

UNIVERSIDAD DEL SURESTE

UNIDAD A EVALUAR:

UNIDAD 2.

MATERIA:

FISIOPATOLOGÍA.

TEMA DEL TRABAJO:

RESUMEN DE ANEMIAS.

NOMBRE DEL DOCENTE:

DR. EDUARDO ZEBADUA GUILLEN.

NOMBRE DE LA ALUMNA:

JALIXA RUIZ DE LA CRUZ.

ANEMIA FERROPENICA.

Anemia ferropénica (AF) es el tipo de anemia más frecuente en la población general, especialmente en el sexo femenino. Se caracteriza analíticamente por la disminución o ausencia de los depósitos de hierro, baja concentración de hierro sérico, hemoglobina y/o hematocrito, y baja saturación de Transferrina.

Etiología.

La anemia ferropénica puede deberse a:

- ✚ Aumento de la utilización: gestación, lactancia, crecimiento corporal rápido en la infancia y la adolescencia.
- ✚ Pérdidas fisiológicas; menstruación.
- ✚ Perdidas patológicas;

Hemorragia digestiva, El sangrado digestivo crónico es la causa más frecuente en este grupo, hemorragias gástricas por medicamentos (AAS, AINES, corticoides asociados a AINES) hernia hiatal, diverticulosis, hemorroides. En pacientes mayores de 60 años debe considerarse la posibilidad de neoplasia, sobre todo de colon y la angiodisplasia intestinal.

Genito-urinarias.

Aparato respiratorio.

Hemolisis intravascular.

- ✚ Alteraciones en la absorción; dietas insuficientes, absorción defectuosa.

Genes y mutaciones implicadas.

Es un trastorno autosómico recesivo debido a mutaciones en el gen *TMPRSS6*. Este gen codifica para la proteína matriptase-2, una serina proteasa con una función importante en la absorción intestinal de hierro. Las mutaciones en el gen *TMPRSS6* producen una reducción de la actividad de la matriptase-2 en los hepatocitos y una mayor cantidad de la hormona hepcidina que inhibe la absorción intestinal de hierro, lo que desemboca en una anemia microcítica hipocrómica de grado moderado

desde el nacimiento. Esta anemia es refractaria (no hay respuesta) al tratamiento con hierro oral y responde parcialmente a un tratamiento con hierro intravenoso que se debe administrar especialmente durante la etapa de crecimiento. La prevalencia estimada de esta enfermedad es <1 por 1 000 000.

La hepcidina es una proteína plasmática de 20-25 aminoácidos, considerada actualmente una hormona del hierro, proveniente de un precursor de mayor tamaño, que reduce la absorción intestinal de hierro al tiempo que impide su liberación excesiva de los macrófagos. El gen que codifica la hepcidina (HAMP), se expresa y secreta en el hepatocito, aunque hay evidencia de que también se expresa en corazón, riñón, tejido adiposo, páncreas, células hematopoyéticas, monocitos y macrófagos. Sin embargo, la relevancia biológica de la hepcidina extrahepática aún es objeto de intensa investigación. Mutaciones en el gen HAMP en humanos generan enfermedad por sobrecarga severa de hierro. Una completa deficiencia de hepcidina causa hemocromatosis juvenil, teniendo lugar una excesiva absorción de hierro dietético a pesar de las reservas excesivas del metal. Por el contrario, una expresión incrementada induce una anemia por deficiencia en la absorción de hierro a pesar de una dieta normal o rica en hierro. El mecanismo de acción de la hepcidina en la absorción se ejerce mediante la unión al transportador ferroportina, causando su internalización y degradación lisosomal, lo que impide el transporte basolateral del hierro.

Factores de riesgo.

- Una dieta que carece de ciertas vitaminas y minerales. Una dieta consistentemente baja en hierro, vitamina B-12 y folato incrementa tu riesgo de anemia.
- Trastornos intestinales. Tener un trastorno intestinal que afecta la absorción de nutrientes en el intestino delgado, como la enfermedad de Crohn y la enfermedad celíaca, te pone en riesgo de anemia.
- Menstruación. En general, las mujeres que no han tenido menopausia tienen un mayor riesgo de anemia por deficiencia de hierro que los hombres y las

mujeres posmenopáusicas. La menstruación causa la pérdida de glóbulos rojos.

- Embarazo. Si estás embarazada y no estás tomando un multivitamínico con ácido fólico y hierro, tienes un mayor riesgo de anemia.
- Afecciones crónicas. Si tienes cáncer, insuficiencia renal, diabetes u otra afección crónica, podrías estar en riesgo de anemia por enfermedad crónica. Estas condiciones pueden llevar a una escasez de glóbulos rojos. La pérdida lenta y crónica de sangre por una úlcera u otra fuente dentro del cuerpo puede agotar la reserva de hierro del cuerpo, y llevar a que se presente anemia por deficiencia de hierro.
- Antecedentes familiares. Si tu familia tiene antecedentes de anemia hereditaria, como anemia de células falciformes, también podrías tener un mayor riesgo de esta afección.
- Otros factores. Un historial de ciertas infecciones, enfermedades de la sangre y trastornos autoinmunitarios aumenta tu riesgo de anemia. El alcoholismo, la exposición a sustancias químicas tóxicas y el uso de algunos medicamentos pueden afectar la producción de glóbulos rojos y provocar anemia.
- La edad. Las personas mayores de 65 años tienen un mayor riesgo de anemia.

Fisiopatología.

