

TRABAJO DE FIN DE GRADO



ESTUDIO CLÍNICO EVOLUTIVO DE ANEMIAS HEMOLÍTICAS CONGÉNITAS EN PEDIATRÍA. SERIE DE CASOS.

Unidad de Oncohematología Infantil del Hospital Clínico de
Valladolid

Curso 2023-2024

Autora: Covadonga Lomo Martínez
Tutor: Hermenegildo González García
Cotutora: Elena Pérez Gutiérrez



Universidad de Valladolid

RESUMEN

Objetivos: analizar la prevalencia y las características clínicas de las anemias hemolíticas congénitas. Aportar la incidencia de hemoglobinopatías en el programa de cribado neonatal universal de las provincias de Valladolid, Palencia y Segovia.

Materiales y métodos: En primer lugar, un estudio retrospectivo descriptivo sobre una serie de casos clínicos consecutivos de anemias hemolíticas congénitas. En segundo lugar, un estudio de incidencia en Valladolid, Segovia y Palencia, sobre los recién nacidos con hallazgo de alguna hemoglobina anómala en el programa de cribado neonatal para estudio de hemoglobinopatías de Castilla y León.

Resultados: Fueron diagnosticados de anemias hemolíticas congénitas 26 niños (21/100.000 menores de 18 años), las más frecuentes fueron las hemoglobinopatías (9,93/100.000, 7,45/100.000 drepanocitosis), seguido del grupo de membranopatías (8,28 casos/100.000), siendo el grupo menos común las enzimopatías (3,31/100.000). En las membranopatías, todos presentaban antecedentes familiares de la enfermedad y en el 70% ambos progenitores fueron españoles, precisando transfusiones un 66,6%. El único diagnóstico de talasemia mayor se realizó desde el cribado y se encuentra en régimen de hipertransfusión. Nueve pacientes fueron diagnosticados de drepanocitosis, 6 homocigotos S, 2 procedentes del cribado neonatal, sin complicaciones hasta el momento, los 4 casos restantes presentaron complicaciones evolutivas importantes. En el estudio del cribado neonatal, se encontró alteración de la Hb en 144 niños (1/225, 4,44/1000 recién nacidos), 140 en estado de portador (1/232, 4,31/1.000). El patrón de alteración de la Hb más frecuentemente encontrado en el cribado fue el de heterocigoto S (FAS) (1/373), seguido de heterocigoto C (FAC) (1/1.084). Se detectaron 4 homocigotos o dobles heterocigotos (1/8.130), 2 con drepanocitosis S (1/16.261), permitiendo medidas preventivas; y en 4 casos ambos padres fueron portadores de drepanocitosis, permitiendo consejo genético en los 8 casos. La mayoría de los progenitores fueron extranjeros (84,5%) y la incidencia por provincias está ligada a la proporción de población extranjera. La zona geográfica de procedencia más frecuente fue América Latina (61,4%), seguida de África (34,8%).

Conclusiones: La prevalencia de anemias hemolíticas congénitas sintomáticas en nuestra población de referencia es de 21 casos por cada 100.000 niños. Debido a la inmigración, en nuestro medio la drepanocitosis alcanza una prevalencia de 7,45/100.000 niños menores de 18 años. El cribado de hemoglobinopatías para la detección precoz de drepanocitosis, para implementar medidas preventivas y consejo genético, es eficaz y eficiente.

Palabras clave: Anemias hemolíticas congénitas. Cribado neonatal hemoglobinopatías

ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

Las anemias hemolíticas congénitas son un grupo de enfermedades que se caracterizan por una reducción de la vida normal de los hematíes por una destrucción elevada y patológica de los mismos, de etiología genética.

Se considera hemólisis una reducción de su supervivencia por debajo de 100 días.¹ La destrucción prematura de los hematíes en la anemia hemolítica produce un incremento de la producción en la médula ósea, por el estímulo de la eritropoyetina. Gracias a este mecanismo, algunos de los pacientes afectados pueden compensar la anemia, por lo que el recuento de reticulocitos en sangre periférica superará el 2%.² Algunas de las características clínicas y fisiopatológicas serán diferentes dependiendo de si la hemólisis es de predominio extravascular (en el bazo) o intravascular.

El proceso hemolítico puede medirse de forma directa con la cuantificación de la duración de la vida del hematíe, o más frecuentemente indirectamente a través de marcadores séricos³, entre los que se encuentran: la elevación de la bilirrubina no conjugada; el aumento de lactato deshidrogenasa (LDH) y la disminución de la haptoglobina. Las manifestaciones clínicas² van a depender de la gravedad de la hemólisis, así como del lugar donde predominantemente ocurra. Si la hemólisis es ligera puede cursar de forma asintomática. Si la intensidad es mayor puede manifestarse con palidez por la anemia, esplenomegalia e ictericia.

La clasificación de las anemias hemolíticas según su fisiopatología se muestra en la Tabla 1⁴. Existen, por una parte, defectos intrínsecos al hematíe (o corpusculares), son congénitas y pueden deberse a defectos estructurales de la membrana del hematíe, de la hemoglobina o de las enzimas del eritrocito y, por otra, alteraciones extrínsecas (extracorpúsculares), adquiridas y por alteración del entorno del eritrocito cuando este abandona la médula ósea, por causas inmunes o no inmunes. Cuando se confirma la presencia de una anemia hemolítica se recomienda hacer el test de Coombs directo, positivo en las anemias hemolíticas inmunes y un frotis en sangre periférica, para ayudar en la determinación de la etiología⁵.

De las alteraciones de la membrana del hematíe la **Esferocitosis hereditaria** (enfermedad de Minkowski-Chauffard) es la causa más común de anemia hemolítica congénita, afectando especialmente a individuos del norte de Europa y América del Norte (prevalencia de 1/2000 en raza blanca)⁶. La fisiopatología de esta enfermedad se explica por la presencia de mutaciones en las proteínas que conforman la membrana del eritrocito. La mutación más frecuente (presente en el 40-65% de los pacientes afectados en Europa del Norte) es el déficit combinado de ankirina y espectrina⁷. El patrón de herencia suele ser autosómico dominante en el 75% de los casos.

TABLA 1: Clasificación de las anemias hemolíticas.

INTRÍNSECAS (corpúsculares) CONGÉNITAS	MEMBRANOPATÍAS	
	Defectos estructurales	Esferocitosis hereditaria Eliptocitosis hereditaria
	Defectos de la permeabilidad de la membrana	Estomatocitosis hereditaria Xerocitosis hereditaria
	ERITROENZIMOPATÍAS	Déficit de piruvato-cinasa (PK) Déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G6PD)
	HEMOGLOBINOPATÍAS	Talasemias Drepanocitosis
	ANEMIAS DISERITROPOYÉTICAS CONGÉNITAS	
EXTRÍNSECAS (extracorpúsculares) ADQUIRIDAS	INMUNES	Autoinmune, por anticuerpos calientes o fríos Alloinmune Medicamentosa
	NO INMUNES	Microangiopatías
		Hemoglobinuria paroxística nocturna
		Mecánica: agentes físicos, químicos e infecciones.

Como consecuencia de estas mutaciones, la membrana lipídica del eritrocito pierde cohesión y se desestabiliza, dando lugar a hematíes con forma esférica con pérdida de proteínas por micorvesiculación. La forma esférica provoca su menor deformabilidad y consecuente destrucción al pasar por el bazo (extravasular). En cuanto a las manifestaciones clínicas, la mayoría de los pacientes presentan formas leves o moderadas. Algunos están asintomáticos por la compensación de la hemólisis y otros tienen signos y síntomas como anemia, ictericia y esplenomegalia ^{5,6}. El diagnóstico se sospecha por la clínica y los antecedentes familiares junto con datos de laboratorio: incremento de la concentración de la hemoglobina corpuscular media (CHCM) con volumen corpuscular medio (VCM) normal. Se confirma con pruebas más específicas como la mayor fragilidad osmótica, la prueba de la fijación de eosina-5-maleimida (EMA binding test), actual técnica de referencia por precisar menos muestra de sangre (demuestra la pérdida proteica) permitiendo el diagnóstico desde el periodo neonatal, la electroforesis de proteínas de membrana y técnicas moleculares de las mutaciones. Entre las complicaciones, las más frecuentes son la formación de litiasis biliares por la hemólisis crónica, las crisis hemolíticas en el contexto de infecciones virales, que en ocasiones requieren transfusión, las crisis aplásicas (eritroblastopénicas) desencadenadas por infección por parvovirus B19, que cursa con descenso severo en los niveles de hemoglobina que precisa transfusión, sin ictericia, y la sobrecarga férrica

^{4,6}. El tratamiento ⁴ es principalmente preventivo con administración de ácido fólico. Las transfusiones solo en los casos que así lo requieran. Algunos pacientes con formas graves de la enfermedad pueden llegar a tener indicación para la realización de una esplenectomía (a partir de los 6 años) que mejora sustancialmente la calidad de vida de los pacientes ya que desaparece la anemia (aunque no los esferocitos circulantes), siendo necesaria la vacunación frente a gérmenes encapsulados previamente, así como la profilaxis antibiótica hasta la vida adulta. La eliptocitosis hereditaria, la estomatocitosis hereditaria y la xerocitosis hereditaria, son membranopatías mucho menos frecuentes.

