



# **ANEMIAS NEONATALES**

## **Esferocitosis hereditaria**

**LAURA UREÑA HORNO**

**Tutoras: MIRIAM SALVADOR IGLESIAS y CRISTINA MOSCARDÓ.**

# Anemia Neonatal

- **RN a término:** niveles de hemoglobina medios-2DS
- Los niveles de hemoglobina medios varían en función de la edad gestacional y edad cronológica

Tabla I. Valores normales de Hemoglobina en la etapa neonatal			
Semana	RNT	RNP(1,2-2,5Kg)	RNP(<1,2Kg)
0	17,0(14,0-20,0)	16,4(13,5-19,0)	16,0(13,0-18,0)
1	18,8	16,0	14,8
3	15,9	13,5	13,4
6	12,7	10,7	9,7
10	11,4	9,8	8,5
20	12,0	10,4	9,0
50	12,0	11,5	11,0
Hb mínima(media)	10,3(9,5-11,0)	9,0(8,0-10,0)	7,1(6,5-9,0)
Edad del nadir	6-12semanas	5-10semanas	4-8semanas

De H. W. Tausch, R. A. Ballard, C. A. Gleason. *Avery's diseases of the newborn*. Filadelfia: Saunders, 2004.

RNT: recién nacido a término. RNP: recién nacido pretérmino.



# Anemia fisiológica en el periodo neonatal

- Disminución en la producción de hematíes
- **6-12 semanas:** niveles mínimos de Hb 11 mg/dL
- Vida media de hematíes reducida 20-25% y hasta 50% en pretérmino
- Eritroblastos y esferocitos en sangre periférica
- Reticulocitos aumentados de manera fisiológica (4-6%)

MANIFESTACIONES SIMILARES A  
ANEMIA HEMOLÍTICA

# Anemia de la prematuridad

1. RNPT < 32 semanas
  - Sumación de factores:
    1. Menor producción de EPO
    2. Menor sensibilidad de la EPO a estímulo hipóxico
    3. Múltiples extracciones sanguíneas
    4. Crecimiento corporal rápido
    5. Edad nadir se adelanta a las 4-8 semanas (niveles de Hb de 9g/dL)

# Etiología

- **Causa hemorrágica**
  1. Prenatal: pérdida de integridad de placenta, transfusión gemelo-gemelo, anomalías del cordón
  2. Neonatal: hemorragia de vísceras o caput, trastornos de coagulación o pérdida de sangre por extracción
  3. Intraparto: transfusión feto-materna, feto-placentaria o traumatismo obstétrico.
- **Por aumento de la destrucción**
  1. Intrínsecas: déficits enzimáticos, defectos de membrana, hemoglobinopatías
  2. Extrínsecas: Infecciones e incompatibilidades de grupo
- **Por disminución de la producción**
  1. Anemia de la prematuridad
  2. Anemia hipoplásica
  3. Supresión médula ósea
  4. Anemia nutricional

# Pruebas de primer nivel a pedir en Neonatología

- Estudio familiar
- Hemograma
- Recuento reticulocitos
- Bilirrubina directa e indirecta
- Grupo y Rh
- Extensión de sangre periférica
- Test de Kleihauer- Betke
- Ecografía abdominal y cerebral
- Estudio de coagulación
- Estudio de infecciones: TORCH, lúes, herpes, parvovirus.
- Test de Apt en hemorragia digestiva



# Diagnóstico diferencial

*Tabla 2. Alteraciones analíticas y diagnóstico diferencial*

Reticulocitos	Bilirrubina	Test de Coombs	Morfología eritrocitaria	Diagnóstico
N o >	N	(-)	N	Anemia fisiológica (RNT, prematuro) Anemia hipoplásica congénita Anemia aplásica
N o >	N	(-)	N Microcítica, hipocroma	Hemorragia aguda Transfusión F-M crónica Transfusión F-F
<	<	(+)	N Esferocitos	Hemólisis inmune (Rh o autoanticuerpos maternos) Hemólisis inmune (ABO)
N o <	<	(-)	Esferocitos Eliptocitos Microcitos hipocromos Espiculados Esquistocitos y fragmentos eritrocitarios Células en mordida (cuerpos de Heinz) N	Esferocitosis hereditaria Eliptocitosis hereditaria Síndrome de talasemia alfa o gamma Déficit piruvatocinasa CID, otros procesos microangiopáticos Déficit Glu-6-p-DH Infecciones, hemorragia encapsulada (cefalohematoma)

N: normal, <: aumentado, >: disminuido; (-): negativo, (+): positivo.  
CID: coagulación intravascular diseminada; F-F: feto-fetal; F-M: feto-materna; RNT: recién nacido a término.  
Adaptada de Cloherty et al<sup>1</sup>.



