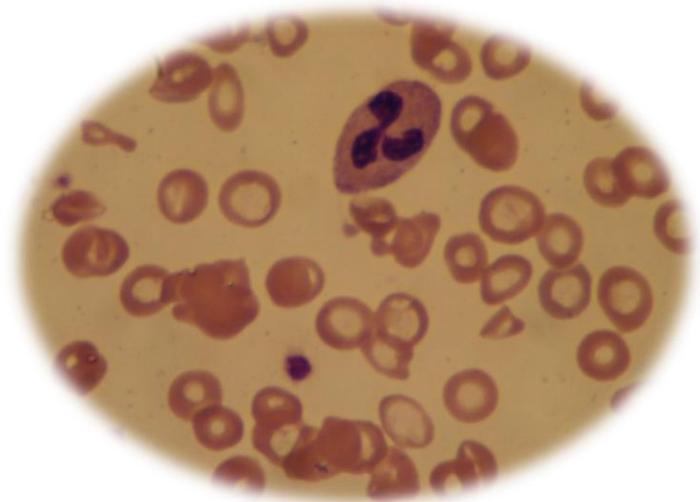


16 de junio del 2020

REVISIÓN/ACTUALIZACIÓN SOBRE LAS ANEMIAS HEMOLÍTICAS INTRAVASCULARES Y EXTRAVASCULARES

PEDIATRIA

DR. SAÚL PERAZA MARÍN



Universidad del sureste
ITZEL JAQUELINE RAMOS MAAMBU

INTRODUCCIÓN

La base fisiopatológica de las anemias hemolíticas es la disminución de la vida media del hematíe, entonces la médula ósea incrementa la producción de eritrocitos y, como consecuencia, el recuento de reticulocitos en sangre periférica excede del 2%. Los procesos hemolíticos pueden medirse directamente determinando la supervivencia del eritrocito o indirectamente por el aumento de productos metabólicos de la hemólisis (bilirrubina indirecta), incremento de lacticodeshidrogenasa y reducción de haptoglobina. Las anemias hemolíticas pueden clasificarse en intrínsecas (congénitas) y extrínsecas (adquiridas).

ANEMIAS HEMOLITICAS

La anemia hemolítica, se produce una reducción de la vida media de los hematíes por destrucción anormalmente elevada (hemólisis). La médula ósea intenta compensarla aumentando la producción eritroide, respuesta mediada por la eritropoyetina. Como consecuencia, se incrementa el porcentaje de reticulocitos en sangre periférica (>2%) y se elevan los índices reticulocitarios. La bilirrubina no conjugada aumenta por incremento del catabolismo del hemo. Además, se produce disminución de la haptoglobina (alfa-globulina que se fija a las proteínas de la hemoglobina) al ser rápidamente depurada por el sistema mononuclear fagocítico (SMF) sobrepasándose la capacidad hepática en la síntesis.

En la hemólisis crónica, (extravascular) la destrucción de los eritrocitos es predominantemente extravascular. Tiene lugar en el SMF del bazo, hígado y médula ósea, como en condiciones fisiológicas. La hemoglobina es degradada dando lugar a bilirrubina, hierro y aminoácidos. Si la hemólisis es ligera, puede ser asintomática. Si es intensa, cursa con palidez por la anemia, ictericia moderada y esplenomegalia. Evolutivamente, pueden aparecer diversas manifestaciones dependiendo de la intensidad del proceso: litiasis biliar por hipercatabolismo hemoglobínico crónico; crisis de aplasia inducidas por infección por parvovirus B19; deformidades craneofaciales y de huesos largos por expansión del espacio medular óseo; hemocromatosis por aumento de absorción del hierro sumado al de las transfusiones; anemia megaloblástica por aumento del consumo de folatos; e hiperesplenismo con pancitopenia e infecciones graves por gérmenes encapsulados. Analíticamente, se aprecia la anemia, normocítica con reticulocitosis y elevación de la bilirrubina indirecta y de la lactatodeshidrogenasa (LDH). Cuando exista alteración en la morfología eritrocitaria característica, será orientadora del diagnóstico. En la orina, puede aparecer coluria por aumento de urobilinógeno, pero no aparecen ni bilirrubina ni hemoglobina.