El hierro de las células de la mucosa intestinal es transferido a la Transferrina, una proteína de transporte de hierro sintetizada en el hígado; la Transferrina puede transportar hierro de las células (intestinales, macrófagos) a los receptores específicos de los heritroblasto, las células placentarias y las células hepáticas. Para la síntesis de hemo, la Transferrina transporta hierro a las mitocondrias de los heritroblasto, que lo introducen en la protoporfirina IX para que ésta se convierta en hemo. La Transferrina (semivida plasmática, 8 días) es extruida para ser reutilizada. La síntesis de Transferrina aumenta con la deficiencia de hierro, pero disminuye con cualquier tipo de enfermedad crónica. La deficiencia de hierro evoluciona en

estadios. En el primer estadio, el requerimiento de hierro supera la ingesta, lo que causa depleción progresiva de los depósitos de hierro de la médula ósea. A medida que disminuyen los depósitos, aumenta en compensación la absorción de hierro de la dieta. Durante estadios más tardíos, la deficiencia altera la síntesis de eritrocitos, y la consecuencia final es la anemia.

La deficiencia de hierro intensa y prolongada también puede causar disfunción de las enzimas celulares que contienen hierro.

Cuadro clínico.

Estos síntomas son cansancio, pérdida de resistencia, disnea, debilidad, mareos y palidez. Otro síntoma común es el síndrome de las piernas inquietas, que es un impulso desagradable a mover las piernas durante períodos de inactividad. Además de las manifestaciones habituales de la anemia, la deficiencia de hierro pronunciada provoca algunos síntomas infrecuentes. Los pacientes pueden presentar pica, un ansia anormal de comer o lamer sustancias no nutritivas y poco usuales (p. ej., hielo, tierra, pintura). Otros síntomas de deficiencia grave incluyen glositis, queilosis y uñas cóncavas (coiloniquia).

Diagnóstico.

La anemia se diagnostica mediante un análisis de sangre, con un hemograma en el que se mide la cantidad de hemoglobina y el recuento y clasificación de todas las células sanguíneas. Se diagnostica anemia cuando la hemoglobina se encuentra por debajo de 12 g/dl en la mujer y 13 g/dl en el varón.

Para confirmar el diagnóstico es preciso realizar un análisis del hierro en el organismo:

- Nivel de hierro sérico.
- Ferritina sérica.
- Transferrina.
- Capacidad de fijación del hierro en la sangre.
- Examen de sangre oculta en heces.

Tratamiento.

El tratamiento normalmente incluye suplementos de hierro y aumentar el hierro en la dieta. La mayoría de las personas se recupera bien con suplementos de hierro y tratamiento de la causa de la anemia cuando sea posible. Las personas con anemia ferropénica deben comer alimentos ricos en hierro como lentejas, arvejas y frijoles, pescado, carne, vegetales de hoja verde, arroz integral, huevos y frutas desecadas como albaricoques (damascos) y pasas de uva, siempre que no haya problemas para consumir hierro. Las personas con bajo almacenamiento de hierro en el cuerpo pueden reemplazar el hierro con suplementos o, de necesitar grandes cantidades, en forma inyectable.

El pronóstico es bueno si la anemia ferropénica no es una complicación de una condición médica seria. En estos casos, la recuperación depende del tratamiento del problema de fondo. La mayoría de las personas pueden tratar o manejar su anemia con suplementos de hierro.

ANEMIA MEGALOBLASTICA.

La anemia megaloblástica o anemia por deficiencia de vitaminas es una afección que consiste en la falta de glóbulos rojos sanos. Este hecho se origina cuando las cantidades de algunas vitaminas en el cuerpo están por debajo del nivel normal. Estas vitaminas son la C, la B-12 y el folato.

Etiología.

Es multifactorial; cualquier falla que se produzca, desde el aporte exógeno de los alimentos, su absorción, metabolización a su utilización a nivel celular, será un potencial para que haya una deficiencia. Las causas más importantes se pueden agrupar en cuatro grandes grupos:

- ❖ Ingesta inadecuada
- ❖ Defectos de su absorción
- ❖ Incremento de los requerimientos

❖ Uso de fármacos

Genes y mutaciones implicadas.

Se han identificado al menos 30 mutaciones en el gen AMN en las personas con síndrome Imlerslund-Grasbeck. Las mutaciones en el gen AMN impiden que la proteína cubilina se adhiera a las células en el intestino delgado y los riñones. Sin esta función la vitamina B12 no se absorbe en el organismo lo que perjudica el correcto desarrollo de los eritrocitos dando lugar a la anemia megaloblastica las bajas concentraciones de vitamina B12 también pueden afectar el sistema nerviosos central provocando problemas neurológicos además sin la función de cubilina en los riñones las proteínas no se absorben y en cambio se liberan en la orina dando lugar a proteinuria.

Factores de riesgo.

La anemia megaloblástica generalmente es causada por deficiencia de ácido fólico o de vitamina B12 oras causas serian;

- Alcoholismo
- Ciertos trastornos hereditarios
- Medicamentos que afectan el ADN como los fármacos para quimioterapia
- Leucemia
- Síndrome mielodisplásico
- Mielofibrosis

Los factores de riesgo están relacionados con las causas.

Fisiopatología.

La vitamina B12 interviene como cofactor en diferentes reacciones enzimáticas, mediante dos formas metabólicamente activas

1. Metil-cobalamina, cofactor esencial en la síntesis de metionina, a partir de la metilación de homocisteína, acoplada a la transformación de metiltetrahidrofolato a tetrahidrofolato (THF).
2. Adenosil-cobalamina, que interviene en la isomerización de la metilmalonil-coA para obtener succinil-coA (que posteriormente se incorpora al ciclo de Krebs) en la oxidación de los ácidos grasos. Así, en caso de deficiencia de cobalamina se producen tres trastornos básicos:
 1. Disminución del THF intracelular, que explica la alteración de la síntesis de ADN y la megaloblastosis (“trampa del metilo”).
 2. Acumulación de metilmalonil-coA y de su precursor el propionil-coA, por lo que se elimina ácido metilmalónico por la orina y se sintetizan ácidos grasos no fisiológicos, que se incorporan a los lípidos neurales y contribuyen a las complicaciones neurológicas.
 3. Trastorno en la metilación de homocisteína a metionina, lo que provoca la deficiencia de 5-adenosil-metionina (metabolito responsable de la conservación de mielina), dando lugar a desmielinización, parcialmente responsable de la clínica neurológica.

