

1

Diagnóstico diferencial de las anemias

A. Merino González



CONTENIDOS

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

INTRODUCCIÓN

ANEMIAS CARENCIALES

- Anemia megaloblástica
- Anemia ferropénica

HEMOGLOBINOPATÍAS

- Anomalías cuantitativas de la globina
- Anomalías estructurales de las cadenas de globina

ANEMIAS HEMOLÍTICAS CONGÉNITAS

- Anemias hemolíticas por alteraciones de la membrana eritrocitaria
- Enzimopatías congénitas

ANEMIAS HEMOLÍTICAS ADQUIRIDAS

- Anemias hemolíticas adquiridas de origen inmune: anemia hemolítica autoinmune e isoimmune
- Anemias hemolíticas adquiridas de origen no inmune

PUNTOS CLAVE

BIBLIOGRAFÍA



OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

Con el estudio del tema que se desarrolla a continuación el alumno deberá adquirir las siguientes competencias:

- Entender las diferentes causas que pueden dar lugar a una anemia, bien sean carenciales por déficit de factores madurativos o hierro, por hemoglobinopatías o hemolíticas congénitas o adquiridas.
- Realizar una correcta diferenciación entre los diferentes tipos de anemias.
- Relacionar las alteraciones de la morfología eritrocitaria con los parámetros cuantitativos del hemograma que se encuentran alterados. Un VCM disminuido nos sugiere un tamaño pequeño de los hematíes, o microcitos, siendo la causa más frecuente la ferropenia y después las hemoglobinopatías. Por el contrario, un VCM elevado nos informa de la presencia de hematíes de gran tamaño o macrocitos, lo que junto a un descenso en el número de reticulocitos (anemia regenerativa) y una elevación de la LDH sérica nos sugerirá una anemia megaloblástica por déficit de factores madurativos. Una anemia que se acompaña de elevación de los parámetros de hemólisis, como la bilirrubina indirecta y LDH con disminución de la haptoglobina y aumento de reticulocitos, además de la presencia de esferocitos, será indicativo de un origen hemolítico.

INTRODUCCIÓN

La anemia se define como una disminución de la concentración de hemoglobina (< 130 g/L en varones y < 120 g/L en mujeres) en sangre periférica (SP), que se acompaña de un descenso del hematocrito y, en la mayoría de los casos, de una disminución del número de hematíes. La causa más frecuente de anemia es la ferropenia, que predomina en mujeres y en niños en edad de crecimiento.

ANEMIAS CARENCIALES

Las anemias carenciales se deben a un déficit de ácido fólico o vitamina B₁₂ (megaloblástica) o a un déficit de hierro (ferropénica). A continuación nos referiremos en primer lugar a la anemia megaloblástica y a continuación a la anemia ferropénica, resaltando las pruebas diagnósticas para su detección en cada caso.

Anemia megaloblástica

La anemia megaloblástica es más frecuente en edades avanzadas y se debe usualmente a un déficit de vitamina B₁₂ o ácido fólico, necesarios para la síntesis de ADN y para la maduración nuclear. Aunque el trastorno de la síntesis de ADN afecta a las tres series hematopoyéticas, la serie roja es la que muestra un mayor grado de alteraciones morfológicas.

La anomalía en la síntesis de ADN se traduce en una eritropoyesis ineficaz, o acortamiento de la vida de los hematíes que se destruyen en la propia médula antes de su maduración completa. La eritropoyesis ineficaz es la responsable de las alteraciones morfológicas más expresivas que afectan a la serie roja. La anomalía en la síntesis de ADN provoca asimismo una hemólisis periférica. La anemia megaloblástica se acompaña de una disminución del número de reticulocitos (anemia arregenerativa) y de un aumento del VCM en sangre periférica.

La observación de la sangre periférica pone de manifiesto la presencia de anemia, macrocitosis (VCM > 100 fL), anisocitosis y poiquilocitosis con algunos ovalocitos de gran tamaño. La eritropoyesis ineficaz que tiene lugar en la anemia megaloblástica puede dar lugar a la observación de cuerpos de Howell-Jolly, punteado basófilo y anillos de Cabot. La anemia puede acompañarse de leucopenia o plaquetopenia. Es frecuente la presencia de pleocariocitos o neutrófilos de mayor tamaño e hipersegmentados (más de 5 lóbulos).

Para el diagnóstico de la anemia megaloblástica es preciso la dosificación de la vitamina B₁₂ en suero, que se realiza mediante una técnica de radioinmunoanálisis. Las principales causas de anemia megaloblástica por déficit de vitamina B₁₂ son por una ingesta insuficiente (vegetarianismo) o por un trastorno de la absorción a nivel intestinal, lo que ocurre en la anemia perniciosa por déficit de factor intrínseco (*anemia perniciosa de Biermer*) de probable origen autoinmune.

El ácido fólico está presente en numerosos alimentos, como las espinacas, los espárragos y el hígado de origen animal. Una dieta equilibrada proporciona las necesidades diarias de ácido fólico, que aproximadamente son de unos 100 µg. El ácido fólico se absorbe en el intestino delgado (yeyuno proximal) y sus reservas se localizan en el hígado (contiene alrededor de 10 mg de ácido fólico). Entre las causas del déficit de ácido fólico destacan: Una ingesta inadecuada, un hiperconsumo (anemias hemolíticas, gestación, crecimiento) o un bloqueo medicamentoso de su absorción o de su metabolismo debido al tratamiento con citostáticos antagonistas del ácido fólico.

Los hallazgos más significativos observados en la sangre periférica de los pacientes con anemia megaloblástica se describen en la [tabla 2.1-1](#).

Anemia ferropénica

El hierro es un metal que forma parte de la estructura de diversas proteínas que poseen funciones biológicas muy relevantes en el organismo, como hemoglobina, mioglobina, citocromos y enzimas. La mayor parte

TABLA 2.1-1. Parámetros hematimétricos en la anemia megaloblástica

Hemoglobina disminuida
Disminución del número de hematíes
VCM elevado (> 100 fL)
Reticulocitos disminuidos
CCMH disminuida
Pleocariocitos

del hierro del organismo se utiliza para la síntesis de hemoglobina y cuando éste se halla en cantidades insuficientes se produce una anemia ferropénica. La anemia ferropénica es frecuente en la infancia (crecimiento), durante el embarazo y en la mujer con menstruaciones abundantes (microhemorragia crónica).

En el plasma, el hierro (en la forma férrica o Fe^{+++}) es transportado por una proteína específica que se denomina transferrina y que lo distribuye a nivel de los tejidos. Sólo un 33 % de la transferrina se halla saturada por el hierro. El hierro circula unido a una proteína denominada apoferritina bajo la forma de ferritina (hierro de depósito) en una proporción pequeña. El hierro de depósito o ferritina procede mayoritariamente de la degradación de la hemoglobina a nivel de los macrófagos tisulares, responsables de la fagocitosis de los hematíes envejecidos. Cuando el hierro es liberado de los depósitos de ferritina, éste se une a la transferrina del plasma para llegar hasta los eritroblastos o reticulocitos. Las necesidades de hierro del organismo son de 20 a 25 mg diarios, que se obtienen a partir de los tejidos de reserva (macrófagos del hígado, médula ósea y bazo) y de la absorción intestinal a partir de la dieta. Se absorbe un 5-10 % del hierro ingerido, aproximadamente 1,5 mg/día, a nivel intestinal (duodeno). El hierro que se absorbe en el duodeno se halla en forma reducida o Fe^{++} . La anemia ferropénica se produce cuando hay un desequilibrio entre el aporte, el consumo y la eliminación de hierro del organismo.