La hemólisis intravascular se produce en el interior de los vasos sanguíneos. Si la cantidad de hemoglobina liberada supera la capacidad de fijación de la haptoglobina, la hemoglobina libre restante atraviesa los glomerulos, es catabolizada por las células tubulares y el hierro resultante se incorpora a las proteínas de depósito (ferritina y hemosiderina).

La presencia de hemosiderina en la orina indica que existe una considerable cantidad de hemoglobina libre circulante que se ha filtrado en el riñón. Cuando se supera la capacidad de absorción de las células tubulares, aparece hemoglobinuria. La existencia de

hemoglobinuria es un signo de hemolisis intravascular intensa. Clínicamente, se caracteriza por: palidez, subictericia, taquicardia, debilidad, hipotensión y orina muy oscura. En

los exámenes analíticos, se evidencia: anemia aguda, normocítica con reticulocitosis menos intensa que en la hemolisis crónica, ligera hiperbilirrubinemia no conjugada, disminución intensa de la haptoglobina y elevación de la LDH. En la orina, se identifica hemosiderina y hemoglobina.

CLASIFICACIÓN DE LAS ANEMIAS HEMOLÍTICAS

Anemias hemolíticas congénitas

La **esferocitosis hereditaria cursa con un síndrome hemolítico crónico sobre el que pueden aparecer crisis aplásicas y crisis hemolíticas**. La membrana del hematíe está formada por una doble capa fosfolipídica y las proteínas integrales y estructurales que constituyen el citoesqueleto. Los defectos en la composición proteínica de la membrana producen desacoplamiento entre la bicapa lipídica y el esqueleto, acarreado la *pérdida de la forma del hematíe*, se reduce su deformabilidad para el paso por áreas de la microcirculación del bazo y una *mayor permeabilidad a cationes*.

Esferocitosis hereditaria

La esferocitosis hereditaria (EH) es la anemia hemolítica congénita más frecuente en nuestro país. La máxima frecuencia se encuentra en los países del norte de Europa (1 por 2.000 habitantes). La herencia es autosómica dominante en el 75% de los casos y recesiva en el 25%. Los defectos moleculares más frecuentes son las mutaciones en los genes que codifican la síntesis de la *ankirina* (40-60% de casos en el norte de Europa) y *banda 3* (65% en el sur de Europa). La ausencia de interacciones adecuadas del esqueleto del hematíe con pérdida progresiva de elementos de las capas lipídicas por *microvesiculación* dan lugar a la forma esferocítica (pérdida de área de superficie sin perder volumen). Clínicamente, la EH puede manifestarse con una gravedad muy variable. Los pacientes afectados pueden permanecer asintomáticos, sin anemia, con hemolisis mínima, detectándose con motivo de estudios familiares o tras presentar una litiasis biliar en la edad adulta (*formas leves*).

La forma más frecuente de presentación se detecta en los primeros años de vida, con anemia, esplenomegalia e ictericia, que ocasionalmente, requiere alguna transfusión

Tabla I. Características diferenciales de la hemólisis extravascular e intravascular

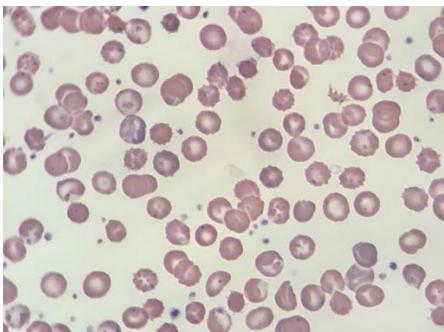
	Extravascular	Intravascular
Características clínicas	Puede ser asintomática en formas leves Palidez crónica Ictericia moderada Esplenomegalia crónica Sobrecarga férrica Litiasis biliar Crisis aplásicas Coluria leve	Palidez aguda Taquicardia Hipotensión Subictericia Orina negra
Análítica sanguínea		
Intensidad de la anemia (concentraciones de Hb)	Leve o moderada (6-11 g/dl)	Grave (< 6g/dl)
Reticulocitos	Aumentados unas 6 veces sobre el valor normal	Aumentados 2-3 veces sobre el valor normal
Bilirrubina indirecta	Aumentada	Aumentada
Haptoglobina	Disminuida	Muy disminuida o ausente
Láctico deshidrogenasa	Aumentada	Muy aumentada
Análítica de orina		
Bilirrubina	Negativa	Negativa
Urobilinógeno	Positivo	Positivo
Hemosiderina	Negativa	Positiva
Hemoglobina	Negativa	Positiva en casos graves
Etiologías más frecuentes	Esferocitosis hereditaria Talasemias Algunos defectos enzimáticos Drepanocitosis Anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes	Hemoglobinuria paroxística <i>a frigore</i> Anemia microangiopática Algunos defectos enzimáticos Malaria