Cuadro clínico.

La anemia megaloblástica evoluciona de manera insidiosa y puede no causar síntomas hasta que la anemia es grave. Las manifestaciones gastrointestinales son comunes, incluyendo diarrea, glositis y anorexia. Las manifestaciones neurológicas, incluida la neuropatía periférica y la inestabilidad de la marcha, son exclusivas de la deficiencia de B12 y pueden ser permanentes si se prolongan. Las parestesias pueden ser la manifestación de presentación de la deficiencia de B12, incluso antes (o en ausencia) de anemia.

Diagnostico.

Por lo general, el diagnóstico se basa en el frotis periférico. Cuando está completamente desarrollada, la anemia es microcítica, con VCM > 100 fL/célula en ausencia de deficiencia de hierro, rasgo talasémico o enfermedad renal. El frotis

muestra macroovalocitos, anisocitosis (variación del tamaño de los eritrocitos) y poiquilocitosis (variación en la forma de los eritrocitos).

El índice de distribución eritrocitaria está elevado. Los cuerpos de Howell-Jolly son comunes. Se observa reticulocitopenia. La hipersegmentación de los granulocitos aparece en estadios tempranos; la neutropenia es más tardía. En casos graves, suele haber trombocitopenia, y las plaquetas pueden tener tamaño y forma extraños. Aunque la deficiencia de hierro puede enmascarar la macrocitosis, los cuerpos de Howell-Jolly y la hipersegmentación de los granulocitos aún deben estar presentes. Deben determinarse los niveles séricos de B12 y folato. Un nivel de B12 < 200 pg/mL (< 147,6 pmol/L) o un nivel de folato < 2 ng/mL L (< 4,53 nmol/L) generalmente es diagnóstico de deficiencia. Los niveles de B12 entre 200 y 300 pg/mL (entre 147,6 y 221,3 pmol/L) no son diagnósticos.

Tratamiento.

En el tratamiento de la anemia megaloblástica por déficit de folatos, además de la corrección de la dieta, se recomienda el tratamiento con suplementos farmacológicos de ácido fólico por vía oral a dosis de 5 a 10 mg/día y de 15 mg/día ácido folínico hasta la normalización hematológica y la comprobación de niveles adecuados. El tratamiento conlleva la desaparición de la anemia y de los trastornos hematológicos asociados. El aumento del recuento de reticulocitos y la disminución del VCM se observan a los 4-5 días de iniciar el tratamiento. El aumento de la concentración de Hb, del recuento de hematíes y Hto aparece después de 7 días y la normalización de esos parámetros a los ~2 meses.

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE.

La anemia hemolítica inmunitaria ocurre cuando se forman anticuerpos contra los glóbulos rojos del propio cuerpo y los destruyen. Esto sucede debido a que el sistema inmunitario reconoce erróneamente a estos glóbulos como extraños.

Etiología.

La anemia hemolítica por anticuerpos calientes es la forma más común de anemia hemolítica autoinmunitaria; es más frecuente en mujeres. Los autoanticuerpos de la anemia hemolítica por anticuerpos calientes suelen reaccionar a temperaturas $\geq 37^{\circ}$ C. La anemia hemolítica autoinmune se puede clasificar como

- Primarias (idiopáticas)
- Secundario (que ocurre en asociación con un trastorno subyacente como lupus eritematoso sistémico, linfoma o leucemia linfocítica crónica o después del uso de ciertos fármacos)

Algunos fármacos estimulan la producción de autoanticuerpos contra antígenos Rh (tipo alfa-metildopa de la anemia hemolítica autoinmune). Otros fármacos estimulan la producción de autoanticuerpos contra el complejo antibiótico-membrana eritrocítica, como parte de un mecanismo transitorio de hapteno, el hapteno puede ser o inestable.

Factores de riesgo.

El defecto puede estar dentro del mismo glóbulo rojo sanguíneo (factor intrínseco) o fuera de éste (factores extrínsecos).

Los factores intrínsecos están a menudo presentes en el nacimiento (hereditarios) y abarcan:

- Anomalías en las proteínas que forman los glóbulos rojos normales
- Diferencias en la proteína dentro de un glóbulo rojo que lleva oxígeno (hemoglobina)

Los factores extrínsecos abarcan:

- Respuestas anormales del sistema inmunitario
- Coágulos de sangre en los vasos sanguíneos pequeños
- Ciertas infecciones
- Efectos secundarios a causa de medicamentos

Fisiopatología.

