Arch Argent Pediatr. 2026;124(5):e202510777

Del edema perinatal a la anemia crónica: pistas clínicas para detectar estomatocitosis deshidratada hereditaria (DHSt) en la infancia

Estefanía Rossetti[1], Silvia Eandi Eberle[2], Fernando Aguirre[2], Leandro Nieto[2], Diego Fernández, María F. Mininni[1], Berenice Milanesio[3], Eugenia Masegosa[3], Carolina Pepe[3], Vanesa Ávalos[1]

RESUMEN

Las estomatocitosis hereditarias deshidratadas (DHSt) constituyen un grupo heterogéneo de trastornos hemolíticos raros con herencia autosómica dominante. Una serie de 20 casos revela cómo la identificación precoz de las DHSt puede evitar intervenciones innecesarias y mejorar el manejo de la anemia, la sobrecarga de hierro y otras complicaciones en pacientes pediátricos y adultos.

La presencia de una concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) elevada con eritrocitos resistentes sugirió una posible asociación con variantes en *PIEZO1*. Los pacientes con variantes en *KCNN4* no mostraron signos claros de deshidratación eritrocitaria, pero, al igual que en *PIEZO1*, la macrocitosis, la anemia hemolítica y la sobrecarga de hierro fueron manifestaciones frecuentes.

Palabras clave: *eritrocitos anormales; sobrecarga de hierro; anemia hemolítica; hidropesía fetal.*

doi (español): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10777
doi (inglés): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10777.eng

Cómo citar: Rossetti E, Eandi Eberle S, Aguirre F, Nieto L, Fernández D, Mininni MF, et al. Del edema perinatal a la anemia crónica: pistas clínicas para detectar estomatocitosis deshidratada hereditaria (DHSt) en la infancia. *Arch Argent Pediatr.* 2026;124(5):e202510777.

[1] Servicio de Hematología y Oncología Pediátrica; [2] Laboratorio Bioquímico, Servicio de Hematología y Oncología Pediátrica; [3] Laboratorio de Biología Molecular, Servicio de Hematología y Oncología Pediátrica; Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para *Estefanía Rossetti: erossetti@garrahan.gov.ar*

Financiamiento*: Ninguno.*

Conflicto de intereses*: Ninguno que declarar.*

Recibido*: 2-6-2025*
Aceptado*: 2-1-2026*

Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional.
Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original.
No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso.
Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

Las estomatocitosis deshidratadas hereditarias (DHSt) abarcan un grupo diverso de anemias hemolíticas sindrómicas y no sindrómicas caracterizadas por un aumento en la permeabilidad catiónica de la membrana eritrocitaria. La fuga de cationes provoca cambios en la morfología de los glóbulos rojos y su destrucción prematura. Aunque la presentación clínica es variable, la mayoría de los casos se caracteriza por diferentes grados de anemia, hemólisis y sobrecarga de hierro, así como complicaciones derivadas de estas condiciones.[1-4]

Si bien la prevalencia estimada en la población general estaba descripta como 1:50 000, actualmente se está revisando esta prevalencia. Ya estudios demuestran que existen muchos casos oligosintomáticos que pasan desapercibidos, y actualmente se calcula que la prevalencia podría llegar a ser tan alta como 1:8000.[5,6]

Las DHSt son causadas por mutaciones tipo cambio de sentido (*missense*) en los genes *PIEZO1* y *KCNN4*. *PIEZO1*, ubicado en el cromosoma 16, es un canal catiónico selectivo con diversas funciones, incluida la regulación de la osmolaridad urinaria, el control de la presión arterial y la formación de vasos sanguíneos y linfáticos. Se ha demostrado que las variantes con ganancia de función en *PIEZO1* modifican el canal llevándolo a un estado abierto con aumento de la concentración de Ca^{2+} en los glóbulos rojos. Este aumento de calcio puede activar el canal Gardos, permitiendo la pérdida de K^+ y, con ello, de agua. A este fenómeno se lo conoce como efecto Gardos.[1-4]

En este trabajo, analizamos una cohorte de 20 pacientes con diagnóstico de DHSt desde 1991 hasta 2025 en un centro terciario en Argentina.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Realizamos un estudio observacional retrospectivo en el Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan (Ciudad Autónoma de Buenos Aires) desde 1991 hasta 2025. Un total de 529 individuos fueron diagnosticados con trastornos de la membrana eritrocitaria. Veinte de 529 pacientes pertenecientes a 4 familias no relacionadas tuvieron diagnóstico de DHSt. La evaluación de laboratorio incluyó hemograma completo con frotis de sangre periférica (FSP), índice de producción de reticulocitos (IPR), perfil de hierro, prueba de fragilidad osmótica (FO) y prueba de unión a eosina-5'-maleimida (5'EMA).

