

Anemia hemolítica crónica asociada a variante en el gen *SPTA1* (1q23.1): a propósito de un caso.

Chronic hemolytic anemia associated with a *SPTA1* gene variant (1q23.1): a case report.

Noroña PL¹*, Moran LE¹*, Fernández M²*, Gutiérrez M¹*, Sosa P¹*, Borda SN¹**.

¹ Hematología y Oncología Infantil, Fundación María Cecilia, Hospital Materno Infantil de San Isidro. Buenos Aires, Argentina

² Laboratorio de Hematología, Hospital General de Niños R. Gutiérrez. Buenos Aires, Argentina

paolucianan@gmail.com
oncosanisidro@gmail.com

Fecha recepción: 3/11/2025
Fecha aprobación: 26/11/2025



PEDIATRÍA

HEMATOLOGÍA
Volumen 29 n° 3: 71-75
Septiembre - Diciembre 2025

Palabras claves: anemias hemolíticas hereditarias, secuenciación de nueva/próxima generación, alfa-espectrina, mutación *SPTA1*.

Keywords: hereditary hemolytic anemias, next-generation sequencing, spectrin-alpha, *SPTA1* mutation.

Resumen

Las anemias hereditarias son un conjunto de trastornos hematológicos que muestran una amplia heterogeneidad clínica y genética, lo que dificulta el abordaje a un diagnóstico de certeza y, por lo tanto, un tratamiento en forma oportuna. En el presente reporte se describe el caso de un paciente en edad pediátrica con anemia hemolítica asociada a una variante en el gen *SPTA1* con dependencia transfusional y consecuente sobrecarga de hierro, para el cual se decidió la realización de esplenectomía con el fin de beneficiar el crecimiento y desarrollo del niño.

Abstract

Hereditary anemias constitute a group of hematologic disorders characterized by considerable clinical and genetic heterogeneity, which represents a barrier to achieve a definitive diagnosis and, consequently, timely initiation of treatment. We report the case of a pediatric patient with hemolytic anemia associated with a pathogenic variant in the *SPTA1* gene, transfusion dependence, and subsequent iron overload, in whom splenectomy was performed with the aim of improving growth and developmental outcomes.

Introducción

Las anemias hereditarias (AH) son un conjunto de trastornos que muestran una amplia heterogeneidad clínica y genética, lo que dificulta el acceso a un diagnóstico de certeza. El flujo de estudio para estas condiciones clásicamente inicia con el análisis de la historia familiar y personal, seguido del análisis bioquímico y evaluaciones morfológicas en el extendido de sangre periférica. Las pruebas genéticas son el actual enfoque para el diagnóstico diferencial de estos pacientes⁽¹⁾.

Las pruebas de laboratorio iniciales para confirmar una AH incluyen hemograma completo, la morfología celular en el frotis de sangre periférica, el porcentaje de reticulocitos, las mediciones de bilirrubina, LDH y haptoglobina. Parámetros clave como hemoglobina (Hb), volumen corpuscular medio (MCV), Hb corpuscular media (MCH), la concentración corpuscular media de Hb (MCHC) y la amplitud de distribución de los glóbulos rojos (RDW) proporcionan la base para la confirmación y clasificación inicial de la anemia⁽²⁾.

Según las manifestaciones clínicas y las alteraciones morfológicas de los glóbulos rojos, las AH se pueden clasificar en subtipos diferentes: 1. Anemias por trastornos de la síntesis de hemoglobina (hemoglobinopatías); 2. Anemias hiporregenerativas, (anemia de Blackfan-Diamond y anemias diseritropoyéticas congénitas); 3. Anemias por defectos de la

membrana de los glóbulos rojos (membranopatías), tanto por organización estructural alterada (esferocitosis hereditaria y eliptocitosis hereditaria), como por alteraciones en las funciones de transporte de la membrana, (estomatocitosis hereditaria) y 4. Anemias debidas a defectos enzimáticos de los glóbulos rojos (deficiencia G6PD, deficiencia PK)⁽¹⁾ (Figura 1). En el caso puntual de las membranopatías, las mismas surgen de mutaciones en genes que codifican proteínas de la membrana de los glóbulos rojos: ANK1, SPTA1, SPTB, SLC4A1 y EPB42⁽³⁾. La gravedad clínica está influida por la ubicación precisa y el tipo de mutación estructural en α Sp, así como por la herencia de alelos modificadores⁽⁴⁾.