Las enzimopatías carecen de alteraciones morfológicas específicas y para su diagnóstico se requiere la cuantificación de la actividad enzimática defectuosa. La prevalencia en nuestra población es siempre inferior a 5 casos por 10.000 habitantes⁴, siendo las más frecuentes el déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) y el déficit de piruvato kinasa (PK). **El déficit de PK** con prevalencia muy baja es autosómico recesivo⁹. Se producen alteraciones en la producción de adenosín trifosfato (ATP) y el eritrocito se hace más rígido y susceptible a la hemólisis⁴. Se suele manifestar clínicamente en el neonato con anemia de grado variable y posteriormente por un síndrome hemolítico crónico de intensidad variable y el tratamiento dependerá de la intensidad de la hemólisis comportándose algunos pacientes como transfusión-dependientes y otros no. **El déficit de G6PD** es la eritroenzimopatía más frecuente, con más de 400 millones de individuos portadores en el mundo¹⁰. Su elevada prevalencia se puede explicar por el hecho de que ser portador de una de las mutaciones causantes de esta enfermedad protege frente a la malaria. La herencia es ligada al sexo y son los pacientes varones los que padecen la enfermedad. El déficit de G6PD disminuye la capacidad del hematíe de protegerse frente a agentes oxidantes, produciendo la hemólisis y presencia de cuerpos de Heinz en el hematíe ⁵. Los pacientes pueden permanecer asintomáticos durante años hasta que entran en contacto con un agente oxidante como medicamentos, habas (favismo) o infecciones. Se produce una anemia intensa intravascular con hemoglobinuria, que desaparecerá en 15 días tras haber suprimido la causa. Por ello, el mejor tratamiento para estos pacientes es la prevención.

Las talasemias son un grupo heterogéneo de enfermedades que se produce por mutaciones en los genes que codifican las cadenas de globinas que van a formar la hemoglobina, de forma autosómica recesiva. Son alteraciones cuantitativas, ya que se produce una disminución de la síntesis, principalmente de las cadenas α o β ¹¹. La disminución de síntesis de cadenas β , la β -talasemia, es más frecuente en nuestro medio, siendo la talasemia mayor (homocigotos) su forma más grave de presentación,

la talasemia intermedia puede ser también sintomática y la talasemia menor es asintomática (portadores). En las formas sintomáticas las cadenas normales que no pueden unirse a las cadenas deficitarias formarán precipitados en la célula que ocasionan su destrucción prematura (eritropoyesis ineficaz en la médula ósea y hemólisis periférica). En la β -talasemia predomina la eritropoyesis ineficaz ya que el exceso de cadenas α (4α) es más inestable que el exceso de cadenas γ y β en la α -talasemia ¹². La anemia hemolítica crónica estimula a los progenitores hematopoyéticos tanto en la médula ósea como en focos extramedulares, produciendo alteraciones esqueléticas, osteoporosis y hepatoesplenomegalia¹¹ y sobrecarga férrica. Las α -talasemias pueden ser sintomáticas intraútero mientras que las β -talasemias no se manifiestan hasta los 6-8 meses de vida, cuando la hemoglobina fetal ($2\alpha2\gamma$) es casi totalmente sustituida por la hemoglobina A1 del adulto ($2\alpha2\beta$).

La drepanocitosis o enfermedad de células falciformes (ECF) tiene un patrón de herencia autosómico recesivo y se produce por una mutación que sustituye en la cadena β el ácido glutámico de la posición 6 por una molécula de valina (Hb S), dando lugar a hematíes con una conformación distinta en forma de hoz, y menos frecuente por Hb C. Tiene una prevalencia aumentada en poblaciones de zonas donde la malaria es o ha sido endémica ¹³, ya que ser portador del rasgo drepanocítico (heterocigosis) protege frente a esta enfermedad. Los homocigotos tienen enfermedad sintomática que se suele manifestar a partir de los 4-6 meses de edad cuando disminuye la hemoglobina fetal (HbF). La sintomatología se produce porque estos hematíes en forma de hoz colapsan la microcirculación dando lugar a isquemia con crisis dolorosas y potencial daño en cualquier órgano, siendo las principales complicaciones la sepsis, el secuestro esplénico, las crisis dolorosas, el síndrome torácico y los accidentes cerebrovasculares agudos que pueden condicionar el pronóstico vital (accidente isquémico transitorio, infarto isquémico e infarto hemorrágico) ¹⁴. El seguimiento mediante Eco Doppler transcraneal (EcoDTC) y Angiorresonancia magnética (Angio RM) está permitiendo optimizar o intensificar el tratamiento incluyendo el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) para intentar disminuir los efectos de neurológicos. El tratamiento ¹¹ consiste en penicilina V, vitamina D, ácido fólico, hidroxiurea capaz de elevar el porcentaje de Hb F, transfusiones y trasplante de progenitores hematopoyéticos (único potencialmente curativo), siendo la terapia génica una posible vía de tratamiento en estudio ¹⁴.

Existen programas de cribado neonatal de hemoglobinopatías para poder iniciar el tratamiento antes incluso de que aparezcan los síntomas ¹¹, en Castilla y León implementado a partir de julio de 2017. Se trata de detectar la enfermedad en la fase presintomática, útil en el caso de la drepanocitosis, para prevenir la morbimortalidad

mediante el beneficio de instaurar profilaxis antibiótica, inmunización, hidroxiurea, educación sanitaria y diagnóstico precoz de complicaciones graves, como la sepsis o el secuestro esplénico, además de poder ofrecer consejo genético. La utilidad en el caso de talasemia mayor y otras alteraciones estructurales de la Hb es más discutida, puesto que no precisan tratamiento en los primeros meses de vida ¹⁴. La incidencia de hemoglobinopatías en España por cada 100.000 habitantes se sitúa en torno a 0,16 casos para la talasemia mayor y 1,34 casos para la drepanocitosis y la incidencia de portador de rasgo falciforme del 0,45%, con diferencias regionales dependiendo del índice de población inmigrante de las poblaciones ¹⁵.

OBJETIVOS

El objetivo general del presente trabajo es analizar las características clínicas y las diferentes formas de presentación de las anemias hemolíticas congénitas en Pediatría en una Unidad de Onco-Hematología Infantil.

Objetivos específicos:

1. Aportar la prevalencia de las anemias hemolíticas congénitas en la infancia en nuestra población de referencia.
2. Describir los síntomas, signos y alteraciones analíticas más frecuentes que son motivos de consulta, las formas de presentación, la evolución, pronóstico y tratamiento de los niños con diagnóstico de anemia hemolítica congénita, analizando los factores que condicionan su evolución.
3. Aportar la incidencia de portadores y enfermos de hemoglobinopatías en el programa de cribado neonatal universal de las provincias de Valladolid, Palencia y Segovia, de la comunidad autónoma de Castilla y León.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se plantean dos tipos de estudios. En primer lugar, un estudio retrospectivo descriptivo sobre una serie de casos clínicos consecutivos de anemias hemolíticas congénitas. La población de estudio serán los pacientes menores de 18 años que fueron diagnosticados por primera vez de anemia hemolítica congénita durante los años 2000 hasta 2023 en la Unidad de Oncología Infantil del Hospital Clínico de Valladolid. Para estimar la prevalencia se ha calculado la población media, a lo largo de los años del estudio, de niños menores de 18 años de las provincias de Valladolid, Segovia y Palencia, de las que son referencia a nuestra Unidad, procedente de los datos del padrón continuo de la Junta de Castilla y León, disponible en: <https://estadistica.jcyl.es/web/es/estadisticas-temas/padron-continuo.html>, que fue de 120.785 niños. A partir de los datos recogidos de la revisión de las historias clínicas

se obtuvo información de cada caso de anemia hemolítica congénita y se obtuvieron las variables clínicas al diagnóstico que permitieron establecer el tipo y subtipo de acuerdo con las clasificaciones fisiopatológica (membranopatías, enzimopatías, hemoglobinopatías y anemias diseritropoyéticas congénitas) y etiológica. Se incluyeron las siguientes variables: los antecedentes familiares, nacionalidad de origen, provincia de nacimiento, antecedentes personales, sexo, fecha de nacimiento, edad al diagnóstico, síntomas y signos de presentación, valores hematocritométricos, signos hemolíticos al diagnóstico, hallazgos del frotis periférico, diagnóstico fisiopatológico, diagnóstico etiológico, método de diagnóstico utilizado, transfusión dependencia, número de transfusiones recibidas, sintomatología acompañante, edad actual, año del diagnóstico, tiempo de seguimiento, supervivencia, complicaciones y tratamientos realizados.