Los eritrocitos envejecidos pierden la membrana y son eliminados de la circulación, en gran medida por las células fagocíticas del bazo, el hígado, la médula ósea y el sistema reticuloendotelial. El sistema de la hemooxigenasa degrada la hemoglobina. El hierro se conserva y se reutiliza, el grupo hemo se degrada a bilirrubina, que es conjugada en el hígado a glucurónido de bilirrubina y excretada por la bilis. A mayor parte de la hemólisis patológica es extravascular y se produce cuando el bazo y el hígado eliminan de la circulación eritrocitos dañados o anormales mediante un proceso similar al observado en caso de eritrocitos envejecidos. Por lo general, el bazo contribuye a la hemólisis destruyendo eritrocitos con anomalías leves o revestidos de anticuerpos calientes. Un bazo agrandado puede secuestrar, incluso, eritrocitos normales. Los eritrocitos con anomalías graves o revestidos por crioanticuerpos o complemento (C3) son destruidos dentro de la circulación y en el hígado, que (debido a su gran irrigación sanguínea) puede eliminar de manera eficiente células dañadas. En la hemólisis extravascular, el frotis periférico mostrará microesferocitos o con aglutininas frías, los eritrocitos se aglutinarán si la sangre no se calienta en el momento de la recolección. La hemólisis intravascular provoca hemoglobinemia cuando la hemoglobina liberada en el plasma supera la capacidad de unión a hemoglobina de la proteína plasmática transportadora haptoglobina, una proteína cuya concentración plasmática normal es de alrededor de 100 mg/dL (1,0 g/L), que reduce la fracción plasmática libre de la haptoglobina. Con la hemoglobinemia, los dímeros libres de hemoglobina son filtrados a la orina y reabsorbidos por las células tubulares renales; se observa hemoglobinuria cuando se supera la capacidad de reabsorción. El hierro es liberado de la hemoglobina catabolizada y queda incluido en la hemosiderina dentro de las células tubulares; parte del hierro se asimila para su reutilización, y una parte alcanza la orina cuando se descaman las células tubulares.

Cuadro clínico.

Algunas personas con anemia hemolítica autoinmunitaria pueden no presentar síntomas, en especial si la destrucción de glóbulos rojos es leve y se desarrolla

gradualmente. Otras presentan síntomas similares a los de otros tipos de anemia (como fatiga, debilidad y palidez), sobre todo cuando la destrucción es más rápida o grave. Los síntomas de destrucción grave o rápida de los glóbulos rojos pueden incluir ictericia (coloración amarilla de la piel y del blanco de los ojos), fiebre, dolor torácico, desmayos, síntomas de insuficiencia cardíaca) e incluso la muerte. Cuando la destrucción de los glóbulos rojos persiste durante unos meses o más tiempo, el bazo se agranda y produce la sensación de estar lleno o ahíto y, en algunos casos, malestar.

En las personas con anemia hemolítica por anticuerpos fríos, las manos y los pies pueden estar fríos o ser azulados. Cuando la causa de la anemia hemolítica autoinmunitaria es otra enfermedad, los síntomas del trastorno subyacente, tales como la inflamación y la sensibilidad dolorosa de los ganglios linfáticos y la fiebre, pueden predominar, las personas con hemoglobinuria paroxística al frío pueden tener un fuerte dolor en la espalda y las piernas, dolor de cabeza, vómitos y diarrea. La orina puede ser de color marrón oscuro.

Diagnostico.

Debe sospecharse anemia hemolítica autoinmune en cualquier paciente con anemia hemolítica (como lo sugiere la presencia de anemia y reticulocitosis). El frotis periférico suele mostrar microesferocitos y un alto recuento de reticulocitos con pocos o ningún esquistocito, lo que indica hemólisis extravascular. Las pruebas de laboratorio indican típicamente hemólisis (p. ej., aumento de la LDH y la bilirrubina indirecta). Puede haber un volumen corpuscular medio alto (VCM) debido a la reticulocitosis extrema. La anemia hemolítica es rara en el contexto de un recuento bajo de reticulocitos, pero puede ocurrir y sugiere enfermedad grave. La anemia hemolítica autoinmunitaria se diagnostica por la detección de autoanticuerpos mediante la prueba de antiglobulina directa (de Coombs directa). Se agrega suero con antiglobulinas a los eritrocitos lavados del paciente; la aglutinación indica la presencia de inmunoglobulina o complemento (C) unido a los eritrocitos. En la anemia hemolítica por anticuerpos cálidos, la IgG casi siempre está presente y también puede hallarse C3 (C3b y C3d). En la enfermedad de

anticuerpos fríos, C3 está presente mientras que la IgG generalmente está ausente. La prueba tiene una sensibilidad $\geq 98\%$ para la anemia hemolítica autoinmune; puede haber resultados falsos negativos si la densidad de anticuerpos es muy baja o si los autoanticuerpos son IgA o IgM.

Tratamiento.

El tratamiento depende de un diagnóstico correcto. En los casos de AIHA inducida por medicamentos debe determinarse si interrumpir la toma del fármaco inducirá la remisión. Para la AIHA por anticuerpo caliente, se utilizan corticosteroides, seguidos de una esplenectomía si es necesario. Algunas terapias dirigidas, como el rituximab (anticuerpo monoclonal anti-CD20), han mostrado resultados prometedores. También se pueden aplicar otros tratamientos con inmunosupresores. Para la AIHA por anticuerpo frío puede ser suficiente con mantener al paciente caliente, y deben evitarse los corticosteroides y la esplenectomía ya que se ha demostrado que no son efectivos. Se ha demostrado que el Rituximab es una opción segura y efectiva para aquellos pacientes con la enfermedad sintomática crónica por crioaglutininas. En los casos en los que haya una respuesta inadecuada a la terapia o en los que se dé una anemia muy grave, puede ser necesaria una transfusión. Sin embargo, la transfusión puede ser complicada debido a la presencia de autoanticuerpos que pueden destruir los glóbulos rojos del donante.

El pronóstico depende de la causa subyacente a la enfermedad y de que se realice un manejo adecuado y a tiempo de los síntomas, pero la enfermedad no suele ser mortal.

HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA.

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad rara en la que los glóbulos rojos se descomponen debido a un defecto en su membrana que da lugar a una anemia hemolítica crónica. La primera descripción de esta enfermedad data de 1882. La HPN requiere de dos factores para su desarrollo: una mutación somática del gen X GPI A en una o más células madre hematopoyéticas y un microambiente medular hipoplásico anormal.

