

Anemias hemolíticas

Las anemias comprenden tres grupos: 1) disminución de la producción de eritrocitos, 2) aumento de la destrucción de los mismos y 3) hemorragia aguda. Todos los pacientes con anemia por destrucción excesiva de eritrocitos o hemorragia aguda tienen un elemento importante en común: la anemia es resultado del consumo excesivo de eritrocitos procedentes de la sangre periférica, mientras que el suministro de células de la médula ósea es normal.

Las anemias hemolíticas pueden ser hereditarias o adquiridas: en términos médicos pueden ser más agudas o más crónicas, leves o muy graves y el sitio de la hemólisis puede ser sobre todo intravascular o extravascular.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

A nivel clínico, el principal signo es la ictericia; además, el paciente puede informar decoloración de la orina. En muchos casos de anemia hemolítica, el bazo aumenta de tamaño porque es el sitio preferencial de la hemólisis; algunas veces también hay hepatomegalia. En todas las formas congénitas de HA puede haber cambios esqueléticos debido a sobreactividad de la médula ósea: estos cambios no son tan graves como los observados en la talasemia mayor, porque la eritropoyesis es menos inefectiva o no lo es en lo absoluto.

HEMÓLISIS COMPENSADA FRENTE A ANEMIA HEMOLÍTICA

La destrucción de los eritrocitos es un estímulo potente para la eritropoyesis, que es regulada por la eritropoyetina (EPO) que produce el riñón. Este mecanismo es tan eficaz que en muchos casos el aumento de la producción de eritrocitos por la médula ósea puede equilibrar por completo una mayor destrucción de eritrocitos. Otra característica general de las anemias hemolíticas crónicas es la que se observa cuando se acompaña de otras enfermedades, como una infección aguda, que deprimen la eritropoyesis

ANEMIAS HEMOLÍTICAS CAUSADAS POR ANOMALÍAS DEL COMPLEJO MEMBRANA-CITOESQUELETO

La doble capa de lípidos, que incorpora fosfolípidos y colesterol, está conectada por una serie de proteínas que tienen dominios transmembrana hidrófobos embebidos en la membrana; una gran parte de estas proteínas tiene dominios hidrófilos que se extienden tanto hacia el exterior (extracelulares) como al interior de las células (citoplásmicos). Otras proteínas están unidas a la membrana a través de glucosilfosfatidilinositol (GPI, glycosylphosphatidylinositol) como medio de fijación; poseen solo un dominio extracelular. Las proteínas de la membrana incluyen transportadores iónicos dependientes de energía, conductos iónicos, receptores para componentes del complemento y receptores para otros ligandos. Las más abundantes de estas proteínas son las glucoforinas y la llamada banda 3, un transportador de aniones que es una membrana integral de la membrana. Los dominios extracelulares de muchas de estas proteínas están muy glucosilados y transportan determinantes antigénicos que corresponden a grupos sanguíneos.

Por debajo de la membrana y en sentido tangencial a la misma, se encuentra una red de otras proteínas que constituyen el citoesqueleto. La principal proteína citoesquelética es el tetrámero de espectrina, consistente en una relación frente a frente de dos heterodímeros de

espectrina- α -espectrina- β . El citoesqueleto está unido a la membrana mediante el complejo anquirina (que incluye también la banda 4.2) y el complejo de unión (que incluye la anquira y la banda 4.1). Estos complejos multiproteínicos establecen una conexión estrecha entre la membrana y el citoesqueleto, lo que mantiene la estabilidad de la membrana y al mismo tiempo proporciona al eritrocito su importante propiedad de deformabilidad.

ESFEROCITOSIS HEREDITARIA

Es la más frecuente en este grupo de HA, con una prevalencia calculada de 1:2 000 a 1:5 000 en poblaciones de ascendencia europea. Su identificación se acredita a Minkowsky y Chauffard, quienes al final del siglo XIX informaron sobre familias que tenían esferocitos en sangre periférica. Los estudios *in vitro* revelaron que los eritrocitos tenían una susceptibilidad anormal a la lisis en medios hipotónicos; en realidad, la presencia de fragilidad osmótica se convirtió en la principal prueba diagnóstica para la HS. Ahora se sabe que la HS tiene rasgos genéticos heterogéneos; es decir, puede producirse por diversas mutaciones en uno de varios genes. También se reconoce ahora que la herencia de la HS no siempre es autosómica dominante (en pacientes heterocigóticos); de hecho, algunas de las formas más graves son autosómicas recesivas (en pacientes homocigóticos).

CC

Los casos graves pueden manifestarse en la lactancia con anemia grave, mientras que los casos leves pueden identificarse en adultos jóvenes e incluso a mayor edad. Los principales hallazgos clínicos son ictericia, esplenomegalia y a menudo cálculos biliares.