La esferocitosis hereditaria (EH) es el trastorno del citoesqueleto de los glóbulos rojos producido por defecto en la síntesis de proteínas integrales de la membrana, que causa anemia hemolítica hereditaria (HHA), caracterizada por eritrocitos en forma de esfera (esferocitos) con mayor fragilidad osmótica. En la EH autosómica dominante, que representa aproximadamente el 75% de los casos, predominan las mutaciones de los genes anquirina (ANK1), banda 3 (SLC4A1) y β -espectrina (SPTB). La EH recesiva se debe con mayor frecuencia a la heterocigocidad compuesta de defectos en los genes que codifican la anquirina, la α -espectrina (SPTA1) o la proteína 4.2 (EPB42)⁽⁵⁾.

Actualmente se emplean métodos moleculares con

Figura 1. Clasificación de las anemias hemolíticas hereditarias (Agarwal AM, Molecular diagnosis of hereditary hemolytic anemias: Recent updates. Int J Lab Hematol. 2023; 45(S2): 79-86.

Key defect	General group	Examples
Erythroid proliferation and differentiation defects	Congenital dyserythropoietic anemias	Three major types and additional variants
Heme biosynthesis disorders	Congenital sideroblastic anemia	X-linked, autosomal
Globin biosynthesis disorders	Hemoglobinopathies	Thalassemias Variant Hb including unstable Hb
RBC membrane disorders	Cytoskeleton abnormalities	Hereditary spherocytosis, hereditary elliptocytosis/ovalocytosis, hereditary pyropoikilocytosis
	Membrane channel	Hereditary stomatocytosis
Enzyme deficiencies	Enzymopathies	G6PD-deficiency, PK-deficiency

Abbreviations: G6PD, glucose-6-phosphate dehydrogenase; Hb, hemoglobin; PK, pyruvate kinase; RBC, red blood cell.

el objetivo de confirmar la naturaleza etiológica de las HHA. La elección de la prueba depende del tipo de alteración genética que se investiga⁽²⁾. La secuenciación de próxima generación (NGS) es una herramienta diagnóstica sólida para la HHA, especialmente cuando las transfusiones frecuentes impiden la evaluación fenotípica de los glóbulos rojos de los pacientes^(5,6).

Caso clínico

Paciente de sexo masculino de 6 años de edad, RNT (39 semanas) PAEG (3400 gr), cesárea, presentación cefálica, antecedente de polihidramnios, que cursó al nacimiento con distrés respiratorio, hiperbilirrubinemia sin incompatibilidad ABO, hepatoesplenomegalia y anemia. Madre grupo sanguíneo A Rh+, PCI negativa. RN grupo sanguíneo A, Rh+, PCD negativa. Test de Kleihauer-Betke positivo. Requirió exanguinotransfusión. Serologías maternas y del niño negativas. En seguimiento por hematología desde los 2 meses de vida por presentar antecedente de anemia hemolítica crónica.

Presentó inicialmente y durante su evolución anemia hemolítica no regenerativa, no ferropénica, con hiperbilirrubinemia de predominio indirecto. Biopsia de médula ósea realizada en reiteradas ocasiones

que informa hiperplasia eritroide y cambios megaloblásticos, con glicoforina A positiva en 70% de la celularidad. Citogenético de médula ósea normal, cariotipo 46 XY.

Se estudió al paciente y ambos padres arrojando los resultados descritos en la tabla 1.

Se realizó el estudio molecular mediante la técnica de NGS al propósito y sus padres: exoma completo (WES). Se hallaron 2 variantes en el gen *SPTA1* (1q23.1). El paciente resulta heterocigoto compuesto para una variante patogénica (alelo paterno) y una variante de significado incierto (alelo materno) en el gen *SPTA1*. Las variantes halladas se clasificaron de acuerdo a los criterios del *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG)⁽⁷⁾.

Evolucionó desde el nacimiento clínicamente con marcada hepatoesplenomegalia asociada a ictericia generalizada persistente, crecimiento pondoestatural con bajo peso y baja talla para edad (ambos percentilos < 3) y, desde el punto de vista hematológico, con requerimiento transfusional en aumento, con un total de 152 transfusiones de glóbulos rojos en 5 años, irradiados y filtrados, leucodepletados. Sin respuesta reticulocitaria. Con sobrecarga de hierro hepática severa y sin sobrecarga miocárdica en

Tabla 1. Estudios realizados al paciente y progenitores.