**1 día de vida**

**2º día de vida a primer mes**

**1er mes a 3 mes de vida**

**Fundamental descartar Isoinmunización.**

**Anemia de causa infecciosa  
Anemia hemorrágica,  
Anemia hemolítica**

**Anemia de causa fisiológica  
Déficit de folato  
Congénita hipoplásica  
Anemia de prematuridad.**





# ESFEROCITOSIS HEREDITARIA

- Anemia hemolítica hereditaria más común en nuestro medio.
- Raza caucásica 1/5000.
- Herencia AD 2/3; resto AR o de novo.

**SPTA4**

Heterocigoto asintomático. Alpha espectrina 4 veces más frecuente.

**SPTB**

Beta espectrina. AD

**ANK1**

AD. Forma más frecuente.

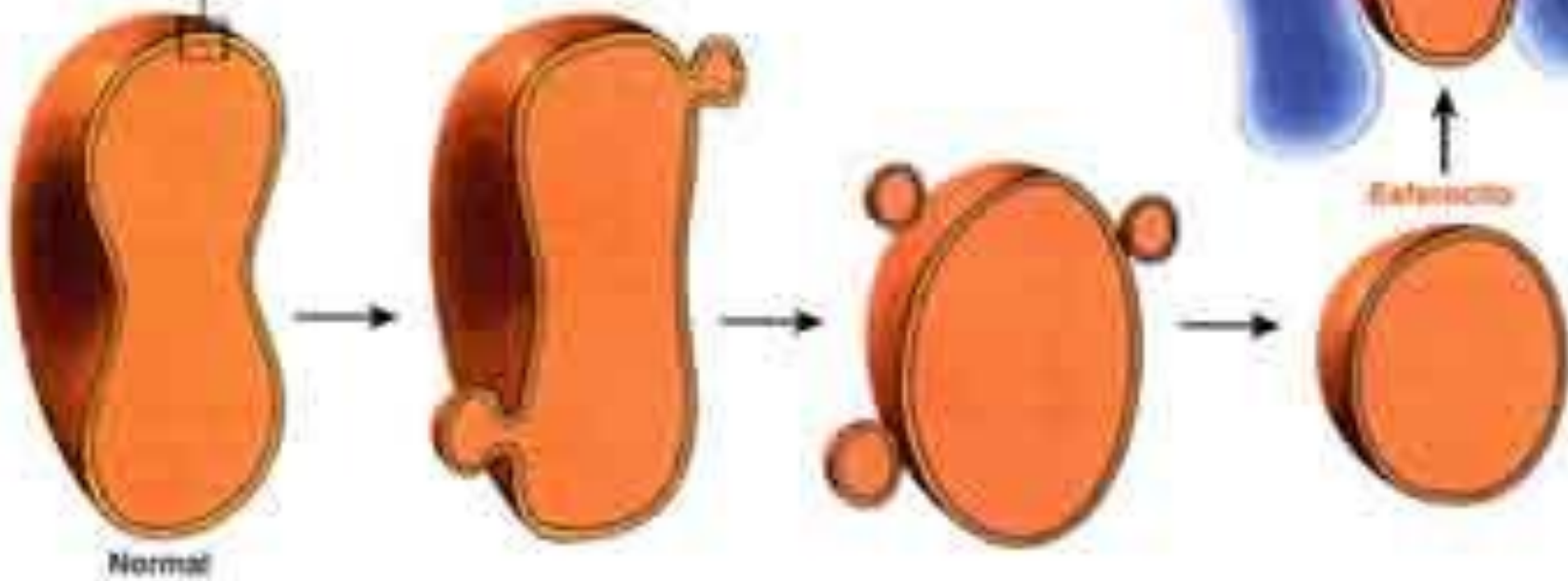
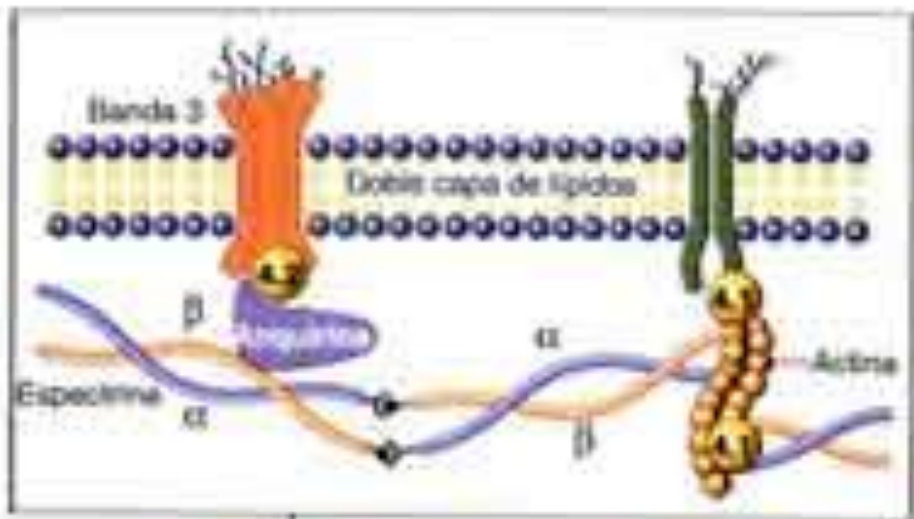
**SLC4A1**