Etiología y fisiopatología.

El trastorno básico responsable de la hemólisis intravascular característica es la excesiva sensibilidad de las células hematológicas al complemento. La hemólisis en HPN es mediada por complemento y es resultado directo de la lisis de células que presentan deficiencia de proteínas reguladoras de este. La enfermedad empieza con la expansión de células madre hematopoyéticas que tienen deficiencia severa o ausencia de GPI, un glicolípido que ancla más de 150 diferentes proteínas a la superficie celular. Esta deficiencia en virtualmente todos los casos es el resultado de una mutación somática en PIG-A, un gen ligado al X cuyo producto es requerido para el primer paso en la biosíntesis de GPI. Esto resulta en deficiencia de proteínas inhibitoras del complemento CD55 y CD59, permitiendo la hemólisis crónica mediada por complemento de los eritrocitos deficientes de GPI, como también plaquetas, monocitos y granulocitos. El trastorno básico de la HPN (responsable de la hemólisis intravascular característica) es la excesiva sensibilidad de las células hematológicas al complemento. Pero, ¿cuál es su base patogénica? Las células en la HPN carecen de sustancias “protectoras” capaces de inhibir la acción del complemento, por lo que incluso activaciones fisiológicas del mismo (tanto por vía clásica como por vía alternativa) producen la lisis de la membrana celular. Esas proteínas, encargadas de inactivar el complemento, se fijan a la membrana a través de una “molécula de anclaje”, llamada glucosilfosfatidilinositol (GPI), que se inserta sobre la superficie celular. En la HPN no se produce la síntesis de GPI, por lo que éste no se “ancla” en las células hematológicas, dando lugar a una membrana anormal. Todo ello es debido a una mutación adquirida en el gen encargado de codificar una enzima (parece ser una proteína de la familia de las glucosiltransferasas, pero aún no ha sido aislada), que es esencial en uno de los primeros pasos de la biosíntesis de la molécula GPI (3): es el gen glucosilfosfatidilinositol de la clase A (PIG-A=phosphatidylinositol glycan class A), localizado en el brazo corto del cromosoma X (Xp 22.1) en humanos. La estructura molecular del GPI consiste en una molécula de fosfatidilinositol (PI), que es la parte que se inserta en la bicapa lipídica de la superficie celular, y un núcleo glicano (que consiste en una molécula de N-glucosamina, 3 moléculas de manosa y 1 de

etanolamina). La manosa terminal es la que expone la amina, que reaccionará con el grupo carboxilo terminal de la proteína que se unirá a este receptor. El GPI es sintetizado en el retículo endoplásmico y productos de al menos 3 genes están involucrados. A través de estudios radiológicos del gen SPT 14 de las levaduras (que se considera que tiene un 45% de homología respecto al gen PIG-A humano), se ha comprobado que la N-acetilglucosamina no se incorpora al receptor. Esto parece indicar que el papel de la proteína PIG-A es transferir el azúcar al inositol. En un intento de explicar totalmente la anormalidad de la cual resulta este síndrome, se han descrito las mutaciones somáticas producidas en la HPN y han surgido varios modelos. El mecanismo de la hemólisis parece ser la activación incontrolada del complemento en la superficie de los glóbulos rojos anormales por la marcada reducción o ausencia de proteínas de membrana reguladoras que protegen a la célula contra la lisis mediada por complemento.⁹ Estas proteínas tienen estructuras fisicoquímicas, distribución y función diferentes, pero emplean un sistema común de anclaje a la membrana plasmática, el GPI,⁵ hecho que ofrece una clave relevante acerca de la naturaleza del defecto básico de la HPN.

Una posible forma de ver la fisiopatología de la HPN es que esta resulta precisamente de la coexistencia de 2 factores: el fallo de la médula ósea normal, con una mutación somática del gen PIG-A. Cuando ambos factores ocurren en el mismo individuo, el clon HPN puede proliferar y el cuadro clínico de la enfermedad se hace evidente. Esta es la llamada teoría de la patogénesis dual para el desarrollo de la HPN. Este clon anormal puede tener alguna ventaja proliferativa sobre el clon de células normales y hacerse dominante en la médula de estos pacientes.

Para explicar la teoría de la patogénesis dual se ha planteado la hipótesis de que el fallo de la médula ósea favorece el desarrollo del clon HPN, el cual se expande como resultado de una selección negativa contra el stem cell hematopoyético normal. En consecuencia, la mayoría de la hematopoyesis consistirá en células deficientes en proteínas ligadas al GPI. Otra hipótesis que ha sido planteada para explicar cómo el clon HPN se expande y desplaza a la hematopoyesis normal, es la teoría de la ventaja relativa del crecimiento o teoría de escape, la cual se basa en

el concepto de que la expansión del clon HPN depende de la existencia de uno o más factores ambientales adicionales externos, los cuales ejercen una presión selectiva a favor del clon HPN. Uno de estos factores podría ser una injuria a las células hematopoyéticas normales, lo cual salva a las células HPN anormales. Se supone que la injuria a la hematopoyesis ocurre a través del mecanismo del GPI. Esta ventaja relativa de crecimiento del clon HPN con la consecuente expansión de las células GPI negativas, ocurre cuando existe un fallo de la médula ósea; en ausencia de este, el clon no se expande y permanece difícil de detectar, por lo cual se plantea que el desarrollo de la HPN está condicionado al fallo de la médula ósea.

Factores de riesgo.