(formas moderadas). Muy poco frecuentes son los pacientes con anemia y hemolisis graves, con requerimientos transfusionales frecuentes (formas graves).

Las formas sintomaticas pueden debutar en el periodo neonatal como enfermedad hemolítica no inmune. Puesto que en el recién nacido con EH las pruebas de fragilidad osmótica y el examen morfológico a menudo no son concluyentes, se aconseja realizar seguimiento, estudio familiar y evaluación posterior de los niños con antecedente de hiperbilirrubinemia y anemia neonatal no inmune. En la evolución de los pacientes con EH, la anemia puede intensificarse y agravarse por varios motivos. Debido al aumento de actividad de la médula ósea, los niños con EH son muy susceptibles a las *crisis aplásicas*, sobre todo, desencadenadas por la infección por parvovirus y a las *crisis hemolíticas* asociadas a otras infecciones viricas. En el curso de la enfermedad, la mitad de los pacientes no esplenectomizados sufren *litiasis biliar* (calculos de bilirrubina tocalcico). En la analítica de los pacientes sintomaticos, las tasas de hemoglobina suelen oscilar entre 6 y 10 g/dl. El volumen corpuscular medio es normal, pero la concentración de hemoglobina corpuscular media suele estar aumentada y existe aumento de hematies hiper Cromicos (>5%). En el frotis sanguíneo, se aprecian esferocitos. La fragilidad osmótica esta aumentada en el test de resistencia osmotica. La fluorescencia esta disminuida en el test de la eosin-5-maleimida (test EMA), por citometria de flujo, de reciente implantacion, que precisa menos sangre y, ademas, es util en recién nacidos. Puede completarse el diagnostico mediante el estudio de las proteínas de membrana de los hematies y el diagnostico molecular de las mutaciones geneticas, en laboratorios especializados. La esplenectomia, por via laparoscopica, esta indicada en las formas moderadas y graves de la enfermedad. Elimina la anemia y la amenaza de las crisis aplasicas, reduce la tasa de reticulocitos y previene los calculos biliares. Se aconseja realizarla siempre en niños mayores de tres años y, si es posible, despues de los 5 a 9 años. Antes de la cirugía, se administran vacunas frente a germen encapsulados, y despues, profilaxis con penicilina hasta la edad adulta. Los riesgos y complicaciones de la esplenectomia incluyen las infecciones graves y la tendencia a la enfermedad tromboembolica por la trombocitosis y otros factores. Hasta la esplenectomia, los niños pueden requerir algunas transfusiones y tratamiento con acido folico para evitar la reducción de la eritropoyesis.

Anemias hemolíticas congénitas por trastornos enzimáticos del eritrocito

Las crisis hemolíticas desencadenadas por agentes oxidantes son características del déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenada, eritrocitarios producen anemias hemolíticas congenitas, siendo los mas frecuentes el deficit de *glucosa-6-fosfato deshidrogenada* y el deficit de *piruvato cinasa*.



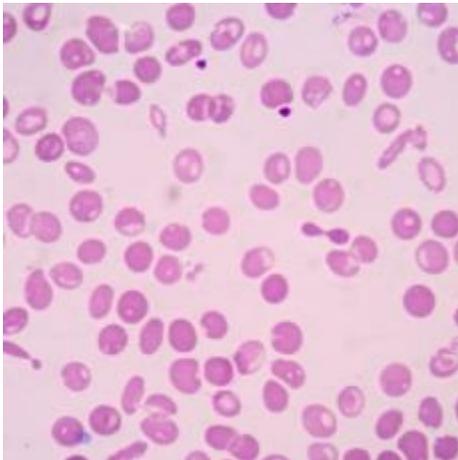
Deficiencia de piruvato cinasa

En la deficiencia de piruvato cinasa (PK), se altera la generación de ATP y los eritrocitos no pueden mantener su contenido de agua y de potasio, se vuelven rígidos y su vida media disminuye. La deficiencia de PK se hereda como un trastorno autosómico recesivo y se debe a mutaciones del gen *PKLR* localizado en el cromosoma 1q12. Las personas homocigotas presentan reducción marcada de la actividad PK en los eritrocitos o la