En segundo lugar, se realizó un estudio de incidencia de hemoglobinopatías en las provincias de Valladolid, Palencia y Segovia, procedente del programa de cribado neonatal para estudio de hemoglobinopatías de Castilla y León, disponible desde julio de 2017 y hasta 2023. Se trata de un estudio retrospectivo y descriptivo de los recién nacidos con hallazgo de alguna hemoglobina anómala, bien en estado de portador (heterocigotos) o enfermo (homocigotos o dobles heterocigotos). La población de estudio fue todos los recién nacidos en las provincias de estudio, excluyendo los que, por fallecimiento neonatal o traslado al nacer a otras Comunidades autónomas, no realizaron la prueba del talón. El único criterio de inclusión fue el nacimiento en una de las provincias del estudio y tener realizada la prueba del talón. Las muestras de sangre se obtuvieron de la prueba del cribado neonatal realizada en las maternidades de forma sistemática, a partir de las 48 horas de vida del niño. Se analizaron mediante cromatografía líquida de alta resolución¹⁶ (HPLC) (Bio-Rad VARIANTnbs System) en el Centro de Hemoterapia y Hemodonación de Castilla y León (Valladolid). La columna utilizada es de intercambio catiónico con un gradiente preprogramado que va incrementando la fuerza iónica de la fase móvil, que es capaz de separar las variantes de Hb existentes. La HPLC de intercambio iónico identifica hemoglobinas A, F, S, C, D, E y cualquier otra cadena de hemoglobina anómala sin tipificar (X). Se identificaron, como cribado neonatal de hemoglobinopatías positivo en estado de portador a los siguientes fenotipos: FAS (rasgo falciforme), FAC (portador de hemoglobina C), FAD (portador de Hb D), FAE (portador de Hb E), FAO (portador de Hb O), FAX (variante de Hb no filiada en heterocigosis) y las variantes asociadas a enfermedad a los fenotipos FS, FSC, FSA, FSD, FSO, FSE (fenotipos falciformes), F (talasemia mayor), FE (talasemia β /E o homocigoto HbE), FC (Hb C homocigota), FD (HbD homocigota), FO (HbO homocigota) y FX (variante no filiada en homocigosis). Los casos positivos

tanto en estado de portador como las variantes asociadas a enfermedad fueron citados, junto con sus padres, durante el primer o segundo mes de vida del niño en la Unidad de Hematología Infantil del Hospital Clínico de Valladolid, donde se realizó extracción de sangre a ambos progenitores para realizar HPLC de hemoglobina. Se citó a los niños en torno al año de edad, una vez desaparece la HbF, para prueba confirmatoria por HPLC con porcentaje final de la variante de Hb. En los casos de variantes no filiadas, tanto en los niños como en los padres, se realizó determinación mediante electroforesis capilar de hemoglobina para identificarla. Los lactantes con rasgo falciforme (portadores heterocigotos de HbS o C), o heterocigotos para Hb D o E, fueron informados de la naturaleza benigna de esta condición con consejo genético. Los niños con enfermedad falciforme iniciaron educación sanitaria y a los 2 meses profilaxis con penicilina y vacunación según el protocolo nacional ¹⁴ y seguimiento, si se detectó talasemia mayor también fueron citados en consulta para seguimiento. Además de las variantes de Hb de los recién nacidos y los progenitores se analizaron las siguientes variables: sexo, año de nacimiento, provincia de nacimiento, nacionalidad de procedencia de ambos progenitores, antecedentes familiares conocidos de anemias congénitas, estado de portador detectado, estado de enfermedad detectado, resultado del estudio confirmatorio en el niño al año de edad, y necesidad o no de seguimiento en consulta.

De las variables cuantitativas se expresarán la mediana con los cuartiles primero y tercero como medida de dispersión y de las variables cualitativas la frecuencia absoluta (n), que refleja el número de casos durante el periodo de estudio, y la frecuencia relativa (%), que indica el peso que un determinado tipo de anemia tiene dentro del conjunto o en su grupo o subgrupo, así como las diferentes representaciones de síntomas y signos en cada tipo de anemia. Procedente del estudio del cribado de hemoglobinopatías se calculó la incidencia acumulada de variantes de Hb en portadores y enfermos, expresando el número de casos de cada fenotipo dividido entre las muestras del cribado neonatal que se analizaron y reduciéndolo a una fracción con numerador de 1. La comparación de porcentajes se efectuó mediante el test de la Chi² y la significación se estableció en valor de $p < 0,05$. El programa estadístico utilizado será el SPSS.V23. El proyecto fue aprobado por el Comité Ético de Investigación (ANEXO 1).

RESULTADOS

Fueron diagnosticados de anemia hemolítica congénita durante el periodo de estudio 26 pacientes (21 casos por cada 100.000 niños menores de 18 años). El grupo más numeroso fueron las hemoglobinopatías (12 casos, 46,14% del total, 9,93 casos por

cada 100.000 niños menores de 18 años), seguido del grupo de membranopatías (10 casos, 38,46% del total, 8,28 casos por cada 100.000 niños menores de 18 años) y de las enzimopatías (4 casos, 15,35% del total, 3,31 casos por cada 100.000 niños menores de 18 años). No se diagnosticó en este periodo ningún caso de anemias diseritropoyéticas congénitas. Predominó el sexo masculino: 19 varones (73,1%) (Tabla 2).

TABLA 2: Distribución de las anemias hemolíticas congénitas diagnosticadas por etiología, grupo de enfermedades y sexo.

	MEMBRANOPATÍAS		ENZIMOPATÍAS		HEMOGLOBINOPATÍAS		
	Esferocitosis	Eliptocitosis	Déficit G6PD	Déficit de P-K	Beta-talasemia mayor	Beta-talasemia intermedia	Drepanocitosis
Varones (19)	7	1	2	0	1	2	6
Mujeres (7)	2	0	0	2	0	0	3
Total, por enfermedad	9	1	2	2	1	2	9
Total, por grupo	10		4		12		

La provincia de nacimiento de los niños fue Valladolid en 18 casos (69,2%), Segovia en 4 (15,4%), el país de origen de los padres en 2 casos (7,7%), Palencia 1 caso (3,8%) y Madrid en 1 caso (3,8%). La nacionalidad de ambos padres fue española en 12 casos (46,2%). La procedencia de origen del padre fue España en 14 casos (53%), África 7 (26,9%) (3 Marruecos, 2 Guinea Ecuatorial, 1 Malí y 1 Ghana), Sudamérica 3 (11,5%) (2 República Dominicana, 1 Venezuela) y Europa del Este 2 (7,7%). La procedencia de origen de la madre fue España en 12 casos (46,2%), África 7 (26,9%) (3 Marruecos, 2 Guinea Ecuatorial, 1 Malí y 1 Ghana), Sudamérica 4 (15,3%) (2 República Dominicana, 1 Venezuela, 1 Ecuador), Europa del Este 2 (7,7%) y Asia 1 (3,8%) (China). Después de una mediana de tiempo de seguimiento de 6,21 años (cuartiles: 1-9, mínimo 3 meses y máximo 23 años) todos los pacientes sobreviven.