La alteración fisiopatológica de la hemoglobinuria paroxística nocturna consiste en un defecto adquirido en el gen GPI-A3 que tiene como resultado un déficit de grupos GPI (glucosilfosfatidilinositol). Los grupos GPI favorecen el anclaje de distintos inhibidores del complemento (globulina presente en el suero sanguíneo que interviene en las reacciones inmunológicas por sus propiedades neutralizadoras, solamente cuando un anticuerpo específico se fija sobre el antígeno) a la membrana celular. Se han encontrado alrededor de 15 proteínas deficitarias o ausentes en células sanguíneas. Un ejemplo de ello son los eritrocitos que pierden sus proteínas de defensa del complemento, lo que da lugar a la hemólisis intravascular. Un mecanismo similar provoca la activación de las plaquetas y la posterior trombosis. Otro ejemplo es la fosfatasa alcalina leucocitaria, que está disminuida o ausente en los neutrófilos.

Cuadro clínico.

El color oscuro de la orina es signo de la descomposición de los glóbulos rojos, que liberan hemoglobina en el torrente sanguíneo y finalmente en la orina. En la analítica puede estar disminuido el número de glóbulos rojos, de glóbulos blancos y de plaquetas debido a la hemólisis intravascular. La HPN tiene una progresión constante y la gravedad es diferente en cada paciente. Muchos pacientes tiene una historia previa de AA, ya que existe una relación recíproca entre AA y HPN. En general se da un retraso en el diagnóstico, ya que los pacientes presentan un cuadro

de astenia y palidez pero en pocos casos se manifiesta hemoglobinuria. Durante la evolución de la enfermedad puede presentarse pancitopenia (reducción del número de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas), con un 10% de incidencia a los dos años y un 15%, a los cuatro años. Los paroxismos intermitentes de hemólisis sólo se presenta en un 25% de los pacientes inicialmente, y la exacerbación nocturna puede no presentarse. Aunque los pacientes presentan trombocitopenia, la trombosis es más frecuente que el sangrado.

Los principales síntomas de la HPN son los siguientes:

- Dolor abdominal.
- Dolor de espalda.
- Dolor de cabeza.
- Orina de color oscuro.
- Dificultades respiratorias.
- Tendencia a sangrado y formación de hematomas.
- Formación de coágulos en la sangre.

Diagnostico.

El diagnóstico es clínico y de laboratorio. Los hallazgos de laboratorio más importantes son la pancitopenia y los signos de hemólisis: aumento de los reticulocitos (un tipo de glóbulo rojo), elevación de la lactato deshidrogenasa (LDH) y la bilirrubina y descenso de la haptoglobina, acompañados de ferropenia (niveles anormalmente bajas de hierro sérico) por la hemosideruria (niveles anormales de hierro en orina) crónica. La prueba de Ham (hemólisis eritrocitaria provocada en un medio ácido) resulta diagnóstica si es positiva. También pueden identificarse los defectos proteicos de la membrana.

Tratamiento.

El tratamiento de la HPN ha sido empírico durante mucho tiempo, destinado a tratar las consecuencias más que las causas. Por tratarse de un trastorno de la célula pluripotencial, es lógico pensar que la única terapia curativa sería el trasplante de la médula ósea. En el momento actual, continúan las investigaciones sobre métodos para poder “separar” las células GPI+ del resto y realizar trasplantes autólogos. Durante años, el pilar terapéutico de la HPN han sido los glucocorticoides (prednisona a dosis moderadas), que se sabe disminuyen la activación del complemento, con lo que se interrumpe la hemólisis. Para todos aquellos pacientes refractarios al tratamiento con glucocorticoides, se proponen como alternativa los andrógenos (concretamente el danazol), que aumentan la concentración de hemoglobina. Debido a sus efectos secundarios, este tratamiento se reserva para aquellos casos en los que las necesidades de transfusión son muy altas. Respecto a la anticoagulación, lo que está claro es que una vez que se ha producido una trombosis, el episodio agudo debe tratarse con heparina intravenosa y luego mantener anticoagulantes orales durante un tiempo. Pero aunque la mayoría aprueba el uso profiláctico, no se ha demostrado que sea beneficioso.

Todos los pacientes que responden a esta terapia tienen como característica común una hipoproliferación, incluyendo las plaquetas ($<30 \times 10^9 /l$), y un grado menor de hemólisis crónica, representada por baja cantidad de reticulocitos ($<100 \times 10^9/l$), niveles de LDH ($<1000 U/l$) y la bilirrubina total ($<17 \text{ mmol/l}$). Actualmente se están haciendo estudios con la eritropoyetina recombinante humana (pues, se supone que sólo estimula los clones normales de hematíes) y el ácido transretinoico (de forma muy limitada, ya que sólo se ha obtenido aumento del nivel de hemoglobina en patología asociada a trisomía 8) Por último, sólo mencionar los tratamientos que consisten en medidas de soporte: hierro, ácido fólico, transfusiones.

ANEMIA SIDEROBLASTICA.

Las anemias sideroblásticas pueden ser:

- Adquiridas
- Congénitas

La anemia sideroblástica adquirida se asocia frecuentemente con un síndrome mielodisplásico (pero puede ser causada por fármacos o toxinas) y causa anemia macrocítica. La anemia sideroblástica congénita se debe a una de varias numerosas mutaciones ligadas al Z o autosómicas y en general es una anemia microcítica-hipocrómica. Las anemias sideroblásticas son anemias por utilización defectuosa del hierro que se caracterizan por una inadecuada utilización medular del hierro para la síntesis de hemo, pese a la presencia de concentraciones adecuadas de hierro. Las anemias sideroblásticas se caracterizan a veces por la presencia de policromatofilia (que indica un aumento del número de reticulocitos) y de eritrocitos con puntillado (siderocitos) que contienen gránulos cargados de hierro (cuerpos de Pappenheimer). En la anemia sideroblástica tanto adquirida como congénita, la síntesis del hemo se ve afectada debido a la incapacidad de incorporar hierro a la protoporfirina IX, lo que conduce a la formación de sideroblastos en anillo.