Se realizó secuenciación por Sanger del exón 51 de *PIEZO1* y de los 8 exones codificantes de *KCNN4*, incluyendo regiones intrónicas flanqueantes cuando se sospechó DHSt. Las variantes se nombraron según las recomendaciones HGVS (Human Genome Variation Society) usando los transcritos clínicamente más relevantes NM_001142864.2 (*PIEZO1*) y NM_002250.3 (*KCNN4*), y se clasificaron según las guías ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) y las recomendaciones del Grupo de Trabajo SVI de ClinGen.

Para variables categóricas, se presentan las frecuencias absolutas. Las variables numéricas se presentan como mediana y rango intercuartílico (p25-p75).

Descripción de casos

Dieciséis pacientes presentaron variantes en *PIEZO1* y cuatro pacientes en *KCNN4*. Seis de los 16 pacientes con variantes en *PIEZO1* presentaron hidropesía fetal al nacer; ninguno de los pacientes con *KCNN4*. Catorce de los 20 pacientes con DHSt requirieron fototerapia, y 2 pacientes necesitaron exanguinotransfusión por ictericia grave.

La mediana de edad al diagnóstico de toda la serie fue de 14,9 años (6,2-35,2), aunque en muchos casos se observaron síntomas desde el nacimiento. Las medianas de hemoglobina (Hb) (g/dL) fueron de 12,9 (11,3-13,8) en pacientes con variantes en *PIEZO1* y 10,4 (9,6-12,0) en *KCNN4*, con un valor de *p* no significativo (0,0588). La mediana del volumen corpuscular medio (VCM) (fL) fue de 94,5 (85,9-97,3) para *PIEZO1* y 98,4 (88,0-101,9) para *KCNN4*, con valor de *p* no significativo (0,3847). Solo 2 pacientes presentaron IPR inferior a 2. Todos los demás tuvieron anemia regenerativa con IPR mayor a 3.

Los parámetros de laboratorio de pacientes con variantes en *PIEZO1* mostraron CHCM (g/dL) elevada con una mediana de 37,4 (36,8-38,5), mientras que los pacientes con variantes en *KCNN4* presentaron CHCM con una mediana de 34,8 (34,2-35,5), con un valor de *p* estadísticamente significativo (0,0250). La presencia de estomatocitos en el FSP fue observada en solo 2 pacientes. La curva de fragilidad osmótica mostró eritrocitos resistentes en los pacientes con *PIEZO1*, pero frágiles en todos los miembros de familias con variantes en *KCNN4*.

La mediana de ferritina (ng/mL) fue de 243,8 (163,0-386,5) en *PIEZO1* y 216,0 (186,5-898,0) en *KCNN4*, con un valor de *p* estadísticamente no significativo (0,9635). La sobrecarga de hierro hepático fue documentada por resonancia magnética nuclear (RMN) T2* (T2 estrella) en 6 de 16 de los pacientes con *PIEZO1*, y en 3 de 4 de los pacientes con *KCNN4*. Todos los pacientes con sobrecarga documentada iniciaron quelación oral con deferasirox.

Las características clínicas, bioquímicas y resultados de biología molecular están expuestos en las tablas 1 y 2.[7,8]

DISCUSIÓN

Las DHSt abarcan un espectro diverso de trastornos hemolíticos cuya característica definitoria es el aumento en la permeabilidad catiónica de la membrana eritrocitaria. La mayoría se hereda de forma autosómica dominante. La fuga resultante de cationes interfiere con la regulación del volumen celular, lo que conduce a alteraciones morfológicas en los glóbulos rojos.