Las membranopatías estuvieron representadas por 9 casos de esferocitosis hereditaria con prevalencia de 7,45 casos por cada 100.000 niños menores de 18 años (1 caso cada 13.420) y un solo caso de eliptocitosis hereditaria. Por sexo, predominaron los varones (7 en la esferocitosis: 77,7%). Ambos padres fueron españoles en 7 casos (70%), con procedencia de la madre extranjera en 3 casos (2 Bulgaria y 1 de Ecuador) y procedencia extranjera del padre en 2 casos (Bulgaria). Los 10 casos (100%) presentaron antecedentes familiares de la enfermedad, 7 (70%) de origen materno y 3 de origen paterno. El diagnóstico de la enfermedad se sospechó desde el nacimiento en todos los casos y se confirmó en el periodo neonatal en tres casos (positivos todos

ellos para el test EMA) y fuera del periodo neonatal en 7 casos. Se confirmó el diagnóstico mediante el test de fragilidad osmótica en 6 del resto de casos de esferocitosis que se complementó con electroforesis de proteínas de membrana en 3 casos de esferocitosis (2 ankirina, 1 β -espectrina) y fue el método de confirmación en el caso de la eliptocitosis (espectrina). La mediana de edad de confirmación del diagnóstico fue a la edad de un año (cuartiles entre el mes y los 2 años). Los 10 casos presentaron ictericia al diagnóstico (100%) y en 7 casos (70%) se objetivó esplenomegalia al diagnóstico. Todos los pacientes presentaron anemia al diagnóstico con tasas inferiores a la normalidad para su edad. La mediana de Hb al diagnóstico fue de 8,5 g/dl (cuartiles: 7,8-9,2). La mediana de reticulocitos al diagnóstico fue de 7,4% (cuartiles: 6,2-9). La mediana del VCM fue de 84 fL (cuartiles: 77,3-86,1) y la de la CHCM de 38 g/dl (cuartiles: 36,5-39,8). Los hallazgos en el frotis periférico correspondieron en todos los casos con la enfermedad: esferocitos en los 9 casos de esferocitosis y eliptocitos en la eliptocitosis. Después del tiempo de seguimiento el caso de eliptocitosis, se comportó de forma leve sin precisar ni ácido fólico ni transfusiones y sin complicaciones con edad actual de 12 años. En los casos de esferocitosis la mediana de tiempo de seguimiento fue 4,5 años (mínimo 3 meses y máximo 23 años) y la mediana de edad actual de 11,24 años (cuartiles: 5,4-23). Todos los pacientes (100%) con esferocitosis recibieron ácido fólico. Precisaron transfusiones 6 (66,6%) de los 9 pacientes de esferocitosis, que cursaron con crisis hemolíticas coincidiendo con infecciones. En 4 pacientes (44,4%) se documentaron crisis de aplasia a lo largo de la evolución. Dos pacientes (22,2%) presentaron litiasis biliar y también 2 pacientes (22,2%) precisaron esplenectomía.

Las enzimopatías estuvieron representadas por 2 casos de déficit de PK y 2 casos de déficit de G6PD. Los casos de déficit de PK correspondieron a dos niñas, primas entre sí, y cuyos progenitores son primos carnales entre sí y todos de nacionalidad española. En ambos casos la determinación enzimática confirmó el diagnóstico y se dispone del estudio genético con la variante patogénica en ambos. Un caso, de edad actual de 7 años y 10 meses, precisó de 4 transfusiones durante el primer año de vida y posteriormente se comportó de forma leve con hemólisis leve crónica no transfusión dependiente y sin complicaciones. El otro caso, sin embargo, con edad actual de 6 años y 9 meses se ha comportado desde el inicio como transfusión-dependiente, precisando transfusiones cada 3 semanas, por lo que precisó quelación de hierro oral crónica. Esta paciente a la edad de 4 años y 10 meses presentó ictericia obstructiva por litiasis biliar que precisó de colecistectomía. A la edad de 5 años y 11 meses se realizó esplenectomía y desde entonces solamente ha precisado dos transfusiones coincidiendo con procesos infecciosos. Los otros dos casos de enzimopatías

correspondieron a dos varones afectados de déficit de G6PD. En ambos casos la madre fue de procedencia extranjera (Marruecos y China), siendo un padre español y otro marroquí. En ambos casos, con edades de 15 y 19 meses de edad presentaron episodio de anemia aguda (4,8 y 5 g/dl de Hb) que precisó transfusión con características de hemólisis intravascular, desencadenada por la ingesta previa de habas. Posteriormente en ambos la determinación del enzima resulta muy disminuida y se dispone del estudio de las mutaciones asociadas en uno de los casos. La evolución en ambos casos tras 1 y 2 años de seguimiento ha sido favorable sin nuevas crisis.

Dentro de las hemoglobinopatías, durante el periodo de estudio solamente un caso, varón, fue diagnosticado de talasemia mayor. El diagnóstico se realizó desde el cribado neonatal con un fenotipo F y a los 7 meses se confirmó ser portador homocigoto de la variante patogénica c.118C>T(p.Gln40*), en el gen de la hemoglobina B. Preciso la primera transfusión de sangre a los 13 meses de edad y posteriormente aproximadamente cada 21 días, en régimen de “hipertransfusión” y se añadió quelación oral desde los dos años de edad, sin sobrecarga férrica por RM T2*. Este caso está pendiente de nueva gestación con selección embrionaria como fuente de donante para el caso índice. Los dos casos de talasemia intermedia corresponden a dos varones. En un caso el paciente, de 4 años actualmente, fue derivado a los dos años de edad por anemia microcítica con signos hemolíticos, presentando en el estudio molecular de Hb anómalas la presencia en heterocigosis de una variante en el gen HBalfa2 que se caracteriza por la síntesis de una hemoglobina J-París y adicionalmente se identificó la presencia en heterocigosis de una variante patogénica en el gen HBB asociada a Beta-talasemia (doble heterocigoto). El segundo caso se trata de un varón de edad actual de 15 años, con antecedentes de anemia crónica y signos hemolíticos en el que se identificó por biología molecular ser portador heterocigoto del cambio patogénico c.25_26del (p.Lys9Valfs*14) en el gen HBB asociado a la beta talasemia y la variante c.20A>T(o.Glu7Val) en el gen HBB que define la hemoglobina S (doble heterocigoto). En ambos casos los pacientes presentan anemia leve y signos hemolíticos, con ferritina moderadamente elevada, sin crisis hemolítica ni litiasis biliar.

Fueron diagnosticadas 9 drepanocitosis (7,45 casos por cada 100.000 niños menores de 18 años) con predominio de varones (n = 6, 66,6%). Tres casos fueron por homocigosis de Hb C (2 varón y 1 mujer) y 6 casos de homocigosis para Hb S. La nacionalidad de origen de ambos progenitores coincidió en todos los casos y fue España en un solo caso (11,1%) (HbC), África en 5 casos (55,6%) (2 Guinea ecuatorial, 1 Marruecos, 1 Mali, 1 Ghana) y Sudamérica 3 (33,3%) (2 República

Dominicana y 1 Venezuela). La procedencia del diagnóstico fue el cribado neonatal en 3 casos (2 de homocigosis S y 1 de homocigosis C). Los 9 casos presentaron signos hemolíticos al diagnóstico (100%), en solo 1 caso (11,1%) se objetivó esplenomegalia al diagnóstico y solo 1 caso (11,1%) presentó litiasis biliar evolutiva. Todos los pacientes presentaron anemia al diagnóstico con tasas inferiores a la normalidad para su edad. La mediana de Hb al diagnóstico fue de 10 g/dl (cuartiles: 8,6-11,2). La mediana de reticulocitos al diagnóstico fue de 2,4% (cuartiles: 1,5-7,2). La mediana de VCM al diagnóstico fue de 89,6 (73,1-91,5). La mediana de tiempo de seguimiento fue de 6,6 años (1,2-13) y la edad actual de mediana 11 (6,3-14,5). Los tres casos de Hb C presentaron al diagnóstico y evolutivamente leve anemia y signos hemolíticos, sin fenómenos vaso oclusivos ni otras complicaciones. Dos de los 6 casos de homocigosis S fueron diagnosticados en el cribado neonatal, con edad actual de 5 años y 6 meses. A ambos se les inició profilaxis con penicilina a los 2 meses de edad y al de 5 años hidroxiurea al año, evolucionando sin crisis vaso oclusivas ni complicaciones con tasas de HbF superiores al 25%. Los otros cuatro casos, todos en tratamiento con hidroxiurea, han presentado diversas complicaciones en su evolución. En un caso, importado de Venezuela a los 12 años y edad actual de 14, con antecedentes de múltiples ingresos en su país por crisis vaso oclusivas dolorosas y síndromes torácicos, precisando hasta 80 transfusiones, se comprobó en nuestra Unidad escasa respuesta al tratamiento con hidroxiurea con estenosis grave de carótidas en la ecografía Doppler transcraneal y crisis hemolíticas por lo que está en la actualidad en régimen de hipertransfusión y pendiente de trasplante de médula ósea de donante no emparentado. Los otros tres casos, de 8, 13 y 23 años de edad actual, han presentado adecuada respuesta a hidroxiurea, pero con síntomas asociados a infecciones en forma de crisis hemolíticas y estenosis carotídea leve y en un caso, el de 8 años de edad, se asoció un cuadro grave de infección pulmonar con vaso oclusión generalizada que precisó de recambio eritrocitario.

