica y estudios de patología eritrocitaria que descartaban la presencia de otra membranopatía o hemoglobinopatía. El hallazgo de una CHCM aumentada en ambos pacientes y eritrocitos resistentes a la lisis permitió plantear una patología de membrana asociada a deshidratación. El diagnóstico definitivo fue avalado por el hallazgo de dos de las tres mutaciones más frecuentes en XH en el gen

PIEZO1. A partir de la secuencia e identificación de la variante molecular involucrada en cada caso, se amplió el estudio familiar y se identificaron 4 individuos con XH en la familia del caso 1 (la madre, 2 hermanos y la tía materna) y el padre del caso 2.

Se concluye que, de la observación del frotis de sangre periférica, la presencia de eritrocitos normocíticos o macrocíticos en los pacientes con curva de fragilidad osmótica disminuida debe sugerir la presunción diagnóstica de XH. Esta debe ser confirmada por biología molecular, lo que permite un adecuado consejo genético y terapéutico. ■

Agradecimientos

A Paola Bianchi por realizar y orientar el estudio molecular del gen *PIEZO* en el paciente 1 y al Dr. Guillermo Drelichman por la derivación del paciente 2.

REFERENCIAS

1. Andolfo I, Russo R, Gambale A, Iolascon A. Hereditary Stomatocytosis: an underdiagnosed condition. *Am J Hematol.* 2018; 93(1):107-21.
2. Lux S. Disorders of the Red Cell Membrane In Orkin SH, Fisher DE, Look T, Ginsburg D, et al (eds.). *Nathan and Oski's Hematology and oncology of Infancy and Childhood.* 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2015. Págs.560-74.
3. Badens C, Gizouarn H. Advances in understanding the pathogenesis of the red cell volume disorders. *Br J Haematol.* 2016; 174(5):674-85.
4. Fermo E, Vercellati C, Marcello AP, Zaninoni A, et al. Hereditary Xerocytosis due to Mutation in *PIEZO1* Gene associated with Heterozygous Pyruvate Kinase Deficiency and Beta-Thalassemia Trait in Two Unrelated Families. *Case Rep Hematol.* 2017; 2017:2769570.
5. Stewart GW, Amess JA, Eber SW, Kingswood C, et al. Thrombo-embolic disease after splenectomy for hereditary stomatocytosis. *Br J Haematol.* 1996; 93(2):303-10.
6. Archer N, Shmukler BE, Andolfo I, Vandorpe DH, et al. Hereditary Xerocytosis Revisited. *Am J Hematol.* 2014; 89(12):1142-6.