



# Medicina humana

*Pediatría*

*“Anemias hemolíticas”*

*6to semestre (cuarto parcial)*

***Doctor Saúl Peraza Marín***

***Alumna Citlali Guadalupe Pérez Morales***

---

# Anemias hemolíticas

## Introducción

Las anemias hemolíticas adquiridas son consecuencia de agresiones sobre los eritrocitos circulantes normales que provocan su destrucción prematura (hemólisis).

La supervivencia normal de los eritrocitos es de 110-120 días (semivida, 55-60 días) y alrededor del 0,85% de ellos (los más viejos) son eliminados y sustituidos cada día.

Las anemias hemolíticas se caracterizan por un acortamiento de la duración de la vida normal de los hematíes a consecuencia de un aumento de su destrucción periférica. Se traducen en una anemia **normocroma normocítica** o **macrocítica** regenerativa en función del volumen corpuscular medio (VCM) para la edad. Las anemias hemolíticas pueden ser secundarias:

- a una anomalía intrínseca de los constituyentes del glóbulo rojo, de ahí el término de anemia corpuscular por anomalía de la membrana eritrocítica, de la hemoglobina (Hb) o de las enzimas eritrocíticas;
- a una anomalía extrínseca a los constituyentes del glóbulo rojo, de ahí el término de anemia extracorpúscular (origen inmunológico, principalmente isoinmunización materna en período neonatal, infecciones neonatales, origen mecánico).



## Etiología

Los agentes potencialmente lesivos para el eritrocito son múltiples e incluyen sustancias **biológicas, infecciosas, tóxicos orgánicos, compuestos químicos inorgánicos, metales pesados, traumatismo mecánico** y **agentes físicos** como el calor.

## Etiologías de las anemias hemolíticas neonatales

### Anemias regenerativas de origen extracorpuscular

De origen inmunológico:

- Incompatibilidad ABO
- Isoinmunización Rh D
- Otra isoinmunización dentro del grupo Rhesus (anti-Kell, etc.);

De origen mecánico: hemangioma, síndrome de KasabachMerritt, síndromes hemolíticos y urémicos congénitos.

## Etiopatogenia

Etiología		Sitio de hemolisis
<b>Hereditarias</b> -Hemoglobinopatías -Deficiencias -Enzimáticas -Alteraciones membrana eritrocito	Clasificación de las anemias hemolíticas	Intravascular
<b>Adquirida</b> -Inmune <ul style="list-style-type: none"><li>• Autoinmune</li><li>• Aloinmune</li><li>• Drogas</li><li>• Neoplasias</li></ul> -Microangiopática -Infecciosa-Tóxicos -Hipererplenismo		Extravascular
		Intra-Extravascular

Las AH se pueden clasificar en función del mecanismo de hemólisis, localización (intravascular-extravascular), fisiopatología (inmune/no inmune) o dependiendo de su velocidad de instauración (agudas/crónicas).

### Clasificación según mecanismo de hemólisis

- **AH corpusculares:** son debidas a alteraciones genéticas, congénitas o adquiridas que producen un defecto en la estructura del hematíe, que se rompe con mayor facilidad.
- **AH extracorpúsculares:** la lisis del hematíe se produce por causas extrínsecas al mismo.

### Clasificación según localización de la hemólisis

- **Intravasculares:** la destrucción del hematíe tiene lugar en el interior de la circulación sanguínea.
- **Extravasculares:** los hematíes son destruidos fuera de los vasos sanguíneos, principalmente en el bazo mediante el sistema mononuclear fagocítico (SMF).