En la tabla 3 se muestran los resultados generales procedentes del estudio del programa de cribado neonatal para estudio de hemoglobinopatías de Castilla y León en las provincias de Valladolid, Segovia y Palencia, desde julio de 2017 y hasta diciembre de 2023. En las tres provincias de estudio, nacieron durante el periodo de estudio 32.555 niños y se analizaron 32.523 determinaciones, siendo 32 los casos no analizados por muerte neonatal o derivación fuera de la Comunidad Autónoma. Fueron diagnosticados de alguna alteración de la Hb 144 casos (4,44/1.000), 140 en estado de portador (97,2%) (4,31/1.000) y 4 en estado de homocigosis (2,8%) (0,12/1.000),

dos procedentes de Valladolid y 2 de Segovia (los datos por provincia se muestran en el ANEXO 2).

TABLA 3: Resultados generales del estudio de cribado neonatal de hemoglobinopatías.

Año de estudio	Nacimientos Castilla y León	Nacimientos V, S y P	Muestras analizadas en V, S y P	RN muertos o derivados en V, S y P	Cualquier alteración de Hb	Casos heterocigotos en V, S y P (portadores)	Casos homocigotos en V, S y P (enfermos)
2017*	7679	2919	2917	2	12	10	2
2018	14.707	5.376	5.370	6	11	11	0
2019	13.999	5.151	5.147	4	28	28	0
2020	13.409	5.079	5.074	5	17	17	0
2021	12.782	4.691	4.688	3	28	27	1
2022	12.750	4.804	4.799	5	23	23	0
2023	12.149	4.535	4.528	7	25	24	1
TOTAL	87475	32555	32523	32	144	140	4

*Nacimientos en 2017 desde la instauración del cribado de hemoglobinopatías en julio de 2017. V: Valladolid. S: Segovia. P: Palencia. Hb: hemoglobina.

En la tabla 4 se muestran los patrones de las alteraciones de la hemoglobina encontrados, con sus datos de incidencia, siendo el más frecuente el fenotipo heterocigoto S (FAS), seguido de heterocigoto C (FAC) y heterocigoto de variante no identificada. Los casos homocigotos fueron tres casos de drepanocitosis (dos homocigotos S y un homocigoto C) y un caso de talasemia mayor. Dos de los homocigotos S nacieron en Valladolid, y los homocigotos para C y talasemia mayor en Segovia. Los homocigotos para hemoglobina S recibieron a partir de los 2 meses de edad penicilina oral y a los 12 meses de edad hidroxurea en uno de los casos, puesto que el otro tiene 6 meses en la actualidad. Por provincias (tabla 4), fue Segovia la que mayor incidencia presentó, con incidencia de 1/134 para cualquier alteración de hemoglobina, seguida de Valladolid (1/250) y Palencia (1/309).

Fueron varones 77 casos (53,5%). De los 288 progenitores, 243 (84,5%) fueron extranjeros y 45 (15,6%) españoles. Ambos padres fueron españoles en 12 casos (8,3%), mientras que al menos uno de los padres fue extranjero en 132 casos (91,7%) de 22 países diferentes. La zona geográfica más frecuente del origen de los padres extranjeros fue América Latina (n = 81, 61,4%), siendo en país más frecuente la República Dominicana (n = 43), seguida de África (n = 46, 34,8%), siendo el país más frecuente Marruecos (n = 21) (Figura 1), y mucho menos frecuentes Europa (n = 3) (Bulgaria, Croacia y Reino Unido) y Asia (n = 2) (Jordania y Filipinas).

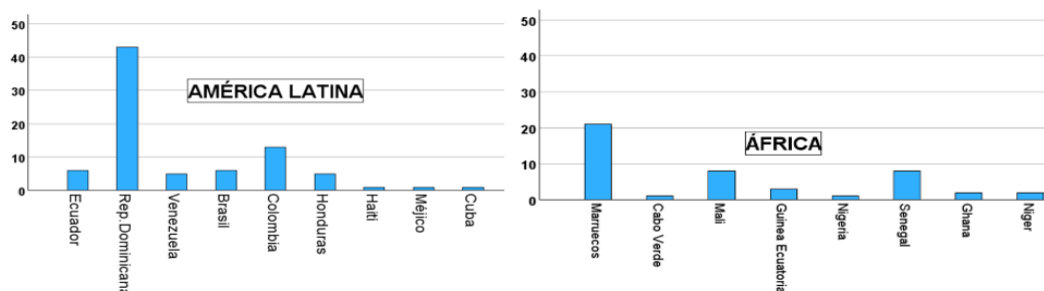
TABLA 4: Incidencias de las alteraciones de Hb procedentes del cribado neonatal.

	Incidencia (n) Tres provincias	Incidencia (n) Valladolid	Incidencia (n) Segovia	Incidencia (n) Palencia
Cualquier alteración de la hemoglobina	1/225 (144)	1/250 (88)	1/134 (39)	1/309 (17)
Heterocigotos (portadores)	1/232 (140)	1/255 (86)	1/142 (37)	1/309 (17)
Homocigotos o dobles heterocigotos (enfermos)	1/8.130 (4)	1/11.003 (2)	1/ 2.625 (2)	0
Heterocigoto de Hb S (FAS)	1/373 (87)	1/613 (53)	1/202 (26)	1/658 (8)
Heterocigoto de Hb C (FAC)	1/1.084 (30)	1/1.050 (21)	1/875 (6)	1/1755 (3)
Heterocigoto de Hb anómala no identificada (FAX)	1/2.323 (14)	1/2451 (9)	1/5250 (1)	1/1316 (4)
Heterocigoto de Hb D (FAD)	1/10.841 (3)	(0)	1/2.625 (2)	1/ 5.267 (1)
Heterocigoto de Hb E (FAE)	1/10.841 (3)	1/ 22.066 (1)	1/2.625 (2)	(0)
Heterocigoto con dos picos de Hb anómala no identificada (FAXX)	1/10.841 (3)	1/11.003 (2)	(0)	1/ 5.267 (1)
Homocigoto de Hb S (FS)	1/16.261 (2)	1/11.003 (2)	(0)	(0)
Homocigoto de Hb C (FC)	1/32.523 (1)	(0)	1/5250 (1)	(0)
Homocigoto para talasemia beta (F)	1/32.523 (1)	(0)	1/5250 (1)	(0)

Muestras analizadas en las tres provincias: 32.523. Muestras analizadas en Valladolid: 22.066.

Muestras analizadas en Segovia: 5.250. Muestras analizadas en Palencia: 5.267.

Figura 1: Distribución de los países de origen de los padres procedentes de América Latina y África.



El resultado del cribado neonatal de hemoglobinas no identificadas (FAX o FAXX) (n = 17, 11,8%), cuando ambos padres fueron españoles fue significativamente mayor (n = 9, 52,9%) que cuando alguno de los padres fue extranjero (n = 8, 6,1%) (p < 0,001).

A las 144 familias en la que se detectó alteración en el cribado neonatal de hemoglobinopatías se les intentó contactar telefónicamente en todos los casos para realizar estudio de hemoglobinas en ambos progenitores y posterior estudio confirmatorio en el caso índice en torno a los 9-12 meses de edad. No se consiguió la cita para estudio de progenitores en 19 casos (13,2%) (9 casos FAS, 6 FAC, 2 FAD, 1 FAE y 1 FAX). Se citaron a los 125 casos restantes, acudiendo solamente la madre y no el padre en 13 casos. Los resultados de los padres fueron: en 8 casos ambos padres afectados (6,4%), en los cuatro casos homocigotos encontrados y 4 casos neonatales FAS a los que se informó del riesgo, 54 madres heterocigotas (43,2% de las 125 madres estudiadas), 44 padres heterocigotos (39,3% de los 112 padres estudiados) y en 6 casos (4,16%) no se encontró a ninguno de los padres afecto (1 caso FAS y 5 FAX). El estudio confirmatorio en los niños se completó en 115 casos de los 125 casos que acudieron a seguimiento, los 10 restantes aún no han cumplido el año. Se confirmó el fenotipo en 113 casos siendo en dos (1,7%) falsos positivos (en ambos fenotipos FAX). De los fenotipos indeterminados en el periodo neonatal (14 FX y 3 FAXX), 5 casos no se localizaron para el estudio y a los 12 casos restantes se realizó electroforesis con resultados de dos casos finalmente falsos positivos y en 10 casos se encontraron: Hemoglobinopatía E heterocigota, Hemoglobina Handsworth, Hemoglobina Providence, Hemoglobinopatía D heterocigota, Hb Lepore, Hemoglobinopatía estructural O-Arab en heterocigosis, Hemoglobina Monplaisir, Hemoglobina HOFU, Hemoglobina SETIF en heterocigosis y Hemoglobina J Paris.