producción de un enzima anormal con actividad disminuida. Generalmente, se asocia a un síndrome hemolítico crónico con tasas de hemoglobina entre 8 y 12 g/dl, en general, sin necesidad de transfusiones. El diagnóstico precisa la demostración de una marcada reducción de la actividad PK eritrocitaria. En estos pacientes, está indicada la esplenectomía.

Anemias hemolíticas congénitas por alteraciones de la hemoglobina.

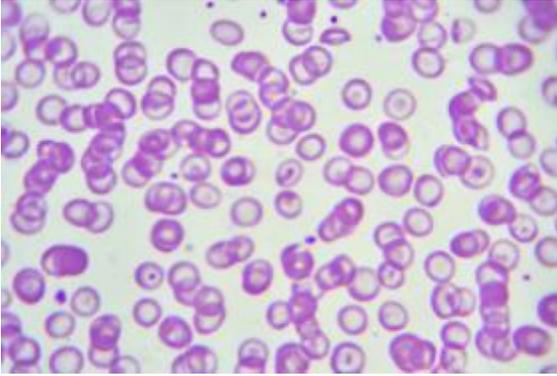
En la talasemia, existe una alteración cuantitativa por déficit de producción de una de las cadenas de globina, en la drepanocitosis la sustitución de un aminoácido por otro en la globina origina una alteración cualitativa. La hemoglobina A1 del adulto es una hemoproteína tetramérica ($\alpha_2\beta_2$). El gen estructural de la α -globina está duplicado (α_1 y α_2) y se encuentra en el cromosoma 16, por lo que cada célula diploide contiene 4 copias. Existe un solo gen funcional de la β -globina en el cromosoma 11, por lo que la célula diploide tiene dos genes β . Las alteraciones en la síntesis de hemoglobina que dan lugar a anemias hemolíticas congénitas pueden ser de dos tipos: *las talasemias*, por déficit de producción de una de las cadenas de globina, y *las alteraciones estructurales*, por síntesis de cadenas de globina anormal por sustitución de uno o más aminoácidos. Aproximadamente, un 5% de la población mundial es portadora de un gen de la hemoglobina potencialmente patológico. Como los portadores sanos (25% en algunas poblaciones) se encuentran protegidos frente a los efectos mortales del paludismo, estas anemias hereditarias estaban inicialmente confinadas a las regiones tropicales y subtropicales, donde presentan una alta incidencia. El aumento mundial de las migraciones ha introducido las hemoglobinopatías en muchas zonas donde originalmente no eran endémicas.



Talasemias

Son un grupo de enfermedades genéticas, de herencia autosómica recesiva, que se caracterizan por una reducción en la síntesis de uno de los dos tipos de cadenas globínicas, creando un desequilibrio entre ambas, que condiciona la disminución de la vida media del hematocrito. Dependiendo del tipo de cadena de globina afectada, se

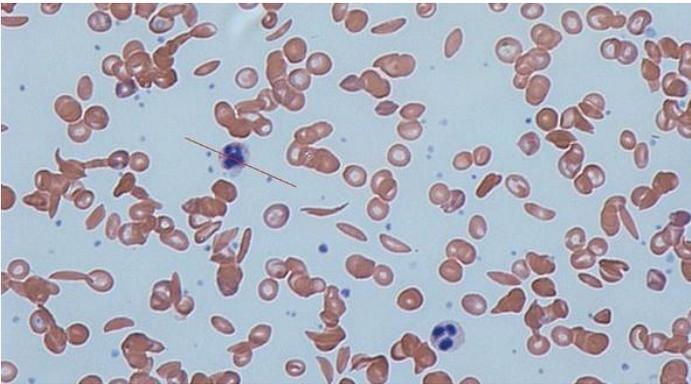
denominan alfa o betatalasemias. El término talasemia se deriva del griego "*talaza*" que significa mar, debido a la alta frecuencia en los individuos que viven alrededor del Mediterráneo.