Relación consanguínea	Hijo (propósito)	Madre	Padre
Hemograma	Anemia normocítica normocrómica	Normal	Microcitosis (VCM 76 fL)
Perfil de hierro	Normal	Normal	Normal
Dosaje vitamina B12	Normal	Normal	Normal
Electroforesis de hemoglobina	Normal	Normal	Normal
Test de 5'EMA	Normal	Normal	Normal
Test de Brewer	Negativo	Negativo	Negativo
Test de isopropanol	Negativo	Negativo	Negativo
Cuerpos de Heinz	Negativo	Negativo	Negativo
Haptoglobina	Normal	37 mg/dl (VN: 70-372 mg/dL)	Normal
Resistencia globular osmótica diferida / Autohemólisis	-	Normal	Normal
Criohemólisis hipertónica	-	Normal	3.8% (VN: hasta 2.5%)
Ánalisis gen alfa-globina	Normal	Normal	alfa-alfa/alfa-alfa
Dosaje enzimático (beta glucosidasa, alfa iduronidasa, aril sulfatasa, beta glucuronidasa, galactosa-6-sulfatasa, alfa glucosidasa)	Normal	-	-

RMN T2* para lo cual recibe tratamiento quelante (deferasirox) desde enero de 2022 (2 años y 10 meses de edad).

Por su evolución clínica y hematológica desfavorable, se valoraron riesgos y beneficios de la indicación de esplenectomía con el fin de reducir la destrucción eritrocitaria y equilibrar el estado de hemólisis. Se definió programar la realización de dicha intervención mediante cirugía convencional (dado el tamaño del bazo) a los 5 años de edad (julio 2024) con el fin de contrarrestar el riesgo de sepsis fulminante, con valoración previa y seguimiento postquirúrgico por infectología.

Continúa actualmente con controles hematológicos y clínicos periódicos. No presentó nuevos requerimientos transfusionales desde el postquirúrgico inmediato, manteniendo valores de hemoglobina entre 10.7-12.4 gr/dL. Persiste sobrecarga de hierro hepática, estable, bajo tratamiento quelante. En cuanto al crecimiento pondoestatural con leve mejoría en percentil 3 en peso y talla para edad.

Fisiopatología

La deformabilidad y la forma de los eritrocitos humanos dependen de las interacciones entre las proteínas integrales de la membrana externa en la bicapa lipídica y las proteínas periféricas que constituyen el citoesqueleto basado en espectrina. La red de espectrina, que cubre aproximadamente el 65% de la superficie celular, también regula la movilidad lateral de las proteínas integrales de la membrana. Las dos subunidades de espectrina son estructuralmente diferentes y están codificadas por genes distintos. Cada uno de los polipéptidos de espectrina está organizado en segmentos repetidos. Cada segmento (aproximadamente 106 aminoácidos) está compuesto por tres regiones de hélice α .

La alteración de la autoasociación de espectrina conduce a trastornos caracterizados por eritrocitos de forma anormal, particularmente eliptocitosis hereditaria (HE) y, su forma agravada, poiquilocitosis con glóbulos rojos fragmentados (HP). La HE/HP relacionada con *SPTA1* se caracteriza por una marcada heterogeneidad clínica, bioquímica y genética. Clínicamente, la presentación varía desde una ausencia casi total de síntomas hasta una anemia hemolítica dependiente de transfusiones⁽⁸⁾. La alfa-espectrina se produce en exceso en los glóbulos rojos normales al menos cuatro veces, lo que explica por

qué las variantes patógenas de *SPTA1* que resultan en un defecto cuantitativo causan esferocitosis hereditaria transmitida de forma recesiva⁽⁸⁾.

La piropoiquilocitosis hereditaria (HPP, por sus siglas en inglés) es un trastorno congénito grave de la membrana de los glóbulos rojos, caracterizado por una marcada fragmentación de los GR y poiquilocitosis. La condición tiene una herencia autosómica recesiva. Los pacientes con HPP presentan mutaciones bialélicas en genes que codifican proteínas del citoesqueleto, como la α -espectrina (*SPTA1*), β -espectrina (*SPTB*) o la proteína 4.1R (*EPB41*). Las proteínas mutantes debilitan la estabilidad mecánica de estas conexiones proteicas, lo que provoca morfología anormal de los glóbulos rojos y hemólisis^(9,10). Además de la ubicación del cambio dentro de la cadena α de espectrina, es importante el estado de homocigoto o heterocigoto compuesto. Curiosamente, en prácticamente todos los grupos familiares afectados coexisten pacientes levemente y más gravemente afectados. Un polimorfismo *SPTA1* de baja expresión, por lo demás asintomático tanto en el estado heterocigoto como en el homocigoto, es extremadamente frecuente⁽¹¹⁾.

Conclusión

El presente caso reportado tuvo seguimiento desde el nacimiento. Evolucionó con requerimiento transfusional persistente y sobrecarga de hierro como consecuencia de las mismas. La esplenectomía fue postergada hasta cumplir con requerimientos infectológicos a una edad de 5 años para prevenir el riesgo de sepsis fulminante.

Se describe que las variantes patogénicas en el gen *SPTA1* que producen pérdida de función de la cadena alfa de la espectrina se asocia con anemia hemolítica, eliptocitosis, piropoiquilocitosis y esferocitosis como ocurrió en el propósito. Se demuestra que a pesar de la disponibilidad de pruebas de laboratorio sensibles y específicas y de enfoques moleculares sofisticados, todavía existen demoras diagnósticas y que los tratamientos todavía se encuentran sin esclarecer.