Homocigota compatible con vida.  
Cosanguineidad.

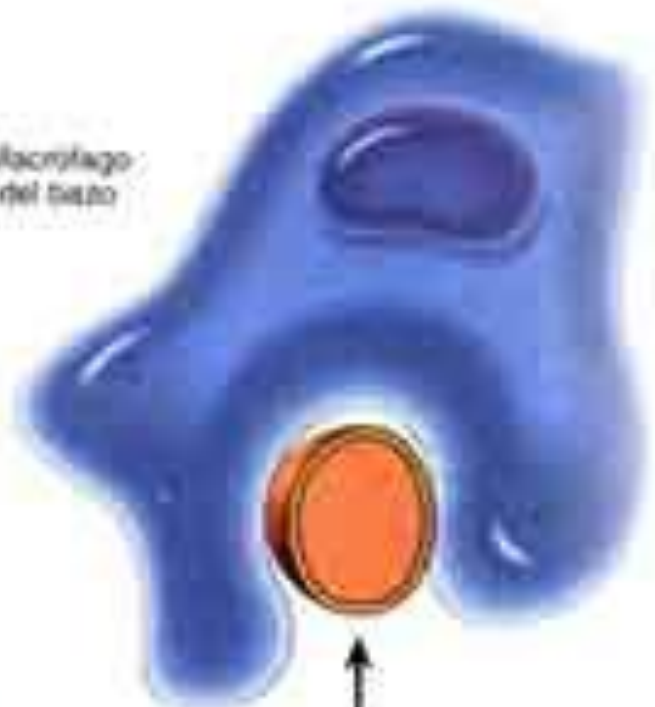
**EPB42**

AR. Rara.