DISCUSIÓN

Las anemias hemolíticas congénitas son un grupo de enfermedades raras, con grandes diferencias geográficas en su prevalencia debido a la selección favorable en zonas donde la malaria es más prevalente, lo que también condiciona la prevalencia final en un territorio debido a los movimientos migratorios actuales^{2,3,4}.

En nuestra serie, las membranopatías fueron la segunda causa de enfermedades hemolíticas congénitas, representadas en su gran mayoría por la esferocitosis hereditaria. La prevalencia encontrada para esferocitosis, en nuestra población, fue de 1/13.420, inferiores a las tasas referidas para el norte de Europa (1/2.000). Es posible que, debido a la presencia de formas leves, en cualquier población la frecuencia se vea subestimada en 4-5 veces^{4,6,17}. En nuestros pacientes, en el 100% de casos se objetivó un patrón de herencia autosómico dominante, siendo en otras series este tipo

de herencia el 75% de los casos y el resto formas recesivas y mutaciones de novo^{3,4,6}. Predominó, en nuestra serie, el sexo masculino y el origen español de los padres de los niños con esferocitosis. Evolutivamente las membranopatías, se comportaron todas como anemias crónicas no transfusión dependientes, salpicadas en la esferocitosis hereditaria en un alto porcentaje de casos con crisis hemolíticas desencadenadas por infecciones, crisis de aplasia y uno de cada 5 pacientes requirió esplenectomía y también 1 de cada 5 presentaron litiasis biliar.

La prevalencia de enzimopatías en nuestra serie fue muy baja (3,31 casos por cada 100.000 niños menores de 18 años, aproximadamente 1/30.000) con 2 casos de déficit de PK y dos de déficit de G6PD. En el caso del déficit de G6PD cuando se han realizado programas de cribado neonatal la incidencia se demostró mucho mayor (1/43 en la población inmigrante y en 1/527 recién nacidos autóctonos)¹⁸, lo que supone que en ausencia de cribado neonatal muchos individuos son portadores y son potenciales candidatos a crisis hemolíticas graves cuando se expongan a agentes oxidantes. En nuestra serie el origen de las madres fue inmigrante (China y Marruecos) en los dos casos. La prevalencia del déficit de PK se estima en torno a 1/ 20.000^{2,3,4}, más en consonancia con los hallazgos de nuestra serie, representadas en nuestro caso por dos niñas procedentes de familiar consanguíneas, con el mismo gen afecto y una expresividad de la enfermedad muy diferente, siendo ejemplo de la heterogeneidad genética, comportándose una de ellas en su forma hemolítica crónica no esferocítica y en la otra como transfusión dependiente.

Las hemoglobinopatías, en nuestra serie, fue el grupo de anemias hemolíticas congénitas más numerosas con prevalencia de 9,93 casos por cada 100.000 niños menores de 18 años, en concordancia con los datos del Registro Español de Hemoglobinopatías¹⁵, que reporta 959 pacientes registrados, 62 de talasemias mayor y 826 de drepanocitosis, datos que para el territorio nacional en población pediátrica supone prevalencia de 15 pacientes/100.000 habitantes y para población general 1,5 casos por cada 100.000 habitantes (0,16 casos para la talasemia y 1,34 casos para la ECF por cada 100.000 habitantes, respectivamente), tasas relativamente bajas respecto a la mediana europea en población general (0,5 casos para talasemia y 15 para ECF por cada 100.000 habitantes). Debido al aumento de la migración desde áreas endémicas, el número de pacientes con ECF en España está en incremento constante en las últimas décadas, siendo la prevalencia de esta enfermedad variable en las diferentes regiones geográficas españolas, dependiendo de los fenómenos migratorios. Durante el periodo del actual estudio sólo se diagnosticó un paciente nuevo de β -talasemia (talasemia predominante en el área mediterránea) que procedió del cribado neonatal de hemoglobinopatías, precisando régimen de hipertransfusión y

quelación de hierro; y dos casos de talasemia intermedia, (heterocigotos compuestos que afecta a cadenas β), que cursaron con síndrome hemolítico crónico no transfusión dependiente y tendencia a sobrecarga férrica leve, sin otras complicaciones y ningún caso sintomático relacionados con α -talasemia (de predominio en zonas asiáticas) ^{2,3,4}. La hemoglobinopatía más predominante, al igual que en otras series fue la ECF, con procedencia mayoritaria de padres inmigrantes de Latinoamérica y África ¹⁵. Los casos sintomáticos se asociaron con ECF por homocigosis de hemoglobina S, con un porcentaje de complicaciones muy parecido al de otras series ^{14,15}, siendo los casos diagnosticados de homocigosis C, menos sintomáticos y sin complicaciones.

Existe un primer estudio sobre cribado de hemoglobinopatías en Castilla y León sobre las primeras 18.975 muestras recibidas, publicado en 2021 ¹⁹, y experiencias previas de la Comunidad de Madrid con quince años de cribado neonatal con 1.048.222 de muestras analizadas ²⁰. En nuestro estudio sobre 32.523 muestras en Valladolid, Palencia y Segovia, la incidencia de hemoglobinopatías (Tabla 4) se confirma en tasas muy parecidas a las aportadas inicialmente a nivel autonómico ¹⁹, con 1/225 para cualquier alteración de Hb, siendo la más frecuente el estado de portador de drepanocitosis (1/373) y la incidencia de enfermos (homocigotos o dobles heterocigotos) de 1/8.130. La incidencia de portadores de drepanocitosis en la Comunidad de Madrid es más alta (1/213), así como la incidencia de enfermos (1/5.552), en relación con la proporción de población extranjera que se sitúa en Madrid en el 17% con un incremento constatado de nacimientos de padres extranjeros desde el 8,9% en 1999 al 21,77% en 2017 ²⁰. Países con muy altas tasas de migración, como Reino Unido o Estados Unidos, presentan incidencias aún mayores que las de Madrid ²⁰. De igual forma se demuestra en nuestro estudio, como la provincia con más proporción de población extranjera de las estudiadas, Segovia, fue la que más incidencia presentó de cualquier alteración de hemoglobina al nacer (1/134) seguida de Valladolid (1/250) y de Palencia (1/309), con tasas de población extranjera de 12,88%, 6,39% y 5,43% respectivamente ²¹. En nuestra muestra, de cualquier alteración de la hemoglobina, al menos uno de los padres fue extranjero en el 91,7%, predominando el origen latinoamericano (61,4%), seguido de África (34,8%), también en relación con la proporción de pacientes inmigrantes en Castilla León, donde la mayor proporción de origen extranjero no europeo es América latina (31,04%), seguido de África (20,23%) ²²; y a diferencia del origen de los aportados en Madrid, donde predominan el origen africano (75%), seguido de Latinoamérica (20%) ²⁰.

Con la metodología empleada para la detección de hemoglobinas anómalas (HPLC) en el 11,8% el resultado del cribado neonatal fue hemoglobinas no identificadas (FAX o FAXX), siendo significativamente mayor el porcentaje de este resultado cuando los

padres fueron españoles. Los únicos casos de falsos positivos correspondieron a dos casos neonatales de hemoglobinas no identificadas (1,38% de total de muestras), tasas similares a estudios previos ²⁰. Del total de casos de muestras neonatales con hemoglobinopatías se consiguió el estudio de ambos progenitores salvo en 19 casos (13,2%), fenómeno ya descrito en series previas ²⁰, por el frecuente cambio de domicilio de los padres inmigrantes. De los padres estudiados en nuestra serie se detectaron 8 casos (6,4%) de ambos progenitores portadores, que fueron informados del riesgo para nuevos embarazos. Cuatro de ellos fueron los 4 casos homocigotos encontrados, con incidencia de enfermos sobre el total de muestras de 1/8.130, dos casos de drepanocitosis S, uno de drepanocitosis C y una Talasemia mayor, tasas algo inferiores a las aportadas en comunidades de alta inmigración como Madrid (1/5.552) ²⁰. De estos cuatro pacientes se beneficiaron de introducción precoz de penicilina oral a los 3 meses de edad y de hidroxurea a los 12 meses en los dos casos de drepanocitosis S. En todo caso, nuestros resultados apoyan, como en experiencia previas se demuestra ^{19,20,23}, la efectividad de la inclusión del estudio de hemoglobinopatías en el programa de cribado neonatal universal.