Aunque las manifestaciones clínicas son variables, la hemólisis y la anemia son comunes, con grados variables de gravedad. El edema perinatal de gravedad heterogénea ha sido descrito en pacientes con variantes en *PIEZO1*, lo cual es compatible con su rol en la formación de vasos linfáticos. En la serie descrita por Picard *et al.*, más del 20 % de las familias tenían antecedentes de ascitis perinatal. En nuestra serie, 9 de 20 pacientes presentaron edema perinatal. Sin embargo, no se sospechó anemia hereditaria en ninguno, lo que resalta la importancia de incluir estos trastornos en el diagnóstico diferencial y evitar estudios o procedimientos innecesarios.[4,9]

Tabla 1. Características clínicas y parámetros de laboratorios de los pacientes según variantes moleculares (n = 20)

	PIEZO1 **(n = 16)**	***KCNN4*** **(n = 4)**
Sexo		
Femenino	8	2
Masculino	8	2
Edad al diagnóstico en años	15,1 (5,6-38,1)	12,6 (5,5-26,7)
Hematíes, 10^6/uL	3,7 (3,4-3,8)	3,2 (3,1-3,7)
Hemoglobina, g/dl	12,9 (11,3-13,8)	10,4 (9,6-12,0)
Hematocrito, %	34,6 (29,2-36,4)	30,0 (27,5-34,6)
VCM, fL	94,5 (85,9-97,3)	98,4 (88,0-101,9)
CHCM, g/dl	37,4 (36,8-38,5)	34,8 (34,2-35,5)
IPR	5,9 (3,5-7,0)	4,3 (2,7-5,5)
Presencia de estomatocitos en FSP	1	1
Bilirrubina total, mg/dl	1,8 (1,0-2,5)	6,1 (3,1-28,3)
Ferritina, ng/ml	243,8 (163,0-386,5)	216,0 (186,5-898,0)
Lactato-deshidrogenasa, U/l	261 (163-373)	511 (424-857)
Curva de fragilidad osmótica		
Resistente	16	0
Frágil	0	4
Luminoterapia	13	1
Exanguinotransfusión	1	1
Hidropesía fetal	6	0
Requerimiento transfusional	7	2
Esplenomegalia	5	3
Esplenectomía	0	0

Se presentan las variables categóricas con frecuencias absolutas y las variables continuas con mediana y rango intercuartílico. VCM (volumen corpuscular medio), CHCM (concentración de hemoglobina corpuscular media), IPR (índice de producción reticulocitaria), FSP (frotis de sangre periférica).

Tabla 2. Resultados moleculares en los pacientes estudiados

	Gen (codificación)	HGVS	HGVS (proteína)	Status	Clasificación
Familia 1	*PIEZO1*	c.7367G>A	p.(Arg2456His)	Het	Patogénica (PM2_s, PS4_m, PP3_m, PP1_fuerte, PM1, PS3_s)
Familia 2	*PIEZO1*	c.7483_7488dup	p.(Glu2496_Glu2497insLeuGlu)	Het	Patogénica (PM2_s, PS4_m, PP1_fuerte, PM1, PS3_s)
Familia 3	*PIEZO1*	c.7483_7488dup	p.(Glu2496_Glu2497insLeuGlu)	Het	Patogénica (PM2_s, PS4_m, PP1_fuerte, PM1, PS3_s)
Familia 4	*KCNN4*	c.1055 G>A	p.(Arg352His)	Het	Patogénica (PM2_s, PS4_m, PP1_fuerte, PM1, PS3_s, PP4, PP2)

*HGVS (*Human Genome Variation Society*) Het (heterocigota) PM2_s: La variante está ausente (o por debajo de la frecuencia esperada en portadores si es recesiva) en una población general grande o en una cohorte de control. Se aplicó con una evidencia de apoyo para la patogenicidad. PS4_m: La prevalencia de la variante en individuos afectados está significativamente aumentada en comparación con la prevalencia en controles. Se aplica como una evidencia moderada para la patogenicidad. PP3_m: Las herramientas in silico predicen un efecto deletéreo sobre el gen o el producto génico (conservación, evolución, impacto en el* splicing*, etc.). Se aplica con una evidencia moderada para la patogenicidad. PP1_fuerte: Co-segregación con la enfermedad en múltiples miembros afectados de una familia, en un gen que se sabe con certeza que causa la enfermedad. Se aplica como una evidencia fuerte para la patogenicidad.PM1: Variante localizada en una zona "*hot spot*" del gen y/o en un dominio funcional bien establecido para la proteína PS3_s: Ensayos funcionales determinaron que la variante tiene un efecto dañino sobre el gen o el producto génico. Se aplica con fuerza de apoyo a la patogenicidad. PP4: El fenotipo del paciente es altamente específico de la enfermedad asociada a alteraciones en el gen. PP2: Variantes de tipo* missense *en un gen donde la ocurrencia de este tipo de variantes constituye un mecanismo de la enfermedad y donde la tasa de ocurrencia de variantes missense benignas es baja.*[7,8]