El diagnóstico de la anemia ferropénica se realiza mediante la simple observación de la morfología eritrocitaria en la extensión de sangre periférica teñida con MGG. La anemia es normocítica y normocrómica en un principio, y después se convierte en hipocroma y microcítica (VCM < 80) con moderada anisocitosis, poiquilocitosis, presencia de algunos eliptocitos y, en ocasiones, de un punteado basófilo fino en el interior de algunos hematíes. El número de reticulocitos puede ser normal, o ligeramente aumentado especialmente después de una hemorragia o cuando se instaura el tratamiento con hierro (Tabla 2.1-2). Es frecuente la observación de un aumento en el número de plaquetas.

TABLA 2.1-2. Parámetros hematimétricos en la anemia ferropénica

Hemoglobina disminuida
Número de hematíes disminuido
VCM disminuido (< 80 fL)
Hipocromía / CCMH disminuida
Reticulocitos normales o aumentados
Sideremia disminuida
Ferritina disminuida
Transferrina aumentada
Receptor soluble de la transferrina aumentado

El diagnóstico diferencial de la anemia ferropénica se realiza con respecto a:

- Procesos inflamatorios crónicos o neoplasias, en los que puede producirse una alteración en la incorporación hemoglobínica del hierro por bloqueo del mismo a nivel de las células del SMF. En estos casos existe una disminución de la sideremia, junto a un aumento del hierro a nivel de los macrófagos y una disminución de los eritroblastos con contenido de hierro ferritínico o sideroblastos en la médula ósea (tinción de Perls).
- β -talasemia menor, que se caracteriza por la presencia de una anemia, junto a una disminución del VCM e hipocromía y un aumento compensador del número de hematíes o *pseudopoliglobulia*. En la β -talasemia menor, a diferencia de la anemia ferropénica, la hemoglobina A_2 se encuentra aumentada.
- Anemia sideroblástica congénita, debida a enzimopatías de la vía de síntesis del grupo hemo (déficit congénito de δ -ALA sintetasa) y que se caracteriza por:
 - a) presencia de hematíes hipocromos y microcíticos,
 - b) aumento de la sideremia y c) elevación del hierro medular en las células del SMF y también en los eritroblastos. Un signo de sobrecarga férrica lo constituye la presencia de hierro en el interior de las mitocondrias de los eritroblastos, fenómeno denominado *sideroacrestia*.

HEMOGLOBINOPATÍAS

La hemoglobina (Hb) es una molécula proteica fundamental en el hematíe y su función principal es el transporte del oxígeno desde los pulmones a los tejidos. La hemoglobina está formada por cuatro cadenas de globina, a cada una de las cuales se une un grupo hemo. La globina es una proteína globular que puede presentar cuatro cadenas o formas moleculares diferentes: alfa (α), beta (β), delta (δ) y gamma (γ). Las distintas formas moleculares de la hemoglobina se deben a la variable combinación entre sí de dichas cadenas. La forma que predomina en el adulto es la Hb A ($\alpha_2\beta_2$) con una proporción de alrededor del 97 %, junto a una pequeña fracción de Hb A_2 ($\alpha_2\delta_2$) y sólo un 0,5 % de Hb fetal ($\alpha_2\gamma_2$). Las hemoglobinopatías constituyen alteraciones genéticas debidas a mutaciones a nivel de las cadenas de globina que se traducen en:

- **Alteraciones cuantitativas** que se deben a una disminución de la síntesis de una cadena globínica normal (talasemias).
- **Alteraciones cualitativas** que se deben a una modificación estructural de una determinada cadena globínica (anemia falciforme o drepanocitosis).

Anomalías cuantitativas de la globina

Las anomalías cuantitativas de la globina son las denominadas talasemias, que consisten en un defecto hereditario que se transmite de forma autosómica recesiva. Las talasemias incluyen un grupo heterogéneo de hemoglobinopatías cuya característica común es el déficit de una cadena globínica normal (α o β). En ambos tipos de déficits tiene lugar una disminución del contenido hemoglobínico del hematíe (hipocromía). La cadena que no se halla afectada se acumula, motivo por el que se producen precipitados intraeritroblásticos que conllevan a una destrucción eritrocitaria precoz antes de que los hematíes completen su maduración (*eritropoyesis ineficaz*). En las talasemias tiene lugar una hemólisis debida a la mayor eliminación de los hematíes en distintos estadios madurativos por las células del SMF.

β -Talasemia

La β -talasemia es una anomalía debida a la disminución o ausencia de la función de uno de los dos genes de la globina. Ello conlleva a la incapacidad total ($\beta^{tal/0}$) o parcial ($\beta^{tal/+}$) para la síntesis de cadenas β de la globina. Esta condición ocurre en numerosos grupos étnicos, incluyendo el área mediterránea (griegos,

italianos y españoles), India, sudeste de Asia, África, indios americanos y árabes. Suele ser asintomática, aunque es importante la detección de los portadores para prevenir la β -talasemia mayor.

En la β -talasemia menor (forma heterocigota) la hemoglobina suele ser normal, el VCM suele estar disminuido (< 80 fL) y el número de hematíes se encuentra elevado. En numerosas ocasiones se realiza el diagnóstico de una β -talasemia menor por el hallazgo casual en el laboratorio de una poliglobulia microcítica con cifras normales de hemoglobina. La observación morfológica de los hematíes en sangre periférica muestra la presencia de microcitosis, poiquilocitosis, dianocitos, algún eritoblasto y, en ocasiones, punteado basófilo. Para el diagnóstico de la β -talasemia menor debe demostrarse un aumento de la Hb A₂ (3,5-6 %) junto al hallazgo de valores normales de hemoglobina fetal (Hb F) (Tabla 2.1-3).

En la β -talasemia mayor (forma homocigota) existe una incapacidad total para la síntesis de cadenas β de la globina. En ella la sintomatología clínica es más severa que en la β -talasemia menor, con la presencia de anemia, hepatomegalia y esplenomegalia desde los primeros años de la vida. Puede observarse una leucocitosis junto al hallazgo de eritoblastos en sangre periférica, o bien una leucopenia junto a plaquetopenia por hiperesplenismo. El estudio de hemoglobinas revelará un gran aumento de Hb F (60-98 %).