Interacciones verticales



Macrófago del bazo



a C

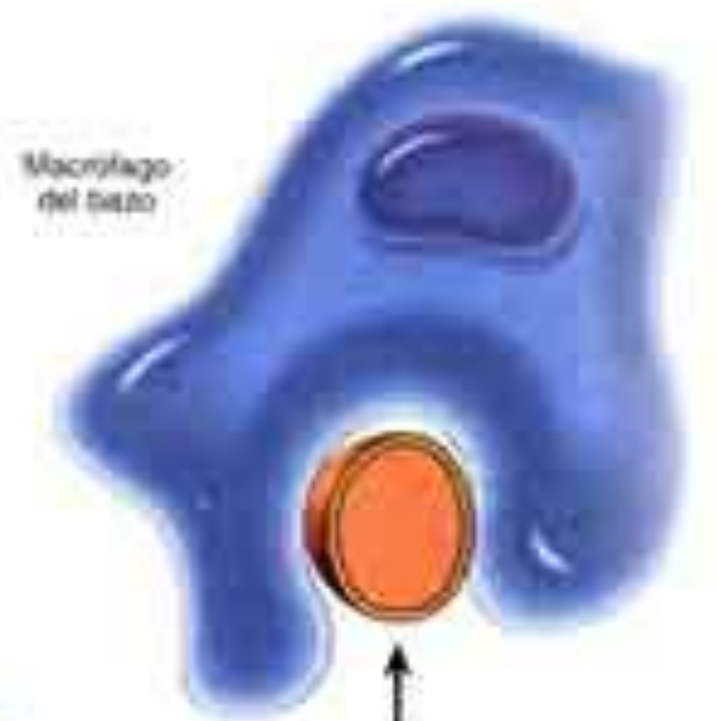
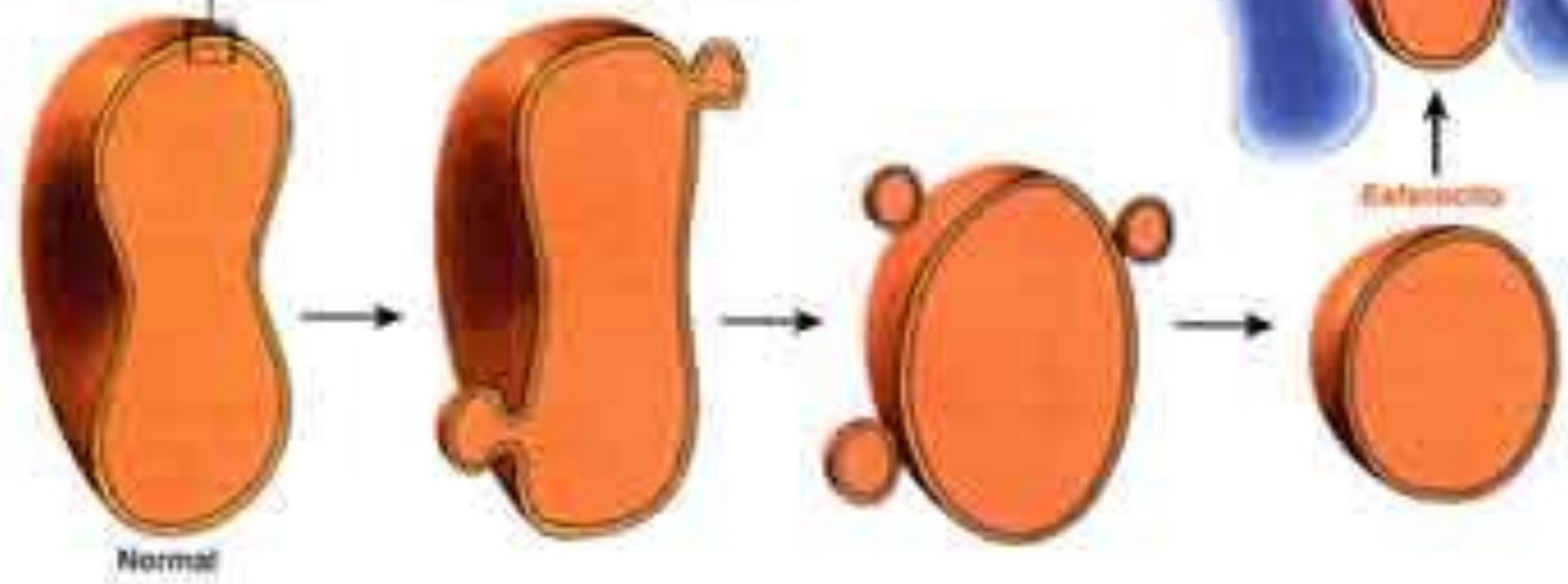
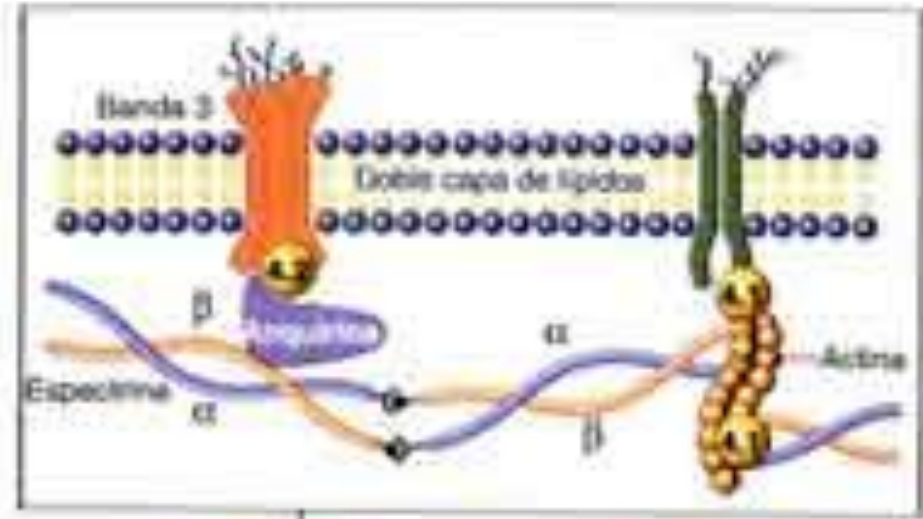