TX

No existe un tratamiento etiológico para la HS; es decir, no se ha encontrado una forma de corregir el defecto básico en la estructura membrana citoesqueleto. Dada la función especial del bazo en la HS, a menudo es útil la esplenectomía.

ELIPTOCITOSIS HEREDITARIA

La incidencia mundial de la HE es 1:2 000 a 4 000 individuos. De nuevo, es la forma de los eritrocitos lo que da nombre al trastorno, pero no hay una correlación directa entre la morfología eliptocítica y la gravedad clínica. El diagnóstico de HE casi siempre es incidental, ya que la hemólisis puede compensarse y es probable que no haya anemia, aunque puede volverse evidente en el curso de una infección. La ovalocitosis del sureste de Asia (SAO, southeastern Asia ovalocytosis) se debe a una delección en un marco particular de nueve aminoácidos en el gen SLC4A1 que codifica la banda 3; no es una enfermedad, sino un polimorfismo con una frecuencia de hasta 5% a 7% en ciertas poblaciones. Es asintomática en los heterocigóticos y es probable que sea letal en los homocigóticos.

CONDUCTOPATÍAS

Estos son trastornos raros caracterizados por anomalías en el contenido iónico de los eritrocitos y alteración de su volumen. La fuga de cationes puede causar hiperpotasemia; en algunos casos, esta fuga se acelera en frío (entonces, el valor elevado falso de K^+ sérico se conoce como pseudohiperpotasemia). La forma menos rara, la estomatocitosis deshidratada (DHS, dehydrated

stomatocytosis; también llamada xerocitosis) es un trastorno hemolítico macrocítico (casi siempre compensado) con MCHC aumentada (por lo general mayor de 36 g/100 mL) acompañado de ictericia leve. Se han identificado mutaciones en PIEZO1, que codifica un conducto iónico activado por la presión (mecanorreceptor), o en KCCN4, que codifica el conducto de K⁺ activado por Ca²⁺ (conducto Gardos), que causa la DHS.

ANOMALÍAS ENZIMÁTICAS

Cuando hay un defecto importante en la membrana o en el citoesqueleto, la hemólisis es una consecuencia directa del hecho de que hay un compromiso de la estructura misma del eritrocito. En vez de ello, si una de las enzimas es defectuosa, sus consecuencias dependerán de la participación precisa de la misma en el aparato metabólico del eritrocito, el cual desempeña dos funciones principales: 1) suministrar energía en la forma de ATP y 2) evitar el daño oxidativo a la hemoglobina y otras proteínas al aportar suficiente potencial reductor; para lo anterior la molécula básica es NADPH.

ANOMALIAS EN LA VÍA GLUCOLÍTICA

Como los eritrocitos durante la evolución de su diferenciación han sacrificado no solo su núcleo y sus ribosomas sino también sus mitocondrias, dependen en forma exclusiva de la porción anaerobia de la vía glucolítica para producir energía en forma de ATP. La mayor parte del ATP que necesita el eritrocito es para el transporte de cationes contra un gradiente de concentración a través de la membrana. Si esto fracasa, por un defecto de alguna de las enzimas de la vía glucolítica, el resultado será una enfermedad hemolítica.

DEFICIENCIA DE GLUCOSA 6-FOSFATO DESHIDROGENASA (G6PD)

La G6PD (glucosa-6 phosphate dehydrogenase) es una enzima constitutiva fundamental para el metabolismo de oxidación-reducción en las células aerobias. En los eritrocitos su función es aún más importante, puesto que constituye la única fuente de NADPH que defiende en forma

directa a estas células a través del glutatión (GSH) contra la lesión oxidativa (fig. 100-6). La deficiencia de G6PD es uno de los principales ejemplos de HA por interacción entre una causa intracorpúscular y otra extracorpúscular, porque en la mayor parte de los casos la hemólisis es desencadenada por un elemento exógeno. Si bien se observa que en los individuos con deficiencia de G6PD disminuye la actividad de esta enzima en casi todos los tejidos, este fenómeno es menos pronunciado que en los eritrocitos y al parecer no tiene trascendencia en la expresión clínica.

CONSIDERACIONES GENÉTICAS

El gen G6PD está ligado al cromosoma X y esto tiene importantes consecuencias, en primer lugar, dado que los varones solo tienen un gen G6PD (es decir, son hemicigotos para este gen), deben ser normales o tener deficiencia del mismo. En cambio, las mujeres, que tienen dos genes G6PD pueden ser normales, presentar deficiencia (homocigotas) o encontrarse en un estado intermedio.