CONCLUSIONES.

1. La prevalencia de anemias hemolíticas congénitas sintomáticas en nuestra población de referencia en menores de 18 años, es de 21 casos por cada 100.000 niños, siendo las más frecuentes las hemoglobinopatías (9,93/100.000), seguidas de las membranopatías (8,28/100.000) y menos frecuentes las enzimopatías (3,31 /100.000).
2. La esferocitosis hereditaria, con prevalencia de 7,45/100.000 niños menores de 18 años (1 caso cada 13.420) en nuestro medio, se presenta clínicamente con anemia moderada no transfusión dependiente, ictericia y esplenomegalia, con frecuentes crisis hemolíticas coincidiendo con infecciones en niños y 1 de cada 5 pacientes precisa en su evolución esplenectomía y presenta litiasis biliar.
3. La prevalencia de enzimopatías es muy baja en nuestro medio, aproximadamente 1/30.000 menores de 18 años, siendo un diagnóstico para tener en cuenta ante anemias hemolíticas crónicas no esferocíticas, en el caso del déficit de PK, y de crisis hemolíticas agudas intravasculares, en el caso del déficit de G6PD.
4. Debido a la inmigración procedente de zonas de alta prevalencia, en nuestro medio de América Latina seguido de África, la drepanocitosis alcanza una prevalencia de 7,45/100.000 niños menores de 18 años. La presentación

clínica difiere siendo más benigna en la asociada a Hb C, siendo los pacientes asociados a HbS los que presentan más complicaciones evolutivas. La Beta-talasemia mayor es muy infrecuente requiere de régimen de hipertransfusión y posibilidad de trasplante de médula.

5. La implantación del cribado universal en Castilla y León de hemoglobinopatías permite establecer la incidencia de hemoglobinopatías en nuestro medio de 1/225 para cualquier alteración de Hb, siendo la más frecuente el estado de portador de drepanocitosis (1/373) y la incidencia de enfermos (homocigotos o dobles heterocigotos) de 1/8.130. La incidencia está ligada a población inmigrante, en nuestro medio de América Latina y África y la incidencia por provincias relacionada con la proporción de población extranjera de cada una.
6. El cribado de hemoglobinopatías para la detección precoz de drepanocitosis para implementar medidas preventivas es eficaz y eficiente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barcellini W. Red blood cell survival: Normal values and measurement. UpToDate [actualizado el 11/07/2022; consultado el 30/09/2023]. Disponible en: www.uptodate.com.
2. H. González García, R. Garrote Molpeceres, E. Urbaneja Rodríguez. Anemias hemolíticas en la infancia. *Pediatr Integral* 2016; XX (5): 308–317.
3. R. DeBaun M. Overview of hemolytic anemias in children. UpToDate [actualizado el 13/12/2022; consultado el 20/10/2023]. Disponible en: www.uptodate.com.
4. Salegui JZ, Navarro JS. Anemias hemolíticas: clasificación. Membranopatías. Enzimopatías. Anemia hemolítica autoinmune. *Pediatr Integral* 2021
5. Baldwin C, Pandey J, Olarewaju O. Hemolytic Anemia. [Updated 2023 Jul 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558904/> (consultado el 25/10/2023).
6. Perrotta S, Gallagher PG, Mohandas N. Hereditary spherocytosis. *Lancet*. 2008; 372: 1411-26.
7. Savvides P, Shalev O, John KM, Lux SE. Combined spectrin and ankyrin deficiency is common in autosomal dominant hereditary spherocytosis. *Blood* 1993; 82: 2953-60.
8. Martín-Consuegra S, Sebastián E, Salinas JA. GUÍA ESFEROCITOSIS HEREDITARIA. Grupo de Eritropatología de la SEHOP. Versión 1 marzo de 2022. Disponible en internet: <https://www.sehop.org/guia-esferocitosis-hereditaria/> (consultado el 25/10/2023).
9. Luzzatto L. Diagnosis and clinical management of enzymopathies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 10 de diciembre de 2021;2021(1):341-52.
10. Romero Requena JM. Favismo: una entidad a tener en cuenta en la zona mediterránea. *SEMERGEN - Medicina de Familia*. agosto de 2007;33(7):380-2.
11. Cobo CJ, Pérez ES, Navarro JS. Hemoglobinopatías: talasemia y drepanocitosis. *Pediatr Integral* 2021.
12. SEHOP. Guía de Práctica Clínica de la Talasemia Mayor e Intermedia en Pediatría. Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP) 2015. Disponible en <https://www.sehop.org/wp-content/uploads/2015/07/Gu%C3%ADa-de-Talasemia-SEHOP.2015.pdf>. Consultado en noviembre de 2023.
13. Elendu C, Amaechi DC, Alakwe-Ojimba CE, Elendu TC, Elendu RC, Ayabazu CP, et al. Understanding Sickle cell disease: Causes, symptoms, and treatment options. *Medicine*. 22 de septiembre de 2023; 102(38):e35237.
14. SEHOP. Enfermedad de células falciformes. Guía de práctica clínica Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas SEHOP-2019. ISBN: 978–84–944935–5–3. Disponible en: <http://www.sehop.org/wp-content/uploads/2019/03/Gu%C3%ADa-SEHOP-Falci-forme-2019.pdf>. Consultado en noviembre de 2023.
15. Bardón Cancho EJ, García-Morín M, Beléndez C, Velasco P, Benítez D, Ruiz-Llobet A, Berrueco R, Argilés B, Cervera Á, Salinas JA, Vecilla C, Gondra A, Vallés G, Murciano T, Bermúdez M, Cela E; en representación del grupo de trabajo de Eritropatología de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP). Update of the

- Spanish registry of haemoglobinopathies in children and adults. *Med Clin (Barc)*. 2020 Aug 14;155(3):95-103.
16. Lorey F, Cunningham G, Shafer F, Lubin B, Vichinsky E. Universal screening for haemoglobinopathies using high performance liquid chromatography: Clinical results of 2.2 million screens. *Eur J Hum Genet*. 1994; 2:262-71.
 17. Gallagher PG. Abnormalities of the erythrocyte membrane. *Pediatr Clin North Am* 2013; 60(6):1349-62.
 18. Mañú Pereira MM, Cabot A, Martínez González A, Sitjà Navarro E, Cararach V, Sabrià J, et al. Cribado neonatal de hemoglobinopatías y déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) en Cataluña. Estudio molecular de la anemia falciforme asociada a alfa-talasemia y déficit de G6PD. *Med Clin (Barc)*. 2007; 129(5):161-4.
 19. Marco Sánchez, JM; Sánchez Magdaleno, M; González Prieto, A; Riesco Riesco, S; Mendoza Sánchez, MC; Herraiz Cristóbal, R; Portugal Rodríguez, R; Moreno Vidán, JM; Muñoz Moreno, AC. Cribado neonatal de drepanocitosis en Castilla y León: Estudio descriptivo. *Bol Pediatr*; 61(257): 160-165, 2021.
 20. García-Morín M, Bardón-Cancho EJ, Beléndez C, Zamarro R, Béliz-Mendiola C, González-Rivera M, Vecilla C, Llorente-Otones L, Pérez-Alonso V, Román SS, Sebastián E, Dulín E, Cela E. Fifteen years of newborn sickle cell disease screening in Madrid, Spain: an emerging disease in a European country. *Ann Hematol*. 2020 Jul;99(7):1465-1474.
 21. Población total y extranjera de Castilla y León. Disponible en internet: <https://conocecastillayleon.jcyl.es/web/es/geografia-poblacion/poblacion.html>. Consultado el 10 de mayo de 2024.
 22. Informe Anual 2021. Inmigración. Disponible en Internet: <https://inmigracion.jcyl.es/web/es/estadisticas-anios.html>. Consultado el 10 de mayo de 2024.
 23. López-Escribano H, Vila Vidal M, Barceló Bennassar A, Riesco Prieto M, Ayllón Gatnau O. Cribado neonatal de anemia falciforme en la Comunidad Autónoma Balear. Estudio piloto anónimo no relacionado. *An Pediatr (Barc)*. 2009 May; 70(5):429-33.