omiosina



modulina





Enucleado

# FORMAS CLINICAS

- **PORTADOR SILENTE**

Asintomático y ausencia de esferocitos en SP

- **ESFEROCITOSIS LEVE**

Asintomático. Exacerbaciones y hemólisis con cuadros virales o ejercicio  
Estudio familiar o manifestaciones en edad adulta

- **ESFEROCITOSIS MODERADA-GRAVE**

Anemia e ictericia.

Esplenomegalia.

Crisis hemolíticas, aplásicas o megalobásticas.

Turricefalia o braquicefalia.

Retraso del crecimiento.



## FORMAS CLINICAS

Clasificación	Portador	Leve	Moderada	Severa
Hb (gr/dL)	Normal	11-15	8-12	6-8
Reticulocitos %	<3	3-6	>6	>10
Bb(micromol/l)	<17	17-34	>34	>51
Espectrina %	100	80-100	50-80	40-60
Número de transfusiones	0-1	<2	>2	Frecuentes

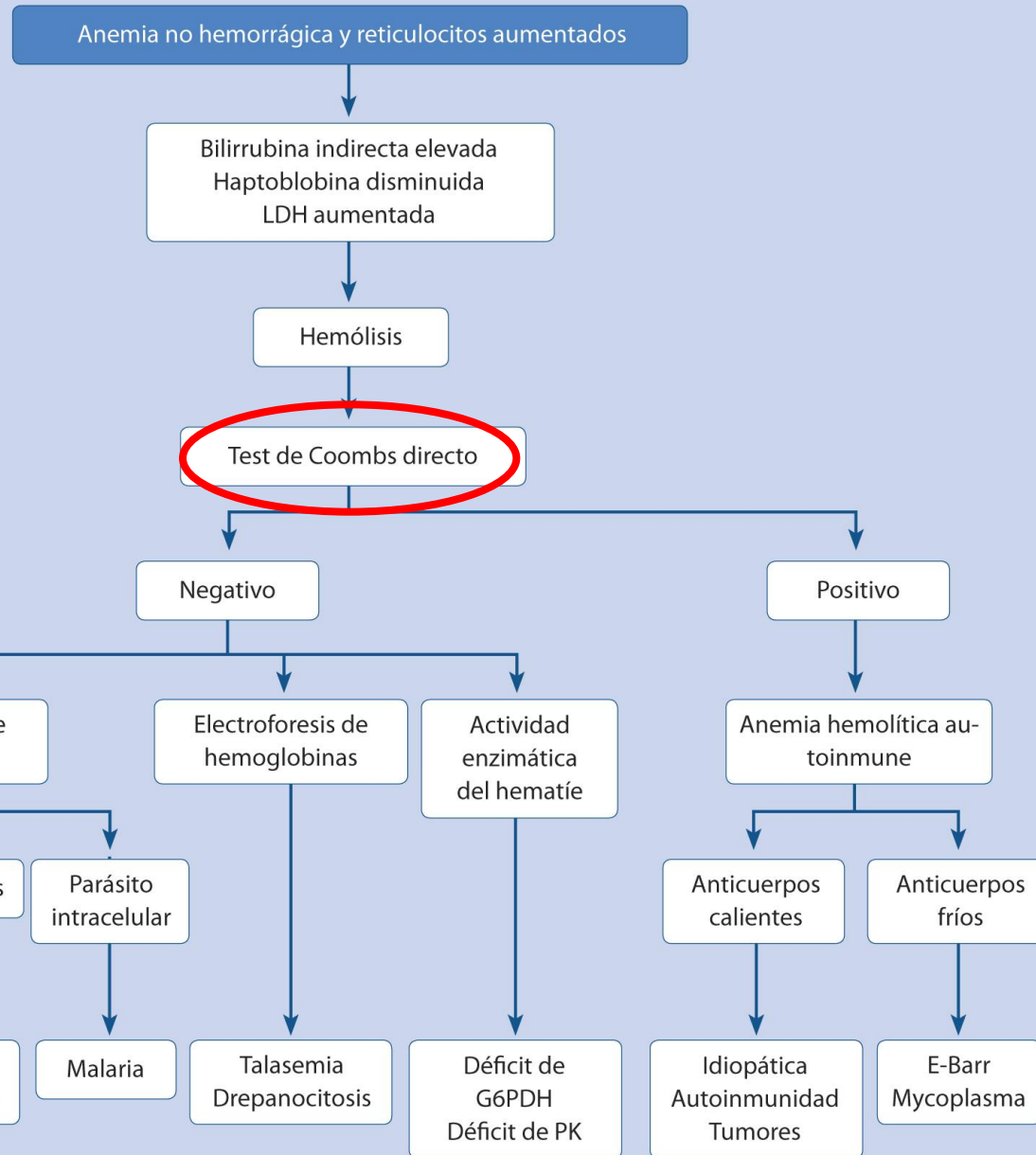
Clasificación de Eber (1990) empleada actualmente

# COMPLICACIONES

- **LITIASIS VESICULAR.** Adolescencia y adultos jóvenes. Aumento del número de casos en menores de 10 años
- **Crisis hemolítica.** Cuadros virales en menores de 6 años
- **Crisis aplásica.** Parvovirus B19      ↓ Recuento reticulocitario