TABLA 2.1-3. Parámetros hematimétricos en la β talasemia

Hemoglobina normal o ligeramente disminuida
VCM disminuido (< 80 fL)
Aumento del número de hematíes
Hipocromía / CCMH disminuida
DIANOCITOS
Aumento de la hemoglobina A ₂
Hemoglobina F normal

α -Talasemia

La α -talasemia es la anomalía resultante de la ausencia o disminución de la función de uno de los cuatro genes de globina α . Por este motivo, en la α -talasemia se observa una reducción de las fracciones hemoglobínicas en las que intervienen cadenas α (Hb A, Hb A₂ y Hb F). La α -talasemia es asintomática y más frecuente entre africanos, indios americanos, chinos y poblaciones del sudoeste asiático. En sangre periférica se observa únicamente microcitosis.

Hemoglobinopatía H

La hemoglobinopatía H es una alteración congénita que se caracteriza por la presencia de una anemia moderadamente severa, que es consecuencia de la reducida síntesis de hemoglobina y de la existencia de hemólisis. La hemoglobinopatía H se debe a una delección de tres de los cuatro genes de la α globina, o bien a una mutación. Ello se traduce en una disminución de la síntesis de α globina que conlleva la producción de una hemoglobina anormal o Hb H, que contiene cuatro cadenas de β globina y ninguna de α globina. La hemoglobinopatía H es frecuente en el sudeste asiático y en el mediterráneo. La observación de la morfología eritrocitaria pone de manifiesto la presencia de anisocitosis, poiquilocitosis con presencia de dianocitos y esquistocitos, microcitosis e hipocromía. La hemoglobina se halla disminuida (60-100 g/L), así como el VCM y la CCMH.

En la hemoglobinopatía H, mediante la tinción con azul de cresilo brillante, se observa en el interior de algunos hematíes la presencia de unas inclusiones que corresponden a Hb H precipitada. La Hb H muestra una migración electroforética más rápida que la Hb A y es muy inestable.

Anomalías estructurales de las cadenas de globina

Entre las anomalías estructurales de las cadenas de globina, la que causa una alteración más importante en la morfología eritrocitaria es la hemoglobinopatía S o anemia falciforme, también denominada drepanocitosis. Se incluyen además en este grupo la hemoglobinopatía C y las hemoglobinas inestables.

Hemoglobinopatía S, anemia falciforme o drepanocitosis

La anemia drepanocítica es un trastorno homocigoto (Hb SS) que obedece a una anomalía de los genes de la globina (genes β^s). La formación de Hb S es el resultado de la sustitución del aminoácido *glutamato* (con carga), por *valina* (neutro) en la posición 6 del segmento aminoterminal de la cadena β de la globina. Existe una incapacidad para la formación de hemoglobina A, por lo que la hemoglobina es mayoritariamente Hb S, que confiere una mayor rigidez al hematíe en condiciones de desoxigenación. Se observa una pequeña proporción de Hb A₂ y ocasionalmente puede detectarse un aumento de la Hb F.

Con la desoxigenación, la hemoglobina S polimeriza (polímeros de desoxi-Hb S) aumentando la rigidez del hematíe y alterando su forma (falciformación), lo que condiciona una dificultad de su paso a través de la microcirculación de los tejidos, con la consiguiente hemólisis y oclusión de los pequeños vasos. Este tipo de hemoglobinopatía es de origen africano (raza negra), aunque se observa en otros grupos étnicos como indios, árabes o griegos.

El dato clínico más frecuente de la drepanocitosis es la aparición de infartos tisulares debido al cúmulo de hematíes falciformes rígidos en los territorios capilares periféricos, lugar donde la sangre circula en un medio pobre en oxígeno. Los hematíes, debido a su elevada rigidez, no pueden atravesar con normalidad la microcirculación a nivel de los tejidos, por lo que son hemolizados y eliminados por los macrófagos del SMF. A consecuencia de la hemólisis se produce anemia. Asimismo, es frecuente en esta entidad la formación de microtrombos e isquemia a nivel de los pequeños vasos, con la aparición de crisis dolorosas vaso-oclusivas, úlceras en las extremidades inferiores o trastornos neurológicos.

La anemia se acompaña de una morfología eritrocitaria muy característica con la presencia de hematíes falciformes o drepanocitos, cuerpos de Howell-Jolly y policromasia. Los valores de hemoglobina pueden hallarse muy disminuidos (70-90 g/L) (Tabla 2.1-4).

En la forma heterocigota de la drepanocitosis la mutación afecta solamente a uno de los alelos que codifican la cadena β (Hb AS) y las hemoglobinas A y S se encuentran en proporciones similares (la Hb S no suele superar el 40 %). En estos casos las crisis hemolíticas sólo aparecen en determinadas situaciones, como por ejemplo en condiciones de hipoxia durante la anestesia quirúrgica.

TABLA 2.1-4. Parámetros hematimétricos en la drepanocitosis

Hemoglobina disminuida (70-90 g/L)
VCM normal o ligeramente aumentado
Disminución del número de hematíes
CCMH normal
Reticulocitos aumentados
Hematíes falciformes
Ausencia de Hb A / Presencia de Hb S
Hb F normal o aumentada
Receptor soluble de la transferrina aumentado

Hemoglobinopatía C

La hemoglobinopatía C es un trastorno que se caracteriza por una anomalía de los genes de la globina (genes β^c) debida a la sustitución del aminoácido *glutamato* por *lisina*. Ocurre en individuos de origen africano y la forma homocigota se acompaña de una anemia hemolítica crónica, con la presencia de *dianocitos* y *esquistocitos* en sangre periférica. El VCM y la HCM están disminuidos y la CCMH, a menudo, está aumentada. La forma heterocigota suele ser asintomática.

Hemoglobinas inestables

La transmisión hereditaria de las hemoglobinas inestables es autosómica dominante. La primera hemoglobina inestable descrita se denominó Hb Köln, aunque en la actualidad se han descrito más de 100 tipos diferentes. Las hemoglobinas inestables se deben a una mutación que conlleva la sustitución de un aminoácido por otro. Ello origina cambios a nivel de la solubilidad de la molécula de hemoglobina, favoreciéndose su precipitación, así como la formación de cuerpos de inclusión eritrocitarios (cuerpos de Heinz). Los cuerpos de Heinz producen alteraciones en la deformabilidad eritrocitaria.

El bazo elimina de la circulación a los hematíes que contienen un gran número de inclusiones, fenómeno denominado *pitting*. Sin embargo, en pacientes esplenectomizados es posible visualizar cuerpos de Heinz intraeritrocitarios mediante una coloración vital, como el azul de cresilo brillante o el violeta de metilo. En los pacientes no esplenectomizados puede inducirse la formación *in vitro* de cuerpos de Heinz mediante la incubación de los hematíes a 37 °C durante 24 horas.

ANEMIAS HEMOLÍTICAS CONGÉNITAS

Las propiedades viscoelásticas del hematíe le confieren una elevada deformabilidad, que hace posible su paso a través de capilares de muy pequeño diámetro. La elevada deformabilidad eritrocitaria, o capacidad de los hematíes para variar su forma cuando son sometidos a un estado tensional, es esencial para su supervivencia en la microcirculación. En condiciones estáticas, el hematíe presenta la forma de un disco bicóncavo como resultado del equilibrio de las fuerzas internas que inciden sobre él. Su diámetro es de aproximadamente 7,5 μm y, durante su recorrido a través de la microcirculación, debe atravesar diámetros de 3-4 μm . A su paso a través del bazo, los hematíes atraviesan la malla reticular de los cordones y de las células endoteliales de los senos esplénicos. Si la deformabilidad de los hematíes disminuye, éstos son retenidos en la microcirculación preferentemente en el bazo, favoreciéndose su eliminación por las células del SMF. En diferentes tipos de anemias hemolíticas existe una disminución de la deformabilidad de los hematíes, lo que provoca una elevada destrucción de los mismos al atravesar la barrera que supone el filtro esplénico.