### Clasificación según la rapidez de instauración de la hemólisis

- **AH agudas:** instauración rápida.
- **AH crónicas:** instauración lenta y mantenida

### Hemolisis 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

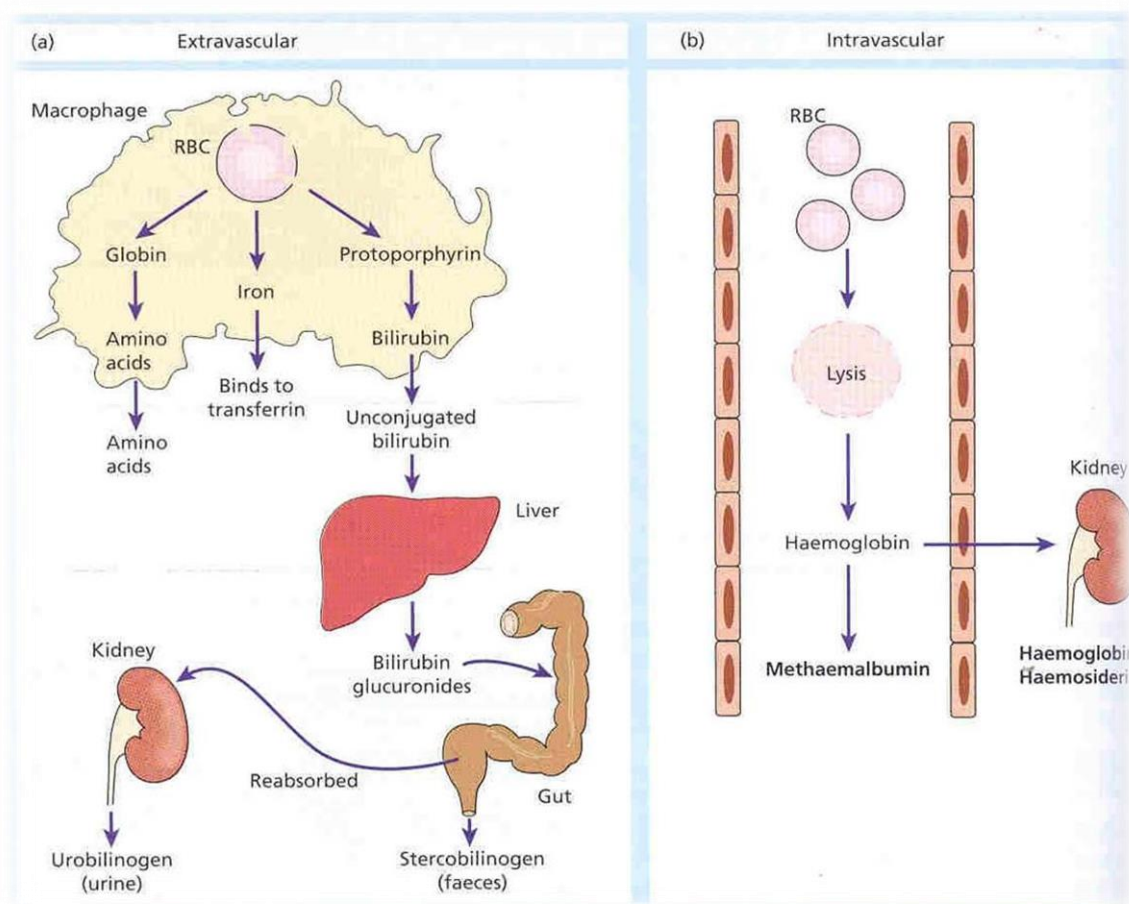
- Deformidades craneofaciales y de huesos largos por expansión del espacio medular óseo
- Hemocromatosis por aumento de absorción del hierro sumado al de las transfusiones
- Anemia megaloblástica por aumento del consumo de folatos
- Hiperesplenismo con pancitopenia e infecciones graves por gérmenes encapsulados.

## Laboratorio

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.



## Hemolisis 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 glomérulos, 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 hemólisis intravascular intensa.

## Manifestaciones clínicas

Se caracteriza por:

- Palidez,
- Subictericia
- Taquicardia
- Debilidad
- Hipotensión
- Orina muy oscura.