- **Crisis megaloblásticas.** Déficit de folato

# Diagnóstico analítico

- Analítica sanguínea:
  1. CHCM > 36
  2. Aumento de reticulocitos (en periodo neonatal >6%)
  3. VCM disminuído
- Niveles séricos de Bilirrubina aumentados a expensas de indirecta
- Frotis de Sangre periférica:
  1. Esferocitos
- Test Coombs directo **NEGATIVO**



- Esferocitos en sangre:
  1. Enfermedad hepática
  2. Sepsis por Clostridium
  3. Hipofosfatemia grave
  4. Síndrome transfusional
  5. Isoinmunización ABO



# Diagnóstico analítico II

- **TEST DE FRAGMENTACIÓN OSMÓTICA.**

*Único disponible en HGUA*

- ***INMUNOFENOTIPO ERITROCITARIO.***

*Incorporación del estudio de marcadores de superficie eritrocitario.*

- Test lisis en glicerol acidificado
- Autohemólisis
- Test criohemólisis
- Ectacitometría de gradiente osmótico
- Test eosin 5-maleimida. **Muy específico**
- SDS-Page. **Estudio de confirmación**
- **Análisis genético**



# MANIFESTACIONES Y CUIDADOS SEGÚN EDAD

- Desde asintomática hasta hemólisis severa...