Existe hemólisis cuando se produce una disminución de la vida media eritrocitaria, bien sea por causas intrínsecas o extrínsecas al hematíe y, en consecuencia, se observa una disminución del número de hematíes en la circulación. En la médula ósea se produce un efecto compensatorio a la hemólisis periférica con una hiperproducción eritroblástica o aumento de la eritropoyesis.

Las causas intrínsecas de hemólisis afectan a la estructura del hematíe (membrana, hemoglobina, enzimas del metabolismo) y tienen un origen congénito, con excepción de la hemoglobinuria paroxística nocturna o HPN, que se debe a una alteración adquirida de la membrana eritrocitaria. Las causas extrínsecas pueden estar relacionadas con la presencia de anticuerpos, parásitos o trastornos del sistema vascular que afectan de forma secundaria a la membrana eritrocitaria y dan origen a una hemólisis intravascular. La anemia hemolítica da lugar a una serie de manifestaciones clínicas, como:

- Ictericia por un aumento de la concentración plasmática de la bilirrubina indirecta. La bilirrubina del plasma llega al hígado ligada a la albúmina y allí se une al ácido glucurónico para transformarse en bilirrubina conjugada o directa. Cuando existe hemólisis eritrocitaria aumenta la bilirrubina plas-

mática en su forma libre o no conjugada (indirecta). Los pacientes con anemia hemolítica pueden presentar ictericia por depósito de la bilirrubina indirecta en los tejidos cutáneos y en las mucosas.

- Esplenomegalia por hiperfunción esplénica.
- Orinas oscuras por hemoglobinuria.

Cuando la hemólisis es crónica o de larga evolución, pueden presentarse diversas complicaciones, como trastornos óseos, litiasis biliar, úlceras en extremidades inferiores, hemocromatosis (por depósito de hierro a nivel de diferentes órganos o tejidos) e hiperesplenismo (plaquetopenia y leucopenia).

En la anemia hemolítica el hemograma suele mostrar una anemia normocrómica, reticulocitosis, aumento del VCM y, en determinados casos, un aumento de la CCMH. La observación de la morfología eritrocitaria es de gran utilidad para el diagnóstico ya que permite valorar la presencia de esferocitos (esferocitosis hereditaria, anemia hemolítica autoinmune), eliptocitos (eliptocitosis congénita) o esquistocitos (síndrome hemolítico urémico, púrpura trombótica trombocitopénica).

Determinados parámetros bioquímicos pueden hallarse elevados en la anemia hemolítica, como la bilirrubina indirecta y la lácticodeshidrogenasa sérica (por la liberación al plasma de la LDH eritrocitaria). Por el contrario, la haptoglobina suele hallarse disminuida debido a que se une a la hemoglobina libre del plasma (Tabla 2.1-5). El complejo hemoglobina-haptoglobina es eliminado y degradado por el hígado.

TABLA 2.1-5. Parámetros hematimétricos y bioquímicos

Anemia normocrómica
VCM aumentado
Disminución del número de hematíes
CCMH normal o aumentada
Reticulocitos aumentados
Bilirrubina indirecta aumentada
LDH aumentada
Haptoglobina disminuida

Anemias hemolíticas congénitas por alteraciones congénitas de la membrana eritrocitaria

La deformabilidad eritrocitaria puede verse influenciada por tres características intrínsecas al hematíe: *a*) propiedades viscoelásticas de la membrana eritrocitaria (ME), *b*) exceso de superficie (S) respecto al volumen (V), y *c*) viscosidad del medio interno del hematíe.

Las propiedades viscoelásticas de la ME están determinadas por la red espectrina/actina. La doble capa lipídica es responsable de que las variaciones de la forma del eritrocito sucedan sin aumento de su superficie. El hematíe normal tiene una superficie de unos 140 μm^2 y un volumen de unos 90 μm^3 , por lo que la relación S/V es de 1,56. El discocito posee un exceso de membrana con respecto al volumen que contiene, por lo que puede sufrir variaciones importantes de su forma sin aumento de su superficie. La disminución de la relación S/V eritrocitaria puede deberse a la pérdida gradual de fragmentos de membrana, como sucede en la transformación del discocito a estomatocito, aunque también puede deberse a alteraciones en la red proteica de espectrina-actina. Un aumento del volumen del hematíe, manteniéndose la superficie constante, produce una reducción de la relación S/V. La disminución del contenido acuoso del eritrocitario con aumento de la CCMH, característica de la esferocitosis hereditaria y de la xerocitosis congénita, conlleva un aumento de la viscosidad interna del hematíe afectando su deformabilidad.

Esferocitosis hereditaria

La esferocitosis hereditaria (EH) constituye un grupo heterogéneo de alteraciones congénitas de la membrana eritrocitaria (ME) asociados a un déficit de espectrina. La EH es una entidad que fue descrita por primera vez en 1871 por Vanleir y Masius, quienes la definieron con el término de *microcitemia* por la observación de hematíes esféricos y de menor tamaño en sangre periférica. Posteriormente aparecieron las publicaciones de Minkowski (1900) y Chauffard (1907, 1908) que incluyen la definición histórica de la enfermedad y los signos característicos de la misma, como aumento de la fragilidad osmótica y reticulocitosis. Desde entonces y hasta la actualidad se han publicado numerosas revisiones sobre la EH. En determinadas poblaciones del norte de Europa su prevalencia es de alrededor de 1:5000, aunque ésta se desconoce en otras razas y grupos étnicos, por lo que su frecuencia real no ha sido bien determinada. La EH constituye el trastorno hemolítico más frecuente en la raza blanca y es una causa frecuente de anemia hemolítica en nuestro país. Su mecanismo de transmisión genética es autosómico dominante. Sin embargo, en un 25 % de los casos no se demuestran alteraciones en los progenitores, lo que se atribuye a la variable penetrancia del gen EH o a la existencia de nuevas mutaciones.

Diversos estudios han puesto de manifiesto la existencia de alteraciones en la estructura o función de las proteínas de la ME en esta entidad. Algunos autores han demostrado una disminución de la espectrina. El defecto de espectrina se ha relacionado con una disminución de su síntesis, una mayor inestabilidad o una débil unión al resto de proteínas de la ME, lo que facilitarían su degradación por las proteínas intraeritrocitarias. Al parecer, una moderada deficiencia en ankirina acompaña al déficit de espectrina. En algunos casos de EH se ha demostrado un defecto de la unión de la espectrina a la proteína 4.1.