ANEXO 2:**TABLA: Muestras analizadas y resultados por provincias del estudio.**

Año de estudio	Muestras analizadas Valladolid	Muestras analizadas Segovia	Muestras analizadas Palencia	Cualquier alteración de Hb Valladolid	Cualquier alteración de Hb Segovia	Cualquier alteración de Hb Palencia	Casos homocigotos (enfermos) Valladolid	Casos homocigotos (enfermos) Segovia	Casos homocigotos (enfermos) Palencia
2017*	1949	473	495	11	1	0	1	1	0
2018	3.630	858	881	6	1	4	0	0	0
2019	3.443	856	846	16	8	4	0	0	0
2020	3.404	821	849	10	7	0	0	0	0
2021	3.173	762	751	18	7	3	0	1	0
2022	3.311	743	746	16	4	3	0	0	0
2023	3.096	737	699	11	11	3	1	0	0
TOTAL	22006	5.250	5.267	88	39	17	2	2	0

*Nacimientos en 2017 desde la instauración del cribado de hemoglobinopatías en julio de 2017

ESTUDIO CLÍNICO EVOLUTIVO DE ANEMIAS HEMOLÍTICAS CONGÉNITAS EN PEDIATRÍA. SERIE DE CASOS

Autora: Covadonga Lomo Martínez
Tutor: Hermenegildo González García
Cotutora: Elena Pérez Gutiérrez



Universidad de Valladolid



INTRODUCCIÓN

Las anemias hemolíticas congénitas son un grupo de enfermedades de etiología genética que se caracterizan por una reducción de la vida normal de los hematíes. Según su fisiopatología se pueden clasificar⁴ en membranopatías (la más común la esferocitosis hereditaria⁶), eritroenzimopatías (déficit de PK y déficit de G6PD), hemoglobinopatías (talasemias y drepanocitosis) y anemias diseritropoyéticas congénitas. En Castilla y León está implementado un programa de cribado neonatal de hemoglobinopatías¹¹ que permite iniciar el tratamiento en la fase presintomática.

OBJETIVO

Los objetivos son analizar la prevalencia y las características clínicas y las diferentes formas de presentación de las anemias hemolíticas congénitas que fueron diagnosticadas durante los años 2000 hasta 2023 en la Unidad de Oncohematología Infantil del Hospital Clínico de Valladolid. También aportar la incidencia de hemoglobinopatías en el programa de cribado neonatal universal de las provincias de Valladolid, Palencia y Segovia.

RESULTADOS

- Las anemias hemolíticas congénitas más frecuentes fueron las hemoglobinopatías (46,14%), seguido del grupo de membranopatías (38,46%), siendo el grupo menos común las enzimopatías (15,35%).
- En las membranopatías, todos presentaban antecedentes familiares de la enfermedad y en el 70% de los casos ambos progenitores fueron de procedencia española.
- En el cribado neonatal se encontró alteración de la Hb en 4,44 casos de cada 1000 (1/225), la mayoría en estado de portador (97,2%). El patrón de alteración de la Hb más frecuentemente encontrado en el cribado es el de heterocigoto S (FAS), seguido de heterocigoto C (FAC) y variante no identificada (FAX).
- Se detectaron 4 homocigotos o dobles heterocigotos (1/8.130), 2 con drepanocitosis S (1/16.261), permitiendo medidas preventivas; y en otros cuatro casos ambos padres fueron portadores de drepanocitosis, permitiendo consejo genético en los 8 casos.
- Procedentes del cribado neonatal, la mayoría de los progenitores fueron extranjeros (84,5%) y la incidencia por provincias está ligada a la proporción de población extranjera de las mismas. La zona geográfica de procedencia más frecuente fue América Latina (61,4%), seguida de África (34,8%).

CONCLUSIONES

La prevalencia de anemias hemolíticas congénitas sintomáticas en nuestra población de referencia es de 21 casos por cada 100.000 niños. Debido a la inmigración procedente de zonas de alta prevalencia, en nuestro medio la drepanocitosis alcanza una prevalencia de 7,45/100.000 niños menores de 18 años, siendo los pacientes asociados a HbS los que presentan más complicaciones evolutivas. El cribado de hemoglobinopatías para la detección precoz de drepanocitosis, para implementar medidas preventivas y consejo genético, es eficaz y eficiente.

MATERIAL Y MÉTODOS

En primer lugar, un estudio retrospectivo descriptivo sobre una serie de casos clínicos consecutivos de anemias hemolíticas congénitas. En segundo lugar, un estudio retrospectivo y descriptivo de los recién nacidos con hallazgo de alguna hemoglobina anómala en el programa de cribado neonatal para estudio de hemoglobinopatías de Castilla y León.

Figura 1: Grupos etiológicos y prevalencias de anemias hemolíticas congénitas

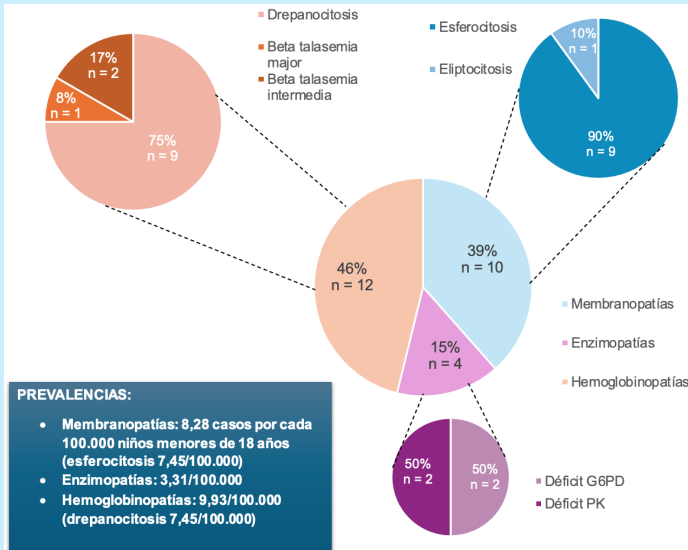


Tabla 1: Incidencias de las alteraciones de Hb procedentes del cribado neonatal.

	Incidencia (n) Tres provincias	Incidencia (n) Valladolid	Incidencia (n) Segovia	Incidencia (n) Palencia
Cualquier alteración de la hemoglobina	1/225 (144)	1/250 (88)	1/134 (39)	1/309 (17)
Heterocigotos (portadores)	1/232 (140)	1/255 (86)	1/142 (37)	1/309 (17)
Homocigotos o dobles heterocigotos (enfermos)	1/8.130 (4)	1/11.003 (2)	1/2.625 (2)	0
Heterocigoto de Hb S (FAS)	1/373 (87)	1/613 (53)	1/202 (26)	1/658 (8)
Heterocigoto de Hb C (FAC)	1/1.084 (30)	1/1.050 (21)	1/875 (6)	1/1755 (3)
Heterocigoto de Hb anómala no identificada (FAX)	1/2.323 (14)	1/2451 (9)	1/5250 (1)	1/1316 (4)
Heterocigoto de Hb D (FAD)	1/10.841 (3)	(0)	1/2.625 (2)	1/5.267 (1)
Heterocigoto de Hb E (FAE)	1/10.841 (3)	1/22.066 (1)	1/2.625 (2)	(0)
Heterocigoto con dos picos de Hb anómala no identificada (FAXX)	1/10.841 (3)	1/11.003 (2)	(0)	1/5.267 (1)
Homocigoto de Hb S (FS)	1/16.261 (2)	1/11.003 (2)	(0)	(0)
Homocigoto de Hb C (FC)	1/32.523 (1)	(0)	1/5250 (1)	(0)
Homocigoto para talasemia beta (F)	1/32.523 (1)	(0)	1/5250 (1)	(0)

BIBLIOGRAFÍA

- Salegui JZ, Navarro JS. Anemias hemolíticas: clasificación. Membranopatías. Enzimopatías. Anemia hemolítica autoinmune. *Pediatr Integral* 2021
- Perrotta S, Gallagher PG, Mohandas N. Hereditary spherocytosis. *Lancet*. 2008; 372: 1411-26.
- Cobo CJ, Pérez ES, Navarro JS. Hemoglobinopatías: talasemia y drepanocitosis. *Pediatr Integral* 2021.