## Laboratorio

- Incremento de reticulocitos, pero pueden ser normales o bajos al comienzo del cuadro.
- La bilirrubina está aumentada a expensas de la fracción indirecta y raramente sobrepasa los 5 mg/dl a no ser que coexista disfunción hepática.
- la LDH está generalmente elevada y la haptoglobina descendida o ausente en los casos de hemólisis intravascular.
- El hierro en orina está invariablemente elevado (> 0,2 mg/día) aun cuando no se observen hemoglobinemia o hemoglobinuria macroscópicas.

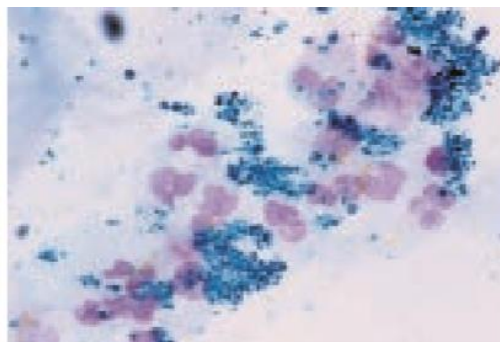


Fig. 1. Hemólisis intravascular crónica. Tinción de azul de Prusia en orina: acumulación de material positivo para el hierro.

## Anemias hemolíticas neonatales de origen corpuscular

El conjunto de las anemias corpusculares puede ser diagnosticado en un estudio con objetivo etiológico efectuado posteriormente (a los 6 meses de vida o incluso más tarde) o en los padres, de tal forma que no se extraiga sangre del recién nacido ya anémico para un estudio etiológico exhaustivo.

## Enfermedades de la membrana eritrocítica

### Esferocitosis hereditaria

Las manifestaciones típicas de la SH en el período neonatal son una hemólisis con palidez e ictericia. La ictericia suele presentarse de entrada y puede requerir una exanguinotransfusión para evitar el riesgo de ictericia nuclear, aunque casi siempre es suficiente la fototerapia. La asociación de una SH con una enfermedad de Gilbert (defecto de glucuronoconjugación) agrava la hiperbilirrubinemia no conjugada. Los casos de hídrops fetal son raros y a menudo están relacionados con déficit de banda. La esplenomegalia es raramente palpable en el recién nacido.

Características de las distintas formas de esferocitosis hereditaria.

	Forma menor	Forma moderada	Forma moderadamente grave	Forma grave
Hb (g/l)	Normal	>80	60-80	<60
Reticulocitos (%)	<6	6-10	>10	>10
Bilirrubina (µmol/l)	17,1-34,2	>34,2	>34,2-51,3	>51,3
Frotis sanguíneo	Algunos esferocitos	Esferocitos	Esferocitos	Microesferocitos y poiquilocitosis
Fragilidad osmótica (sangre fresca)	Normal o moderadamente aumentada	Aumentada	Aumentada	Aumentada
Fragilidad osmótica (incubación a 37 °C)	Aumentada	Aumentada	Aumentada	Aumentada
Esplenectomía	Raramente	Si capacidad física disminuida y algunos casos	Necesaria >5 años	Necesaria >2-3 años
Transfusiones	0-1	0-2	>2	Regular
SDS-PAGE (defecto proteico)	Normal	Sp, Ank+Sp, banda 3, protefna 4.2	Sp, Ank+Sp, banda 3	Sp, Ank+Sp, banda 3
Transmisión	AD	AD, de novo	AD, de novo	AR

## **Eliptocitosis hereditaria (EH) y piropoiquilocitosis (HPP)**

La eliptocitosis es una enfermedad de la membrana eritrocítica con una incidencia de tres a cinco individuos por 10.000, de transmisión autosómica dominante y caracterizada por la presencia de GR deformados en «bastón» o elípticos. Clínicamente, el fenotipo es muy variable, de la forma asintomática a la anemia hemolítica grave.