La expresividad clínica y biológica de la EH es variable y puede presentarse como una anemia hemolítica intensa en la infancia, una hemólisis crónica moderada o incluso de forma totalmente asintomática. La expresividad morfológica principal de la EH consiste en la presencia de esferocitos o hematíes de menor diámetro que los hace menos deformables (Figura 2.1-1). Mediante microscopía electrónica de barrido se demuestra la presencia de todas las formas de transformación de discocito a estomatocito, con proporciones variables en cada caso de estomatocitos y esferocitos. La transformación del discocito al esferocito conlleva una progresiva reducción de la relación S/V , lo que junto al aumento de la viscosidad interna, por elevación de la CCMH, y a la alteración de las propiedades viscoelásticas de la ME condicionan una

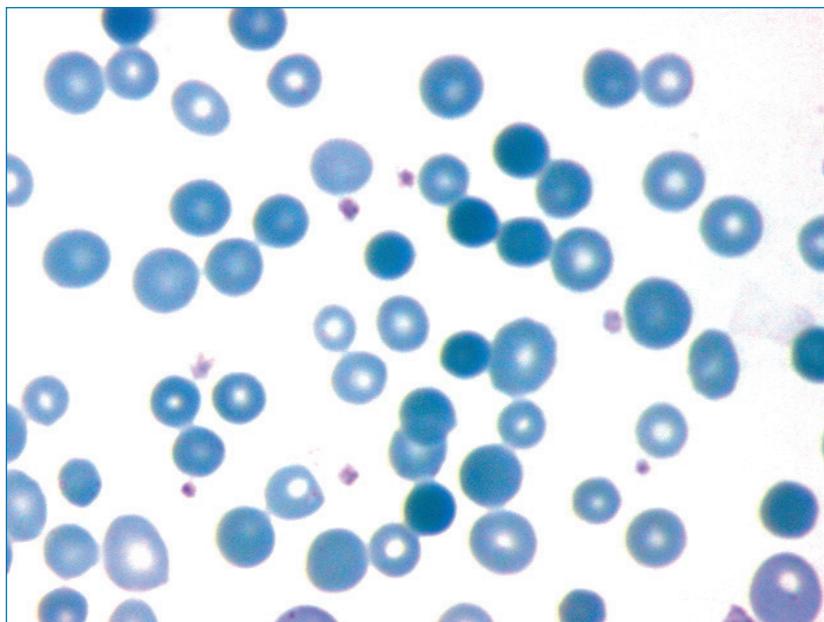


Figura 2.1-1. Esferocitosis congénita con gran expresividad en sangre periférica (x 500).

disminución de su deformabilidad. La hemoglobina puede ser normal o hallarse disminuida, mientras que la CCMH se encuentra aumentada (CCMH > 350 g/L) (Tabla 2.1-6).

En la actualidad, en ausencia de una definición molecular de la EH su diagnóstico se efectúa según determinados criterios clínicos y biológicos, como la presencia de esferocitos, la disminución de la resistencia osmótica eritrocitaria (ROE) o el atrapamiento de los hematíes preferentemente a nivel esplénico.

La resistencia osmótica eritrocitaria mide la capacidad de los hematíes para resistir el efecto hipotónico del medio y depende fundamentalmente de su relación S/V. El hematíe normal puede aumentar su volumen hasta un 70 % sin hemolizarse. Sin embargo, en la EH los hematíes tienen una menor capacidad para resistir la entrada de agua, es decir que presentan un aumento de su fragilidad osmótica.

TABLA 2.1-6. Parámetros hematimétricos en la esferocitosis hereditaria
Hemoglobina normal o ligeramente disminuida
VCM normal o ligeramente disminuido
CCMH aumentada (>350 g/L)
ESFEROCITOS
ROE disminuida

Eliptocitosis congénita

La eliptocitosis congénita (EC) constituye un grupo heterogéneo de alteraciones congénitas de la membrana eritrocitaria que se transmite de forma autosómica dominante y que se presenta en grupos étnicos muy diversos. Diferentes tipos de alteraciones moleculares pueden ser causa de EC, por lo que la expresividad clínica y morfológica de esta entidad es heterogénea. Su prevalencia global es aproximadamente de 250 a 500 por cada 10⁶ individuos. El defecto molecular responsable de la EC reside en las proteínas que constituyen el esqueleto de la membrana eritrocitaria o que enlazan dicho esqueleto a otras proteínas transmembranas. La mayoría de los casos de EC no presentan anemia (Tabla 2.1-7) y la hemólisis, cuando ocurre, es poco marcada. La observación de la morfología eritrocitaria pone de manifiesto la presencia de ovalocitos y eliptocitos (Figura 2.1-2).

TABLA 2.1-7. Parámetros hematimétricos en la eliptocitosis congénita
Hemoglobina normal o ligeramente disminuida
VCM normal o ligeramente aumentado
CCMH normal o ligeramente aumentada
ELIPTOCITOS
ROE Normal

Estomatocitosis congénitas: Hidrocitosis congénita y xerocitosis congénita

La hidrocitosis congénita (HC) y la xerocitosis congénita (XC) constituyen un subgrupo de anemias hemolíticas denominadas estomatocitosis, en las que la hemólisis aparece como consecuencia de un trastorno de la permeabilidad de la ME a los cationes sodio y potasio. En ellas se observa un aumento (HC) o una disminución (XC) del contenido acuoso eritrocitario.

La HC es un tipo de anemia hemolítica congénita caracterizada por un aumento de la permeabilidad pasiva al sodio y al potasio, lo que condiciona un aumento del contenido catiónico eritrocitario a expensas

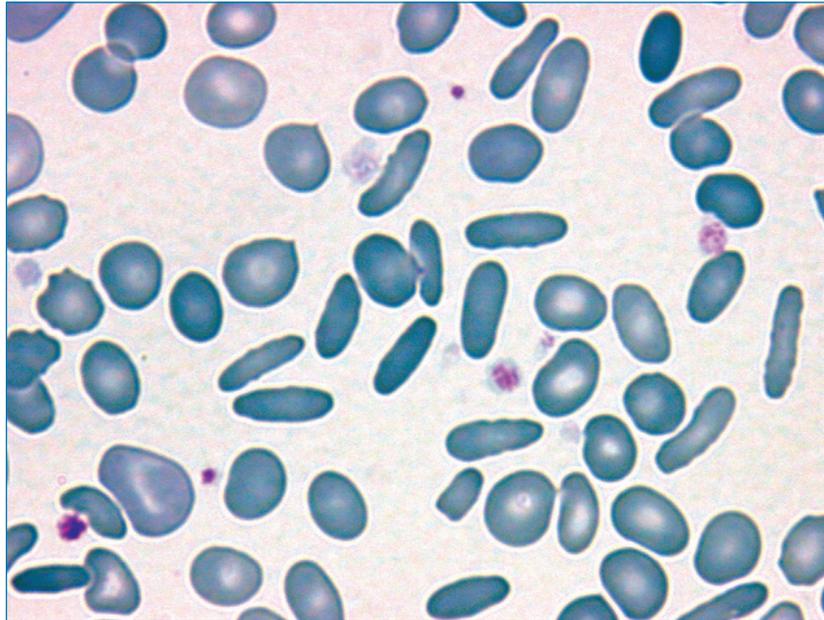


Figura 2.1-2. Presencia de algunos eliptocitos en sangre periférica en la eliptocitosis congénita.

del sodio junto a una hidratación de los hematíes. El aumento del contenido acuoso de los hematíes tiene como consecuencia una disminución de la CCMH (Tabla 2.1-8) y de la resistencia osmótica eritrocitaria, así como la observación de un elevado número de estomatocitos en el frotis de sangre periférica (Figura 2.1-3).