síntesis de cadena

Alfatalesemias

Se conocen más de 30 mutaciones o deleciones que afectan a uno o a los dos genes de α -globina. Dado que las cadenas alfa son necesarias para la eritropoyesis fetal y la producción de Hb F, las alfatalesemias pueden ser sintomáticas intraútero. La presencia de dos genes α condiciona la presencia de las combinaciones genotípicas que se correlacionan con fenotipos clínicos específicos dependiendo de la capacidad de



Betatalesemias

Se conocen más de 200 mutaciones que afectan al gen de la β -globina, algunas condicionan imposibilidad de producir cadenas β (β^0) y otras, una reducción en su síntesis (β^+). Las betatalesemias también incluyen cuatro fenotipos clínicos de intensidad creciente, que no se correlacionan con el número de genes afectados.

En la β *talasemia mayor*, la anemia es grave, con dependencia transfusional y corresponden a pacientes homocigotos con genotipos β^0/β^0 y β^+/β^0 .

Se produce un exceso de cadenas de globina α , se forman tetrameros de globina α (α_4) que alteran las interacciones de la membrana del hematocito, acortando la vida media eritrocitaria. Las cadenas de globina γ y δ se forman en cantidades superiores a las normales, con aumento de Hb F y Hb A₂. En la médula ósea, las mutaciones talasémicas condicionan la interrupción de la maduración eritroide (*eritropoyesis ineficaz*), por lo que, a pesar de una médula ósea hiperactiva y focos de eritropoyesis extramedular, el paciente no consigue una adecuada respuesta reticulocitaria (menor al 8%) y la anemia es grave. Durante los primeros meses de edad, en los que la hemoglobina predominante es la Hb F, los lactantes pueden estar asintomáticos. Los hallazgos clásicos, como la facies típica (por expansión del diploje maxilar y frontal), las fracturas patológicas, el retraso de crecimiento y la hepatoesplenomegalia masiva, se aprecian en países en vías de desarrollo. La palidez, la ictericia y la hemosiderosis son responsables de la coloración pardo-verdosa de la piel. Con el tratamiento transfusional, frecuentemente, al menos, mensual, muchas de esas características son menos graves. Sin embargo, la terapia transfusional crónica y el aumento de absorción de hierro intestinal complica con hemosiderosis la evolución (endocrinopatías, disfunción cardíaca y hepática). El aumento de hierro sérico no unido a la transferrina (hierro labil que deben tratar de evitarse mediante quelación (desferroxamina, deferiprona y deferasirox). La esplenectomía se realiza cuando existe hipersplenismo. El aporte de ácido fólico previene la anemia

megaloblastica. El trasplante de médula ósea de hermano HLA compatible en niños menores de 15 años sin hemosiderosis es curativo, en espera de que se generalice la terapia génica. En la *b talasemia intermedia*, la anemia es menos intensa. Los niños con *b talasemia menor* son a menudo diagnosticados de ferropenia por la microcitosis e hipocromía detectada en los análisis, que es la única manifestación. Tras el tratamiento con hierro persisten las alteraciones y son diagnósticas las determinaciones de Hb A2 y HbF que se encuentran elevadas. Las formas silentes de *b talasemia* son identificadas en los estudios genéticos familiares

Anemias hemolíticas adquiridas inmunitarias

En ellas, se produce una lesión de la membrana por anticuerpos de naturaleza IgG (que preferentemente actúa a $\geq 37^\circ\text{C}$ de temperatura) o IgM (más activos a temperaturas frías) con o sin la activación del complemento.

El diagnóstico se establece por una de Coombs) positiva, que detecta el revestimiento de inmunoglobulinas o componentes del complemento en la superficie del hematíe. La más importante en Pediatría es la enfermedad hemolítica neonatal por mecanismo isoimmune, por paso transplacentario de anticuerpos maternos activos frente a los eritrocitos del feto.