Cuando el organismo absorbe y almacena más hierro del que se puede eliminar, se produce sobrecarga de hierro, con depósito de hierro en los distintos tejidos. La sobrecarga de hierro es una característica clave en esta patología, frecuentemente subdiagnosticada. El hierro depositado en los tejidos puede llevar a múltiples complicaciones, entre ellas hepáticas (cirrosis e insuficiencia hepática), endocrinológicas (hipogonadismo, intolerancia a la glucosa, diabetes, trastornos en el crecimiento, osteopenia, osteoporosis) y cardíacas (arritmias, insuficiencia cardíaca). Si bien la transfusión de concentrados globulares contribuye a la sobrecarga de hierro en formas graves de DHSt, incluso en ausencia de transfusiones, la hemólisis crónica, la eritropoyesis aumentada y la regulación anormal del hierro pueden favorecer la sobrecarga. En nuestra serie, 7 de 16 de los pacientes con variantes en *PIEZO1* y 3 de 4 con *KCNN4* presentaron sobrecarga por RMN. La sobrecarga de hierro puede desarrollarse con el tiempo, por lo que se recomiendan evaluaciones regulares por RMN y laboratorio para detectarla y tratarla oportunamente.[1-4]

Se ha descrito un mayor riesgo de trombosis en esta enfermedad, especialmente luego de esplenectomía. Picard *et al*. informaron trombosis en todos los pacientes esplenectomizados con *PIEZO1*, y en 4 pacientes no esplenectomizados (aunque 3 tenían comorbilidades). Aunque la serie de Picard no reportó eventos trombóticos en *KCNN4*, Mansour-Hendili *et al*. documentaron varias trombosis en un paciente con canalopatía de Gardos tras esplenectomía, por lo cual no se sugiere la realización de este procedimiento.[4,10-14] En nuestra serie, ningún paciente fue sometido a esplenectomía.

Aunque variantes en ambos genes, *KCNN4* y *PIEZO1,* están asociadas a estomatocitosis hereditaria con deshidratación eritrocitaria, datos publicados sugieren que los pacientes con variantes en *KCNN4* no presentan signos claros de deshidratación, por lo que se propone redefinir esta entidad como "canalopatía de Gardos". En nuestra serie, consistentemente con estos hallazgos, los pacientes con *KCNN4* no mostraron signos claros de deshidratación eritrocitaria, con CHCM normal y eritrocitos frágiles con 5'EMA normal.[1,4,15]

Las DHSt son trastornos raros que requieren un alto índice de sospecha para su diagnóstico. Dado que el FSP no es concluyente, la presencia de CHCM elevada con eritrocitos resistentes puede sugerir una asociación con variantes en *PIEZO1*. Los pacientes con *KCNN4* no mostraron signos evidentes de deshidratación eritrocitaria, pero al igual que *PIEZO1*, la macrocitosis, la anemia hemolítica y la sobrecarga de hierro fueron comunes. Las variantes encontradas en nuestros pacientes han sido reportadas previamente y están asociadas con DHSt, clasificadas como patogénicas. Los hallazgos moleculares otorgan la posibilidad de brindar un adecuado asesoramiento genético.