La variabilidad de la severidad clínica de la HC sugiere una heterogeneidad en los defectos moleculares que la originan, aunque está siempre implicada la banda 7 de las proteínas de la ME. La herencia es autosómica dominante, el grado de hemólisis es variable y ésta mejora considerablemente con la esplenectomía, debido a la importante retención esplénica que conlleva esta entidad.

TABLA 2.1-8. Parámetros hematimétricos en la hidrocitosis congénita

Hemoglobina normal o ligeramente disminuida
VCM normal o ligeramente aumentado
CCMH disminuida
ESTOMATOCITOS
ROE disminuida

La XC es un tipo de anemia hemolítica congénita en la que los hematíes presentan un trastorno primario de la permeabilidad a los cationes que conduce a su deshidratación. Al igual que en la HC, la severidad clínica y biológica del trastorno es variable. La presencia de hepatomegalia y esplenomegalia es un hecho frecuente, aunque no constante, y la esplenectomía en este caso no es una medida terapéutica eficaz. La herencia más probable de este tipo de anemia hemolítica congénita es la autosómica dominante y se han observado alteraciones tanto en la composición proteica como lipídica de la ME. La elevada permeabilidad a los cationes en la XC, especialmente al potasio, produce una disminución del contenido catiónico eritrocitario a expensas del potasio junto a la deshidratación de los hematíes. Ello se traduce en un aumento de la CCMH y de la resistencia osmótica eritrocitaria (Tabla 2.1-9). En la XC es característica la presencia en sangre periférica de excentrocitos o hematíes que presentan un desplazamiento del contenido hemoglobínico hacia los polos, dejando una zona central “vacía” de hemoglobina. Junto a ellos

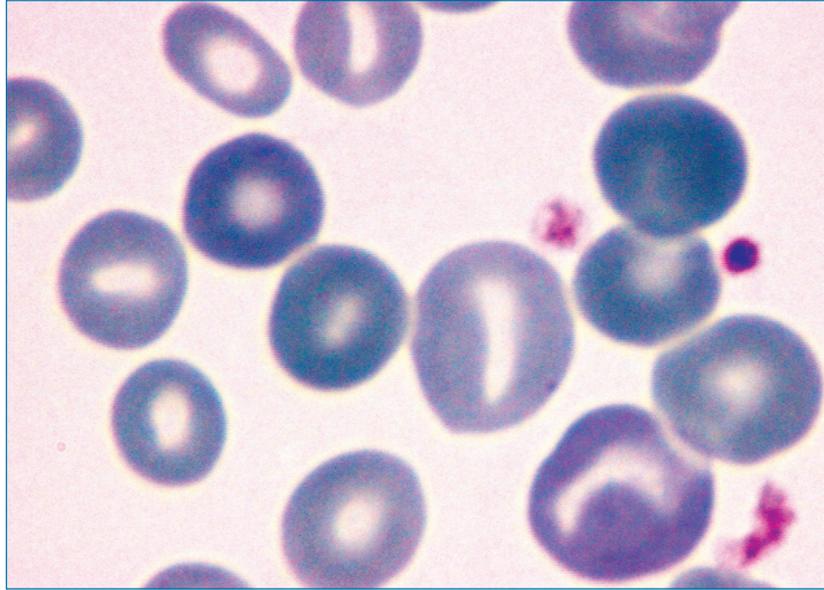


Figura 2.1-3. Estomatocitos en sangre periférica con la característica forma de boca en el centro.

TABLA 2.1-9. Parámetros hematimétricos en la xerocitosis congénita
Hemoglobina normal o ligeramente disminuida
VCM normal o ligeramente aumentado
CCMH aumentada (\rightarrow 350 g/L)
DIANOCITOS, ESTOMATOCITOS EXCENTROCITOS
ROE aumentada

es posible la observación de estomatocitos, dianocitos, esferocitos y esquistocitos. Mediante microscopía electrónica de transmisión, los excentrocitos muestran un aspecto morfológico que se ha denominado «en silla de montar».

Enzimopatías congénitas

Numerosas eritroenzimopatías se han descrito como causa de anemia hemolítica. Se han clasificado en diferentes grupos según la etapa del metabolismo que se vea afectada por el déficit enzimático:

- enzimopatías del metabolismo glucolítico, entre las que destaca el déficit de piruvatocinasa;
- enzimopatías del metabolismo óxido-reductor, entre las que la más importante es el déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa y
- enzimopatías del metabolismo nucleotídico, entre las que destaca el déficit de pirimidina-5'-nucleotidasa. En el déficit de piruvatocinasa predominan los equinocitos en sangre periférica, mientras que en el déficit de pirimidina-5'-nucleotidasa destaca la presencia de un marcado punteado basófilo eritrocitario.

Las porfirias también son consecuencia de un déficit enzimático congénito responsable de alteraciones cuantitativas del grupo hemo y que conlleva a una anemia hemolítica congénita con reticulocitosis y esplenomegalia.

A continuación se describe la eritroenzimopatía más frecuente y mejor estudiada, o déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G6PD).

Déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa

El déficit de G6PD es una enzimopatía del metabolismo del glutatión. La G6PD es un enzima que protege al hematíe del *stress* oxidativo. El enzima regula la vía de las pentosas-fosfato, cuyo déficit condiciona una disminución del poder reductor eritrocitario frente a la acción oxidante de diferentes sustancias, como por ejemplo el peróxido de hidrógeno (H_2O_2). Debido a ello, diversos fármacos o alimentos capaces de generar niveles elevados de H_2O_2 favorecen la desnaturalización de la hemoglobina y otras proteínas eritrocitarias, lo que provoca su precipitación en el interior del hematíe (cuerpos de Heinz).

El déficit de G6PD muestra un elevado polimorfismo genético, que es expresión de múltiples mutaciones de un gen situado en el cromosoma X. La herencia es recesiva ligada al sexo. Ocurre en diferentes grupos étnicos, aunque las variantes más comunes se dan en africanos. La más frecuente en nuestro país es la denominada *Variante Mediterránea*.

Así, el déficit de este enzima conlleva una mayor susceptibilidad de los hematíes a la hemólisis frente a determinadas infecciones, exposición a ciertos fármacos o ingesta de habas (agentes oxidantes). Durante los episodios hemolíticos la deformabilidad eritrocitaria está disminuida y, por consiguiente, su capacidad para atravesar las paredes de los senos esplénicos es menor. Las alteraciones morfológicas son poco manifiestas y se caracterizan por la presencia de excentrocitos esquistocitos y microsferocitos en casos de hemólisis intensa.