La EH generalmente es asintomática hasta los 4-6 meses de vida, pero se ha descrito ictericia neonatal, anemia con hemólisis e incluso hídrops fetal. La HPP es la forma agravada de la EH. Es responsable de anemia hemolítica grave en el período neonatal; no obstante, esa gravedad puede atenuarse con la edad y convertirse en una forma clásica de EH.

El estudio hematológico y bioquímico inicial detecta una anemia hemolítica con eliptocitos en número variable en los frotis sanguíneos y, en la HPP, una fragmentación importante de los hematíes responsable de una notable disminución del VCM.

## **Estomatocitosis hereditaria**

La estomatocitosis (GR en forma de boca en los frotis) es otra enfermedad de la membrana eritrocítica ligada a una permeabilidad excesiva de los GR a los cationes que causa anomalías de las concentraciones iónicas intraeritrocíticas en Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup>

Se han descrito dos formas en función de la existencia o no de:

- Una pérdida iónica (forma deshidratada o xerocitosis)
- Un aporte iónico intraeritrocítico (forma hiperhidratada o hidrocitosis).

## **Síndromes $\alpha$ -talasémicos**

Diferentes formas de síndromes  $\alpha$ -talasémicos

Existen cuatro genes  $\alpha$  de la globina repartidos en tándem sobre cada uno de los cromosomas 16 en 16p13.3. El gen situado en la región 5'  $\alpha 2$  está dos veces más transcrito que el gen situado en 3'  $\alpha 1$ , lo que modifica también el fenotipo según la localización de la mutación. La mayoría de las mutaciones detectadas son deleciones, pero se han descrito también mutaciones puntuales.

## **Déficit enzimáticos: enzimopatías**

### **Déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa**

Son esenciales diferentes vías enzimáticas para mantener la hemoglobina funcional en los GR, y en particular para protegerla de su oxidación en metahemoglobina. La energía generada en el GR se almacena en forma de glutatión, de nicotinamida adenina dinucleótido hidrogenado (NADH), nicotinamida adenina dinucleótido



fosfato hidrogenado (NADPH) y adenosina trifosfato (ATP). La vía de las pentosas genera la NADPH a partir de la glucosa-6-fosfato y la G6PD (Fig. 6). La NADPH es esencial para mantener una cantidad suficiente de glutatión reducido con el fin de evitar cualquier oxidación de la hemoglobina. El déficit de G6PD es el más común de los déficit enzimáticos.

## Déficit de piruvato cinasa

El déficit de piruvato cinasa es el segundo déficit enzimático más importante. Es de transmisión autosómica recesiva y es frecuente en el norte de Europa.

Los heterocigotos son clásicamente asintomáticos y los homocigotos o heterocigotos compuestos desarrollan una anemia hemolítica de gravedad variable.

## Otros déficit enzimáticos

Los demás déficit enzimáticos son raros. El más frecuente en el período neonatal, tras los déficit de G6PD y PK, es el déficit de triosa fosfato isomerasa (TPI), de transmisión autosómica recesiva.

## Bibliografías

- Kliegman-Behrman-Jenson-Stanton. (2008). Nelson Tratado de Pediatría. España: Elsevier.
- E. Rodríguez Álvarez. (Noviembre 2008). Anemias hemolíticas adquiridas. Elsevier-Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado, Vol. 10, Pp. 1334-1343.
- L. Da Costa. (2011). Anemias hemolíticas del recién nacido. Elsevier-EMC - Pediatría, Vol. 46, Pp. 1-13.
- V.Cabañas Perianes. (Octubre 2016). Protocolo diagnóstico de las anemias hemolíticas. Elsevier-Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado, Vol. 12, Pp. 1175-1179.
- R.Garrido. (2001). Anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia. ¿Púrpura trombótica trombocitopénica? Elsevier-Anales de Pediatría, Vol. 54, Pp. 313-317.
- Guía de práctica clínica, Diagnóstico y tratamiento de la anemia hemolítica autoinmune, México: Secretaria de salud; 2010.