En las anemias hemolíticas autoinmunes (AHA), el niño produce autoanticuerpos anti-eritrocitarios y los hematíes son lisados en el SMF o por el complemento y se clasifican en función de la amplitud térmica del anticuerpo y de la existencia o no de enfermedad asociada. En la AHA por anticuerpos calientes, los anticuerpos, habitualmente IgG, reaccionan contra antígenos comunes de la membrana del hematíe, como las proteínas Rh. La mayoría son idiopáticas, sin causa subyacente y, más raramente, secundarias a enfermedades autoinmunes, síndromes linfoproliferativos o tumores.

Clinicamente, se presenta precedido de una infección generalmente viral, como un síndrome hemolítico agudo (palidez, ictericia, fiebre y esplenomegalia). En la analítica, se aprecia anemia intensa, esferocitosis y reticulocitosis. El recuento de plaquetas habitualmente es normal, salvo que asocie púrpura trombopénica inmunitaria (síndrome de Evans). La mayoría

de las formas idiopáticas responden bien a la corticoterapia (1-2 mg/kg hasta la normalización de la tasa de hemoglobina con descenso posterior lento), siendo el pronóstico favorable, aunque el test de Coombs directo puede permanecer positivo. La transfusión debe reservarse para casos graves con afectación

hemodinámica. Las recaídas frecuentes y crónicas se asocian a evolución hacia formas secundarias, donde el pronóstico depende de la enfermedad primaria. En las anemias hemolíticas autoinmunes por anticuerpos fríos (aglutininas frías), los anticuerpos de tipo IgM reaccionan contra el sistema antigénico eritrocitario I/i. Hay formas primarias, excepcionales en la infancia, y secundarias a infecciones por *Mycoplasma* y Epstein-Barr,

Amplitud térmica del anticuerpo	Características	Existencia o no de enfermedad asociada
AHA por anticuerpo caliente	Anticuerpo IgG que se une al hematíe a 37°C y origina hemólisis extravascular	Formas primarias. En la infancia, precedidas de proceso febril vírico. En ocasiones, evolucionan, después de un tiempo variable, a formas secundarias Formas secundarias: - Síndrome de Evans - Enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso) - Inmunodeficiencias (síndrome linfoproliferativo autoinmune) - Neoplasias: leucemia, linfoma o tumor sólido
Enfermedad por crioaglutininas	Un anticuerpo policlonal IgM aglutina los hematíes a temperaturas bajas y fija el complemento originando obstrucción de la microvascularización (acrocianosis) y en la circulación general, hemólisis intravascular o extravascular de predominio hepático	Forma primaria, excepcional en la infancia Forma secundaria, a infección específica: <i>mycoplasma</i> o virus de Epstein-Barr
Hemoglobinuria paroxística a frígore	Anticuerpo IgG (hemolisina bifásica) que se une al hematíe a temperaturas bajas y fija el complemento a 37°C , originando severa hemólisis intravascular	Forma primaria transitoria, de inicio agudo, precedida de proceso febril inespecífico y típica del lactante

fundamentalmente. Se manifiesta por un síndrome hemolítico agudo menos sensible a los corticoides, pero generalmente autolimitado y prevenible, evitando la exposición al frío. En la hemoglobinuria paroxística a *frígori*, la hemolisina de Donal- Landsteiner (IgG que reacciona a bajas temperaturas contra el antígeno P) fija grandes cantidades de complemento y los eritrocitos se hemolizan cuando la temperatura aumenta.

El mecanismo de hemólisis de las anemias hemolíticas inmunes desencadenadas por medicamentos puede ser por mecanismo de hapteno, formación de neoantígeno o un verdadero mecanismo autoinmune.

Anemias hemolíticas adquiridas no inmunitarias

Dentro de las anemias hemolíticas de causa mecánica en niños, destacan: la microangiopática del síndrome hemolítico-urémico, la coagulación intravascular diseminada, los portadores de válvulas cardíacas mecánicas y los hemangiomas gigantes. Se caracterizan por el hallazgo de esquistocitos (hematíes fragmentados) en las extensiones de sangre. Infecciones como la malaria, quemaduras graves y agentes tóxicos, como el arsénico o agentes oxidantes, pueden producir cuadros hemolíticos

Bibliografía

Anemias hemolíticas en la infancia H. González García, R. Garrote Molpeceres, E. Urbaneja Rodríguez Unidad de Hemato-Oncología Infantil. Hospital Clínico Universitario de Valladolid