Etiología y fisiopatología.

Anemia sideroblástica adquirida: Con mayor frecuencia, las anemias sideroblásticas adquiridas forman parte de una Síndrome mielodisplásico. Con frecuencia ocurren mutaciones somáticas en genes implicados en el corte y empalme del RNA, con mayor frecuencia SF3B1. La anemia sideroblástica adquirida ocurre durante la adultez.

Las causas menos frecuentes incluyen:

- Fármacos (p. ej., cloranfenicol, cicloserina, isoniazida, linezólida, pirazinamida).
- Toxinas (incluido etanol y plomo).
- Deficiencia de vitamina B6 (piridoxina) o cobre (posiblemente causada por la ingestión de cinc, que impide la absorción de cobre en el tubo digestivo).

Puede haber producción deficiente de reticulocitos, muerte intramedular de eritrocitos e hiperplasia eritroide de la médula ósea (y displasia). Aunque se producen eritrocitos hipocrómicos, otros eritrocitos pueden ser grandes, lo que

determina índices normocíticos o macrocíticos; de ser así, la variación de tamaño de los eritrocitos (dimorfismo) suele inducir una alta dispersión de la curva de distribución eritrocítica (RDW).

Anemia sideroblástica congénita: Las formas hereditarias de anemia sideroblástica son menos comunes que las adquiridas y suelen aparecer durante la lactancia o la primera infancia. La anemia sideroblástica congénita más común es una forma ligada al X causada por mutación en la línea germinal en ALAS2, un gen involucrado en la biosíntesis del hemo. La vitamina B6 (piridoxina) es un cofactor esencial para la enzima producida por ALAS2, por lo que los pacientes pueden responder a la administración de suplementos de piridoxina.

Se han identificado muchas otras formas ligadas al X, autosómicas y mitocondriales con mutaciones en genes implicados en la síntesis del hemo u otras vías enzimáticas mitocondriales. Los eritrocitos suelen ser microcíticos e hipocrómicos, pero este no es siempre el caso.

La forma más frecuente es debida a mutaciones en el gen ALAS2 que presenta una herencia ligada al cromosoma X, por lo que la incidencia de la enfermedad es mucho mayor en los hombres que en las mujeres. En estos casos existe una eritropoyesis inefectiva, presencia de sideroblastos en anillo y normalmente una sobrecarga de hierro hepática. La edad de inicio clínico de la enfermedad es variable (de 0 a 90 años). Estos pacientes pueden responder al tratamiento con vitamina B6 (piridoxina) y ácido fólico. En algunos casos de anemia severa sin respuesta al tratamiento son necesarias medidas de apoyo tales como transfusiones sanguíneas. La sobrecarga de hierro se trata con terapia de quelación. El segundo tipo más común de CSA microcítica y no sindrómica es debida a mutaciones en el gen SLC25A38. La deficiencia del transportador SLC25A38 mitocondrial causa anemia microcítica hipocrómica grave con acumulación de hierro en las mitocondrias de las células eritroides, la formación de sideroblastos en anillo en exceso en la médula ósea y presenta una herencia autosómica recesiva. Este tipo de anemia no responde al tratamiento con vitamina B6 (piridoxina) y los pacientes a menudo necesitan

transfusiones de sangre regulares para su desarrollo normal. La sobrecarga de hierro se trata con terapia de quelación. El trasplante de médula ósea se ha llevado a cabo con éxito en algunos pacientes.

La anemia microcítica sideroblástica con ataxia ligada al cromosoma X (XLSA / A) es una forma sindrómica asociada con ataxia espinocerebelosa, y se puede deber a mutaciones en un gen ABCB7. La proteína ABCB7 se encuentra en la membrana interna de las mitocondrias y es esencial para la hematopoyesis ya que está involucrada en el transporte de estructuras que contienen grupos de átomos de hierro y azufre (Fe/S clusters). La deficiencia del grupo Fe/S cluster conduce a la activación de la proteína IRP1 que bloquea la síntesis de la proteína ALAS2, el primer enzima de la síntesis del grupo hemo, lo que produce la anemia.

Cuadro clínico.

Los síntomas suelen ser los mismos que los producidos por cualquier otro tipo de anemia:

- Debilidad y fatiga.
- Palidez.
- Dificultad para respirar y para dormir.
- Mareo y dolor de cabeza.

Además, debido a la hemosiderosis se puede presentar también problemas en el corazón, el hígado o insuficiencia renal por acumulación de hierro en estos órganos.

Diagnostico.

- Hemograma completo, recuento de reticulocitos y frotis de sangre periférica.
- Estudios de hierro (hierro en suero, ferritina sérica y saturación de transferrina).
- Examen de médula ósea.
- Pruebas genéticas para una posible mutación hereditaria o adquirida.

Se sospecha una anemia sideroblástica en pacientes con anemia microcítica o anemia con alta RDW, en particular cuando hay aumento del hierro y la ferritina séricos y la saturación de transferrina. El frotis periférico muestra dimorfismo de eritrocitos. Los eritrocitos pueden presentar punteado. Se requiere un examen de la médula ósea, que muestra una hiperplasia eritroide. La tinción de hierro revela las mitocondrias perinucleares patognomónicas llenas de hierro de los eritrocitos en desarrollo (sideroblastos anulares). A menudo hay otras características evidentes de la mielodisplasia, como citopenias y displasia.

Si se desconoce la causa de la anemia sideroblástica, se deben medir los niveles de plomo sérico.

Tratamiento.

- Eliminación de agentes causantes.
- Suplemento vitamínico o mineral.
- Eritropoyetina (EPO) recombinante.