Es esencial considerar esta enfermedad hereditaria como un diagnóstico diferencial en diversos cuadros clínicos, tales como ictericia neonatal, hidropesía fetal, anemia hemolítica crónica o anemia macrocítica. Esto permitirá evitar estudios innecesarios para los pacientes y facilitará un manejo adecuado temprano, minimizando la morbimortalidad asociada con esta patología. ■

REFERENCIAS

1. Andolfo I, Russo R, Rosato BE, Manna F, Gambale A, Brugnara C, et al. Genotype-phenotype correlation and risk stratification in a cohort of 123 hereditary stomatocytosis patients. *Am J Hematol*. 2018;93(12):1509-17. doi: 10.1002/ajh.25276.
2. Andolfo I, Russo R, Gambale A, Iolascon A. Hereditary stomatocytosis: An underdiagnosed condition. *Am J Hematol*. 2018;93(1):107-21. doi: 10.1002/ajh.24929.
3. Layton D, Bain B. Dehydrated hereditary stomatocytosis. *Am J Hematol*. 2016;91(2):266. doi: 10.1002/ajh.24212.
4. Picard V, Guitton C, Thuret I, Rose C, Bendelac L, Ghazal K, et al. Clinical and biological features in PIEZO1-hereditary xerocytosis and Gardos channelopathy: a retrospective series of 126 patients. *Haematologica*. 2019;104(8):1554-64. doi: 10.3324/haematol.2018.205328.
5. Kaufman H, Niles J, Gallagher D, Rivera A, Alper SI, Brugnara C, et al. Revised prevalence estimate of possible hereditary xerocytosis as derived from a large U.S. Laboratory database. *Am J Hematol.* 2018;93(1):E9-12. doi: 10.1002/ajh.24923.
6. Mottelson M, Helby J, Petersen J, Grønne Nordestgaard B, Egil Bojesen S, Kofoed Bendtsen S, et al. Hereditary stomatocytosis in the general population: A genetically based prevalence estimate from a 109039 individual Danish cohort. *Am J Hematol.* 2025;100(1):152-7. doi: 10.1002/ajh.27508.
7. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-24. doi: 10.1038/gim.2015.30.
8. Bernich SE, AbouTayoun AN, Couch FJ, Cutting GR, Greenblatt MS, Heinen CD, et al. Recommendations for application of the functional evidence PS3/BS3 criterion using the ACMG/AMP sequence variant interpretation framework. *Genome Med*. 2020;12(1):3. doi: 10.1186/s13073-019-0690-2.
9. Eandi Eberle S, Pepe C, Aguirre F, Milanesio B, Fernández D, Ávalos Gómez V, et al. Xerocitosis hereditaria. Presentación de dos casos clínicos pediátricos. *Arch Argent Pediatr*. 2019;117(6):e684-7. doi: 10.5546/aap.2019.e684.
10. Stewart GW, Amess JA, Eber SW, Kingswood C, Lane PA, Smith BD, et al. Thrombo-embolic disease after splenectomy for hereditary stomatocythosis. *Br J Haematol.* 1996;93(2):303-10. doi: 10.1046/j.1365-2141.1996.4881033.x.
11. Jais X, Till SJ, Cynober T, Ioos V, García G, Tchernia G, et al. An extreme consequence of splenectomy in dehydrated hereditary stomatocytosis: gradual thrombo-embolic pulmonary hypertension and lung-heart transplantation. *Hemoglobin*. 2003;27(3):139-47. doi: 10.1081/hem-120023377.
12. Perel Y, Dhermy D, Carrere A, Chateil JF, Mondonny JM, Micheau M, et al. Portal vein thrombosis after splenectomy for hereditary stomatocytosis in childhood. *Eur J Pediatr.* 1999;158(8):628-30. doi: 10.1007/s004310051165.
13. Carli P, Graffin B, Gisserot O, Landais C, De Jaureguiberry JP. Maladie thromboembolique récidivante après splénectomie pour stomatocytose héréditaire. *Rev Med Intern*. 2007;28(12):879-81. doi: 10.1016/j.revmed.2007.05.012.
14. Mansour-Hendili L, Egée S, Monedero-Alonso D, Bouyer G, Godeau B, Badaoui B, et al. Multiple thrombosis in a patient with Gardoschannelopathy and a new KCNN4 mutation. *Am J Hematol*. 2021;96(9):E318-21. doi: 10.1002/ajh.26245.
15. Fermo E, Monedero-Alonso D, Petkova-Kirova P, Makhro A, Pérès L, Bouyer G, et al. Gardoschannelopathy: functional analysis of a novel KCNN4 variant. *Blood Adv*. 2020;4(24):6336-41. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003285.