## Neonato:

- **ICTERICIA GRAVE y PRECOZ.** 3°-7° día de vida
- **ANEMIA NO INMUNE.** Vigilancia estrecha los primeros 20 días de vida
- **NO ESPLENOMEGALIA** ↓ Filtrado esplénico
- **RETICULOCITOSIS NO GRAVE**
- **SUMACIÓN DE FACTORES**



Sociedad Argentina de Pediatría  
Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo

Arch Argent Pediatr 2015;113(1):69-80 / 69

**Esferocitosis hereditaria. Revisión.**  
**Parte I. Historia, demografía, etiopatogenia y diagnóstico**

*Hereditary spherocytosis. Review.*

*Part I. History, demographics, pathogenesis, and diagnosis*

Comité Nacional de Hematología: Dr. Hugo Donato<sup>a,b</sup>, Dra. Renée Leonor C...  
Dra. María Cristina Rapetti<sup>c</sup>, Dra. Eliana García y Dra. Myriam Attief



# Actuación en maternidad

## 1. Antecedentes familiares

## 2. Hemograma, pruebas de primer nivel y estudio de sangre periférica

- Presencia de esferocitos+ CHCM aumentado+ reticulocitos+ AF

*No precisa estudio complementario. Nivel evidencia III grado recomendación B*

- Presencia de esferocitos aislados. Se recomienda demorar estudio 6 meses



# ¿Por qué demorar el estudio en neonatos?

- Esferocitos de manera fisiológica en Sangre periférica.
- Isoinmunización ABO:
  1. Test Coombs negativo.
  2. Presencia de esferocitos en SP
  3. Titulación de anticuerpos maternos: indetectables a los 6 meses de vida.
  4. Test fragilidad osmótica: mayor resistencia a lisis por concentración osmótica.

# SEGUIMIENTO Y TRATAMIENTO: INFANCIA

Seguimiento trimestral.

Infección por Parvovirus B19 → CRISIS APLÁSICAS

**Ecografías abdominales** desde los 5 años y cada 3-5 años en asintomáticos.

En casos graves:

Esplenectomía por laparoscopia: Se recomienda demorarla hasta los 5-7 años

Vacunación específica contra gérmenes encapsulados. Mayor riesgo 3 primeros años y *Streptococcus pneumoniae*

**PROFILAXIS AB 2-12 años:** Penicilina oral 250mg/2 veces al día durante 2 años tras esplenectomía

**ÁCIDO FÓLICO (profilaxis):** ante crisis hemolíticas moderadas-severas.

2-5mg/día en menores de 5 años

5mg/día en mayores de 5 años



CALENDARIO DE VACUNACIONES DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA 2015

Comité Asesor de Vacunas

VACUNA	Edad en meses						Edad en años		
	0	2	4	6	12-15	15-18	2-3	6	11-12
Hepatitis B <sup>1</sup>	HB	HB	HB	HB					
Difteria, tétanos y tosferina <sup>2</sup>		DTPa	DTPa	DTPa		DTPa	DTPa o Tdpa	Tdpa	
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b <sup>3</sup>		Hib	Hib	Hib		Hib			
Poliomielitis <sup>4</sup>		VPI	VPI	VPI		VPI			
Meningococo C <sup>5</sup>			MenC		MenC				MenC
Neumococo <sup>6</sup>		VNC	VNC	VNC	VNC				
Sarampión, rubeola y parotiditis <sup>7</sup>					SRP		SRP		
Virus del papiloma humano <sup>8</sup>									VPH 2 dosis
Meningococo B <sup>9</sup>		MenB	MenB	MenB	MenB				
Rotavirus <sup>10</sup>		RV	RV	RV					
Varicela <sup>11</sup>					Var		Var		
Gripe <sup>12</sup>				Gripe (anual)					
Hepatitis A <sup>13</sup>				HA 2 dosis					



Sistemática



Recomendada



Grupos de riesgo



# SEGUIMIENTO Y TRATAMIENTO: ADOLESCENCIA

- **LITIASIS VESICULAR.** Esplenectomía y colecistectomía
- Anemia > esplenomegalia > ictericia
- Penicilina V oral: 500mg/12 horas

# Conclusiones

1. Vigilancia estrecha del RN con sospecha de esferocitosis hereditaria
2. Importancia del diagnóstico diferencial con isoimmunización ABO
3. Recomendación de demorar estudio hasta 6 meses de edad
4. Control clínico y analítico trimestral de estos pacientes
5. Demorar esplenectomía electiva