- Epidemiología

La deficiencia de G6PD está distribuida en forma extensa en regiones tropicales y subtropicales del mundo (África, sur de Europa, Medio oriente, sureste de Asia y Oceanía). Frecuencia alcanza hasta 20% o +

- Manifestaciones Clínica

La mayoría de personas con deficiencia de G6PD se mantienen asintomáticas toda su vida, sin embargo, todas ellas tienen un mayor riesgo de presentar ictericia neonatal (raras veces se presenta al nacimiento); >Riesgo de anemia hemolítica aguda cuando se administra sustancias oxidativas, presencia de poiquilocitos aberrantes con hemifantomas, células vacuoladas

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO Y TRATAMIENTO

La sospecha de deficiencia de G6PD se confirma con métodos semicuantitativos conocidos como estudios de detección sistemática. El Tx; en la deficiencia de G6PD es prevenible si se evita la exposición a factores desencadenantes en sujetos detectados con anterioridad.

DEFICIENCIA DE PIRIMIDINA 5 NUCLEOTIDASA (PN5)

La P5N es una enzima fundamental para el catabolismo de los nucleótidos que se forman por la degradación de ácidos nucleicos durante las últimas fases de la maduración de las células eritroides. Se desconoce la manera exacta de cómo esta deficiencia provoca anemia hemolítica, pero una de su anomalía morfológica más distintiva es de los eritrocitos conocida como punteado basófilo.

SINDROME HEMOLITICO UREMICO FAMILIAR (ATIPICO)

Este síndrome incluye un grupo de enfermedades infrecuentes, sobre todo en niños, que se caracterizan por anemia hemolítica, microangiopática por anemia hemolítica microangiopática con eritrocitos fragmentados en el frotis de sangre periférica, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda. La principal causa es un defecto hereditario y el tratamiento consiste en un intercambio plasmático.

ANEMIA HEMOLITICA ADQUIRIDA

Esta se caracteriza por la destrucción mecánica de los eritrocitos y estos se caracterizan por su capacidad plástica extraordinaria, es decir, su facultad de deformación que les permite transcurrir a través de capilares más angostos, se rompen a consecuencia de fuerza tangencial y del desgaste; el resultado es la hemólisis intravascular que culmina en hemoglobinuria. Puede ser ocasionada por infecciones como paludismo que es la más frecuente, la escherichia coli, clostridium perfringens (causa septicemia) y otras bacterias y virus que es un mecanismo directo.

ANEMIAS HEMOLITICAS INMUNITARIAS

Surgen gracias a dos mecanismos distintos. El Primero un anticuerpo dirigido en contra de cierta molécula reacciona contra ella, los eritrocitos pueden quedar atrapados en la reacción. Y El Segundo un verdadero anticuerpo está dirigido en contra de un antígeno de eritrocito. Las manifestaciones clínicas son comienzo repentino y manifiesto, concentración hemoglobina disminuye, provoca ictericia, acompañada de esplenomegalia, elevación de LDH.

El tratamiento se basa en que sea inmediato que incluye transfusión, se puede usar prednisona, rituximab, una esplenectomía y en casos muy graves considerar ciclofosfamida.

CRIOHEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA

Forma bastante rara de AIHA, se presenta en niños, desencadenada por infección viral, casi siempre cede en forma espontánea, implica al anticuerpo llamado Donath-Landsteiner (tiene características serológicas singulares):

- Especificidad anti-P
- Se une a los eritrocitos a una baja temperatura (la óptima es de 4 °C)
- Cuando hay temperatura a 37°C la lisis de los eritrocitos ocurre en presencia del complemento

CRIOAGLUTININEMIA

Este nombre se refiere a otro tipo principal de AIHA, Condición crónica y más a menudo indolente, el termino frio hace referencia al hecho de que los anticuerpos reaccionan poco o nada con los eritrocitos a 37°C, reacciona a los eritrocitos de menor temperatura, en consecuencia la hemolisis es más notable cuando se expone el cuerpo al frio.

En las formas más leves de CAD, evitar la exposición al frio puede ser todo lo que se necesite para que el px tenga una calidad de vida razonable, pero en formas más graves el tx no es fácil, pero se puede usar plasmaferisis, en la actualidad se usa (Anti-CD20 rituximab)

HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA (PNH)

Anemia hemolítica cronica caracterizada por hemolisis intravascular persistente exacerbaciones recurrentes o frecuentes, acompañada de hemolisis, pancitopenia, trombosis venosa. Se observa en todas las poblaciones del mundo, es rara, cerca de 5 por millón, no es hereditaria, puede presentarse en niños aunque la mayoría son adultos jóvenes. Las manifestaciones clínicas son Px expulso sangre en vez de orina, neutropenia, trombocitopenia, dolor abdominal grave, hepatomegalia aguda, ascitis, sindrome clasico de Budd-Chiari (cuando no se acompaña de hepatopatía).