La eliminación de una toxina o un fármaco (especialmente alcohol o la ingestión de cinc) o el suplemento de minerales y vitaminas (cobre o piridoxina) pueden inducir la recuperación. Los casos congénitos pueden responder a la piridoxina en dosis de 50 mg por vía oral 3 veces al día, pero en general de manera incompleta. Los casos adquiridos con frecuencia responden a la EPO recombinante.

ANEMIA FALCIFORME.

La enfermedad de células falciformes (también conocida como "enfermedad drepanocítica" o "drepanocitosis") es una afección en la que los glóbulos rojos no tienen la forma que deberían tener. Los glóbulos rojos suelen tener el aspecto de discos redondeados. Pero en la enfermedad de células falciformes, tienen forma de luna creciente o de una antigua herramienta de labranza llamada hoz (de hecho, "falciforme" significa en forma de hoz).

Estas células en forma de hoz se pegan entre sí con facilidad, y obstruyen vasos s

anguíneos de tamaño reducido. Cuando la sangre no puede llegar adonde debería llegar, puede generar dolor y lesiones en los órganos.

Etiología y fisiopatología.

La anemia de células falciformes se produce por combinaciones de dos alelos anormales del gen de la beta globina entre los cuales, al menos uno es portador de la mutación beta 6 glu-val (Hb S). Los individuos portadores del gen de la hemoglobina S y el gen de la talasemia beta se ven afectados por talasodrepanocitosis. La forma betaS/betaC (beta 6 glu-lys) también es frecuente.

La anemia de células falciformes es la hemoglobinopatía estructural más frecuente, causada por la sustitución de un aminoácido (ácido glutámico) con carga negativa por otro de carga neutra (valina), originada a su vez por la sustitución de la base timina por adenina en el 6º codón del gen de la β -globina, localizado en el cromosoma 11. Esta alteración modifica la carga superficial de la hemoglobina disminuyendo su solubilidad, especialmente en su estado reducido (deoxi-Hb) y facilitando la formación de polímeros de Hb (cuerpo tactoide) que alteran la morfología eritrocitaria y aumentan su rigidez. Los hematíes deformados (drepanocitos) no pueden atravesar normalmente la micocirculación de los tejidos, son hemolizados y eliminados por los macrófagos del sistema mononuclear fagocítico. Además, su escasa deformabilidad produce aumento de la viscosidad sanguínea, facilitando la formación de microtrombos y la oclusión de los pequeños vasos. Las manifestaciones clínicas de la drepanocitosis son consecuencia de la falta de entrega de oxígeno de los eritrocitos falciformes a los tejidos ocasionando hipoxia tisular (isquemia y microinfartos).

Cuadro clínico.

La enfermedad drepanocítica se puede expresar de 4 formas clínicas diferentes:

- Forma homocigota o anemia falciforme (HbSS). Es la forma más sintomática.
- Formas dobles heterocigotos HbS-Talasemia (HbS-Tal). También son formas graves, fundamentalmente la forma HbS- β 0.

- Forma doble heterocigota HbS-HbC (HbSC). La expresión clínica es menos severa.
- Forma heterocigota o rasgo falciforme (HbAS). Los afectos no presentan manifestaciones clínicas.

Las personas con una enfermedad de células falciformes pueden tener dolor cuando la sangre no puede llegar a las partes del cuerpo adonde debería llegar. Estos episodios de dolor se conocen como crisis de dolor o crisis dolorosas. El dolor puede ocurrir en cualquier parte del cuerpo y puede ser desencadenado por el frío, el estrés, una enfermedad o la deshidratación. Los episodios de dolor pueden ser de corta duración (durando solo unas pocas horas), durar varios días o incluso más. A veces el dolor se puede controlar en casa. Pero las personas con dolor grave se pueden tener que tratar en un hospital.

Las personas con una enfermedad de células falciformes suelen tener una cantidad reducida de glóbulos rojos en la sangre, o anemia. Entre los signos de la anemia se incluyen los siguientes:

- palidez, a menudo vista en la piel, los labios y las lúnulas (espacio blanquecino semilunar de la raíz de las uñas).
- Cansancio.
- Mareo.
- Falta de aliento.
- Sensación de desfallecimiento (como si se te fuera la cabeza).
- Estar irritable.
- Dificultades para prestar atención.
- Ritmo cardíaco acelerado.

Las personas con anemia falciforme (o drepanocítica) pueden desarrollar ictericia (la piel y el blanco de los ojos adquieren una tonalidad amarillenta). Esto ocurre por

que los glóbulos rojos en forma de hoz se descomponen más deprisa que los glóbulos rojos normales.

Diagnostico.

Un análisis de sangre puede comprobar si hay un tipo defectuoso de hemoglobina que existe desde antes de la anemia de células falciformes. En los Estados Unidos, este análisis de sangre forma parte del cribado neonatal de rutina. Pero los niños mayores y los adultos también pueden hacerse el análisis. En los adultos, la muestra de sangre se extrae de una vena del brazo. En los niños pequeños y bebés, la muestra de sangre generalmente se obtiene de un dedo o del talón. La muestra se envía a un laboratorio, donde se examina para detectar la hemoglobina defectuosa.

Tratamiento.

El tratamiento de la anemia de células falciformes suele tener por objeto evitar los episodios de dolor, aliviar los síntomas y prevenir las complicaciones. Los tratamientos pueden incluir medicamentos y transfusiones sanguíneas. Para algunos niños y adolescentes, un trasplante de células madre podría curar la enfermedad.

Medicamentos:

- Hidroxiurea (Droxia, Hydrea, Siklos).
- Polvo de L-glutamina (Endari) por vía oral.
- Crizanlizumab (Adakveo).
- Analgésicos.
- Voxelotor (Oxbryta)