# Caso clínico I

- RNT 39semanas, AEG 3300 g
- AF: embarazo controlado y normoevolutivo. Hermana con retraso psicomotor y glomerulonefritis proliferativa mesangial difusa. Madre diabetes gestacional no insulinizada
- Exploración física: Palidez subcutánea con ictericia hasta miembros inferiores. Resto de exploración normal
- Exploraciones analíticas: Rh 0+ Coombs negativo. Hb 12.5g/dl, reticulocitos 12.33%(440.400 totales) Bb total 15.6mh/dl

# Caso clínico I

- Hemograma: 13.500 leucocitos con fórmula normal, Hb 11.5 g/dl, hto 31%, reticulocitos 12.4 % plaquetas 430000
- SP: signos de hemólisis, frecuentes esferocitos y reticulocitos. Se descarta anemia autoinmune con test Coombs directo negativo. Sospecha de esferocitosis hereditaria por lo que se aconseja estudio familiar
- Resistencia osmótica eritrocitaria: disminuida
- Ecografía abdominal y cerebral: sin signos de sangrado
- EVOLUCIÓN: Se requirió fototerapia intensiva que se suspende al décimo día. Preciso transfusión de hematíes a los 11 días de vida por Hb 7.3g/dl. Tras el alta buena ganancia ponderal

# Caso clínico I

- Estudio de los padres y hermana: Fragilidad osmótica normal. Se descartó esferocitosis hereditaria
- 2012: Crisis aplásica por parvovirus B19. Requirió transfusiones
- 2014. Crisis hemolítica tras episodio de gastroenteritis
- Actualmente: anemia leve-moderada en tratamiento con ácido fólico, mantiene reticulocitosis de 8%. A día de hoy sigue revisiones trimestrales y se encuentra asintomática

# Caso clínico 2

- Niño de 8 años trasladado de hospital de Torrevieja para valoración. Aparición de ictericia sin antecedentes infecciosos y sin clínica acompañante
- AP: RNT sin incidencias en periodo perinatal
- AF: varios familiares de sexo femenino con anemia no filiada. Resto sin interés
- Hemoglobina 8.2g/dL, reticulocitos 12% BiT 3,7

# Caso clínico 2

- Serología CMV, VEB, Hepatitis y Micoplasma: negativa
- Ecografía abdominal: esplenomegalia homogénea de 15 centímetros
- Test de fragilidad osmótica: Datos no concluyentes
- Diagnóstico: Anemia hemolítica adquirida autoimmune
- **Perspectiva:** realizar Inmunofenotipo para descartar posible esferocitosis hereditaria

# Bibliografía

H. Donato<sup>a,b</sup>, Renée Leonor, M.C Rapettia, Eliana García<sup>e</sup>, Myriam Attie. Hereditary spherocytosis review. *Comité Nacional de Hematología. Arch Argent Pediatr.* 2015;113:69-80

Arias Alvarez MA. Anemias en la infancia y otros trastornos eritrocitarios. Del Pozo Machuca J, Redondo Romero A, et al., eds. *Tratado de Pediatría Extrahospitalaria. Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria.* 2a edición. Madrid: Ergon, SA; 2011.

Ortega JJ. Anemias hemolíticas. *An Pediatr Contin.* 2004; 2: 12-21.

González García H. Anemias hemolíticas en la infancia. *Pediatr Integral.* 2012; XVI: 378-386

Attie M., Cocca A., Basack N., Schwalb G., Drelichman G., Aversa L. *Actualización de la esferocitosis hereditaria.* *Hematología pediátrica* Vol. 16 N° 2: 106-113 Mayo-Agosto, 2012

Barcellini, W., Bianchi, P., Fermo, E., Imperiali, FG., Vercellati, C., y col. Hereditary Red Cell Membrane defects: diagnostic and clinical aspects. *Blood Transfus.* 2011) 9:274-277.

Christensen, R., Henry, E. (2010). Hereditary Spherocytosis in Neonates with Hyperbilirubinemia. *Pediatrics*; 125:120-125.

Bolton-Maggs, P., Langer, J., Iolascon, A., Tittensor, P., King, M. (2011). Management of Hereditary Spherocytosis. *The British Committee for Standards in Haematology.*