ANEMIAS HEMOLÍTICAS ADQUIRIDAS

La causa más frecuente de la anemia hemolítica adquirida es la presencia de autoanticuerpos contra los hematíes que provocan su destrucción, por lo que se denomina anemia hemolítica autoinmune. Entre las anemias hemolíticas adquiridas de base no inmune destacan las anemias hemolíticas mecánicas (mecanismo de hemólisis extracorpúscular) y la hemoglobinuria paroxística nocturna, que se caracteriza por un defecto intrínseco adquirido de las células sanguíneas con una disminución de la supervivencia de los hematíes (mecanismo de hemólisis intracorpúscular).

En la hemólisis extravascular la destrucción eritrocitaria ocurre mayoritariamente a nivel del SMF y suele acompañarse de esplenomegalia. Sin embargo, en la hemólisis intravascular la hemólisis tiene lugar preferentemente en el torrente sanguíneo y se acompaña de hemoglobinuria u orinas oscuras.

Anemias hemolíticas adquiridas de origen inmune: anemia hemolítica autoinmune e isoimmune

La anemia hemolítica autoinmune (AHAI) es un tipo de anemia hemolítica causada por autoanticuerpos (IgG o IgM) contra antígenos presentes en la membrana de los hematíes.

Los autoanticuerpos pueden ser:

- Autoanticuerpos calientes con actividad hemolítica a 37 °C.
- Autoanticuerpos fríos o crioaglutininas con actividad hemolítica entre 0 y 20 °C.
- Autoanticuerpos que se fijan a la membrana eritrocitaria a baja temperatura y presentan actividad hemolítica a 37 °C (temperatura corporal).

Las anemias hemolíticas isoimmune engloban la reacción hemolítica postransfusional y la enfermedad hemolítica del recién nacido, esta última debida a una agresión inmune de los eritrocitos fetales por anticuerpos maternos y que es secundaria al paso transplacentario de hematíes fetales hacia la madre durante el embarazo.

Anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes

La AHAI por anticuerpos calientes del tipo IgG es la más frecuente y puede darse: a) sin que exista un antecedente patológico demostrable (AHAI idiopática) o b) de forma secundaria a otras patologías de origen inmune, como el lupus eritematoso diseminado, la colitis ulcerosa o algunos síndromes linfoproliferativos

crónicos. En la AHAI por anticuerpos calientes la hemólisis es mayoritariamente extravascular como consecuencia de la fagocitosis de los hematíes por los macrófagos del bazo, médula ósea e hígado.

En sangre periférica se observa policromasia, esferocitos, esquistocitos y, de forma ocasional, algún eritroblasto circulante. El recuento de reticulocitos es siempre elevado. Es posible el hallazgo de polimorfonucleares o monocitos que muestran eritrofagocitosis. Junto a la anemia suele observarse una leucocitosis y cifras de plaquetas normales. El diagnóstico de la AHAI se realiza mediante la prueba de Coombs, que consta de dos etapas: a) directa y b) indirecta.

- **Coombs directo:** Los hematíes del paciente con AHAI (que pueden presentar IgG en su superficie) se ponen en contacto con el suero de Coombs (antiglobulina polivalente). Los anticuerpos humanos del suero de Coombs se unen a los anticuerpos IgG de la membrana eritrocitaria, cuando éstos están presentes. Si se observa la aglutinación de los hematíes, la prueba de Coombs se considera positiva.

En ocasiones, cuando la concentración de autoanticuerpos es muy baja, la técnica no es capaz de detectar su presencia y la prueba de Coombs puede ser negativa. La presencia del autoanticuerpo puede demostrarse también a partir del plasma o suero del paciente mediante el test de Coombs indirecto.

- **Coombs indirecto:** El suero del paciente se pone en contacto con hematíes normales lavados. Si en el suero del paciente existen anticuerpos, éstos se fijan a la membrana de los hematíes normales. En un segundo paso los hematíes sensibilizados se ponen en contacto con el suero de Coombs, como se ha descrito en la etapa directa. La aglutinación positiva pone de manifiesto la existencia de anticuerpos en el suero del paciente.

Anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos fríos o crioaglutininas

La AHAI por anticuerpos fríos o crioaglutininas puede presentarse de forma crónica (aumento monoclonal de inmunoglobulinas), o bien de forma aguda y transitoria (con aumento notable y policlonal de las inmunoglobulinas). La forma crónica es la más frecuente y suele observarse en pacientes de edad avanzada. Cuando no se encuentra una enfermedad aparente que justifique la aparición de una AHAI por crioaglutininas se considera idiopática, aunque con frecuencia es secundaria a síndromes linfoproliferativos crónicos o a neoplasias no hematológicas (carcinoma pulmonar, metastático de colon o tumor mixto de parótida). La expresividad clínica de la forma crónica de AHAI por crioaglutininas consiste en un síndrome hemolítico estable en el tiempo, con anemia moderada, ictericia y esplenomegalia, y que puede agravarse con la exposición al frío debido a que éste facilita la actividad hemolizante de las crioaglutininas.

La forma aguda y transitoria de AHAI por anticuerpos fríos es más frecuente en niños y en adultos jóvenes y se asocia con frecuencia a una infección vírica, especialmente al virus de Epstein Barr (mononucleosis infecciosa), virus A de la gripe o citomegalovirus. También puede deberse a infecciones por *Mycoplasma pneumoniae*, listeriosis, sífilis, tripanosomiasis, paludismo o endocarditis bacteriana subaguda. Cursa con un síndrome hemolítico agudo de carácter intravascular, autolimitado y con tendencia a la remisión espontánea.

En la AHAI por crioaglutininas es característica la aglutinación de los hematíes al realizar una extensión de sangre. Dicha aglutinación espontánea de los hematíes es también la responsable de los errores en determinados parámetros de los hemogramas obtenidos en los autoanalizadores basados en la impedancia.

En la AHAI por anticuerpos fríos, el título de crioaglutininas en suero suele ser elevado y la prueba de Coombs directa es positiva. A diferencia de la AHAI por anticuerpos calientes (IgG), en la AHAI por crioaglutininas (IgM + C3b) el lavado de los hematíes produce la desaparición de las IgM, por lo que la fracción C3b es la responsable de la aglutinación eritrocitaria al añadir la antiglobulina polivalente.

Hemoglobinuria paroxística a frigore

La hemoglobinuria paroxística a frigore es un tipo de AHAI debida a la presencia de la denominada crio-hemolisina bifásica de Donath Landsteiner (IgG). Se observa preferentemente en el curso de determinadas infecciones, como la sífilis terciaria, o víricas (mononucleosis, parotiditis, citomegalovirus o sarampión).

Las manifestaciones clínicas comienzan de forma brusca, después de la exposición al frío, con un síndrome hemolítico que se acompaña de la emisión de orinas oscuras (hemoglobinuria) y hemoglobinemia. En suero se detecta el anticuerpo de Donath Landsteiner. La observación de la morfología eritrocitaria revela la presencia de intensa poiquilocitosis, policromasia, esféricitos y eritrofagocitosis neutrofílica.