Se realizó búsqueda de reportes de casos de respuesta a la esplenectomía en pacientes con anemia hemolítica hereditaria. Se halló una cohorte de pacientes que muestra que los pacientes con HS recesiva asociada a *SPTA1* debido a la variante de baja expresión de *SPTA1* α LEPRA en trans a una mutación

nula de SPTA1 responden a la esplenectomía parcial o total con una mejoría significativa o resolución de la anemia, respectivamente⁽⁵⁾. La principal limitación para realizarla es el riesgo de sepsis fulminante postesplenectomía. Este riesgo depende sobre todo de la patología de base y la edad del paciente. Cuanto más grave es la enfermedad y cuanto menor es el

niño, mayor es el riesgo de sepsis⁽¹²⁾. Dado que no existe al momento consenso de expertos en cuanto a la indicación de esplenectomía en pacientes con anemia hemolítica hereditaria, la decisión se toma actualmente teniendo en cuenta los riesgos y beneficios en cada paciente en forma individualizada.

Conflictos de interés: los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Russo R, Marra R, Rosato BE, Iolascon A, Andolfo I. Genetics and genomics approaches for diagnosis and research into hereditary anemias. *Front Physiol.* 2020 Dec 22;11:613559. doi: 10.3389/fphys.2020.613559.
2. Agarwal AM, Rets AV. Molecular diagnosis of hereditary hemolytic anemias: recent updates. *Int J Lab Hematol.* 2023;45(S2):79-86. doi: 10.1111/ijlh.14106.
3. Choi YJ, Kim H, Ahn WK, Lee ST, Han JW, Choi JR et al. Diagnostic yield of targeted next-generation sequencing for pediatric hereditary hemolytic anemia. *BMC Med Genomics.* 2023 Sep 11;16(1):215. doi: 10.1186/s12920-023-01648-y.
4. Swierczek S, Agarwal AM, Naidoo K, Lorenzo FR, Whisenant J, Nussenzveig RH et al. Novel exon 2 α -spectrin mutation and intragenic crossover: three morphological phenotypes associated with four distinct α -spectrin defects. *Haematologica.* 2013 Dec;98(12):1972-9. doi: 10.3324/haematol.2013.086629.
5. Chonat S, Risinger M, Sakthivel H, Niss O, Rothman JA, Hsieh L et al. The spectrum of SPTA1-associated hereditary spherocytosis. *Front Physiol.* 2019;10:815. doi: 10.3389/fphys.2019.00815.
6. Nieto JM, Rochas-López S, González-Fernández FA, Villegas-Martínez A, Bolaños-Calderón E, Salido-Fiérrrez E et al; Erythropathology Working Group. Next-generation sequencing for diagnosis of hereditary anemia: experience in a Spanish reference center. *Clin Chim Acta.* 2022;531:112-9. doi: 10.1016/j.cca.2022.03.024.
7. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J et al; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. 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 May;17(5):405-24. doi: 10.1038/gim.2015.30.
8. Fermo E, Zaninoni A, Vercellati C, Marcello AP, Bestetti I, Castronovo P et al. When alpha spectrin null alleles meet low-expression alpha spectrin polymorphisms. *Br J Haematol.* 2023;203(5):684-7. doi: 10.1111/bjh.19038.
9. Iolascon A, King MJ, Robertson S, Avvisati RA, Vitiello F, Asci R et al. A genomic deletion causes truncation of α -spectrin and elliptopoikilocytosis. *Blood Cells Mol Dis.* 2011;46(3):195-200. doi: 10.1016/j.bcmd.2010.12.006.
10. Ittiwut C et al. Novel mutations in SPTA1 and SPTB identified by whole-exome sequencing in eight Thai families with hereditary pyropoikilocytosis presenting with severe fetal and neonatal anaemia. *Br J Haematol.* 2019;185(4):563-73. doi: 10.1111/bjh.15559.
11. Gallagher PG, Tse WT, Marchesi SL, Morrow JS, Forget BG. The human α -spectrin gene is polymorphic: characterization of aLEY, a low-expression allele associated with spectrin deficiency and hereditary elliptocytosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990;87(19):8085-9. doi: 10.1073/pnas.87.19.8085.
12. Comité Nacional de Hematología; Donato H, Crisp RL, Rapetti MC, García E, Attie M. Esferocitosis hereditaria. Revisión. Parte II. Manifestaciones clínicas, evolución, complicaciones y tratamiento. *Arch Argent Pediatr.* 2015 Apr;113(2):168-76. Spanish. doi: 10.5546/aap.2015.168.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.