Anemias hemolíticas adquiridas de origen no inmune

Las anemias hemolíticas adquiridas de origen no inmune son menos frecuentes y en ellas la prueba de Coombs siempre es negativa. Todas ellas son anemias hemolíticas debidas a un mecanismo *extracorpúscular*, excepto la hemoglobinuria paroxística nocturna, que es debida a un defecto adquirido de la membrana eritrocitaria (mecanismo de hemólisis *intracorpúscular*).

La acción de determinados tóxicos y el efecto de alteraciones metabólicas diversas sobre la membrana eritrocitaria constituyen mecanismos de hemólisis extracorpúscular de origen no inmune. Agentes tóxicos y oxidantes, como el plomo, el arsénico, determinados fármacos (rifampicina, penicilina) y otros pueden producir hemólisis actuando sobre la membrana del hematíe. Asimismo, ciertas infecciones por gérmenes (*Clostridium*) o parásitos (*Plasmodium*) pueden ocasionar también una anemia hemolítica.

Trastornos metabólicos adquiridos, como determinadas hepatopatías, la uremia, la hiperlipemia y otros, o congénitos (enfermedad de Wilson o déficit de ceruloplasmina) pueden ser también una causa de este tipo de hemólisis. En la insuficiencia hepatocelular grave debida a intoxicación crónica por alcohol puede observarse una anemia hemolítica intensa con presencia de acantocitos (hematíes con espículas repartidas de forma asimétrica alrededor de su membrana).

En la insuficiencia renal aumenta la concentración plasmática de determinados metabolitos (especialmente derivados guanidínicos) que pueden causar un efecto hemolítico. En estos casos puede observarse en sangre periférica la presencia de equinocitos (hematíes con espículas repartidas de forma simétrica alrededor de su membrana).

El hiperesplenismo también puede ser una causa de hemólisis. Cuando el bazo aumenta su tamaño se produce un incremento de sus funciones (eliminación de células sanguíneas al finalizar su ciclo vital fisiológico o de hematíes con cuerpos de inclusión), lo que se denomina hiperesplenismo. Ello conlleva una mayor retención de células sanguíneas con la consecuente anemia, aunque no es infrecuente la coexistencia de leucopenia y trombopenia.

Determinadas lesiones en el sistema vascular (corazón, grandes vasos y/o microcirculación) pueden causar también la fragmentación o hemólisis mecánica de los eritrocitos. Lesiones de los pequeños vasos pueden ser causa de una anemia hemolítica microangiopática. Su mecanismo es por una microangiopatía trombótica o formación de microtrombos que dificultan el paso de los hematíes facilitando su fragmentación mecánica, como ocurre en:

- Síndrome hemolítico urémico.
- Púrpura trombótica trombocitopénica.

Síndrome hemolítico urémico

El síndrome hemolítico urémico (SHU) es una enfermedad propia de la edad infantil o juvenil. En un 75 % de los casos el SHU es secundario a una infección bacteriana (*E. Coli*, *Shigella dysenteriae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Salmonella typhi*, *Yersinia*, *Campylobacter*) o vírica (virus tipo varicela, *Echo*, *Coxsackie* y HIV) y se caracteriza por una coagulación intravascular a nivel de la microcirculación renal. El SHU se caracteriza por **anemia hemolítica microangiopática**, junto a **trombocitopenia** e **insuficiencia renal aguda** debido a la presencia de trombos a nivel de la microcirculación glomerular. Las toxinas bacterianas liberadas durante la infección (previa a la instauración de una insuficiencia renal) podrían actuar sobre el endotelio vascular, alterando la regulación de la hemostasia con la liberación de sustancias que favorecerían la agregación plaquetaria.

Se conocen dos tipos de SHU: 1) precedido por episodio de gastroenteritis aguda y diarrea sanguinolenta y 2) atípico sin antecedentes previos de diarrea.

TABLA 2.1-10. Anemias hemolíticas adquiridas de origen no inmune

Hemólisis extracorpúscular	<i>Anemias hemolíticas mecánicas</i>	Anemias microangiopáticas: PTT y SHU Prótesis valvulares y enfermedades de grandes vasos Traumáticas
	<i>Agentes fisicoquímicos</i>	Agentes oxidantes Hemodiálisis Venenos Hemólisis por calor (grandes quemados)
	<i>Enfermedades infecciosas</i>	Por parásitos: paludismo, toxoplasmosis, leishmaniasis, babesiosis Por bacterias: <i>Bartonella</i> spp., <i>Clostridium</i> spp., <i>Vibrio cholerae</i>
Hemólisis intracorpúscular	Hemoglobinuria paroxística nocturna	

Hallazgos de laboratorio

Los hallazgos de laboratorio que ponen de manifiesto la anemia hemolítica son los siguientes: disminución de la hemoglobina y hematocrito, reticulocitosis, aumento de la bilirrubina indirecta y disminución de la haptoglobina en suero y aumento del urobilinógeno en orina. La enzima lactatodeshidrogenasa (LDH) sérica también se encuentra elevada debido a la liberación al plasma de la LDH de los hematíes destruidos. Cuando la fragmentación eritrocitaria es muy intensa se produce una hemólisis intravascular con cantidades variables de hemoglobinemia, hemoglobinuria y disminución muy marcada de la haptoglobina sérica debido a su unión a la hemoglobina libre en el plasma. Generalmente se observa una disminución entre leve y moderada de las plaquetas y evidencia de insuficiencia renal con concentraciones séricas elevadas de creatinina, proteinuria, hematuria y presencia de cilindros hialinos granulares y eritrocíticos en la orina.

Desde el punto de vista clínico, las alteraciones fisiopatológicas y bioquímicas mencionadas pueden dar lugar a ictericia, orinas oscuras y esplenomegalia.

Como se ha comentado previamente, el cuadro clínico hemolítico (hemólisis intravascular) suele acompañarse de insuficiencia renal y uremia. La anemia suele ser intensa y regenerativa, es decir con aumento de la cifra de reticulocitos. La observación de la morfología eritrocitaria pone de manifiesto la presencia de esquistocitos y microsferocitos y la cifra de plaquetas suele hallarse disminuida.

Fisiopatología y tipos

Se conocen dos tipos de SHU: 1) SHU D+ precedido por episodio de gastroenteritis aguda y diarrea sanguinolenta y en relación con mayor frecuencia a diferentes serotipos de *Escherichia coli* enterohemorrágica y 2) atípico sin antecedentes previos de diarrea.

Con respecto a los mecanismos fisiopatológicos del SHU D+, aunque no se conocen con precisión, al parecer las toxinas junto a las citosinas secretadas como consecuencia de la infección podrían inducir cambios protrombóticos en las células endoteliales con formación de trombos de plaquetas y fibrina que bloquearían la microcirculación a nivel glomerular y, en consecuencia, dar lugar a una insuficiencia renal aguda. Los pacientes mejoran con medidas tales como hidratación, diálisis o transfusiones.

El SHU atípico constituye el 10 % de los casos, es más frecuente en la edad adulta y tiene un pronóstico más desfavorable. Alrededor de la mitad son familiares y la causa estriba en mutaciones en los genes que codifican la proteínas implicadas en la vía alternativa del complemento o en su regulación. Tales mutaciones conllevan una activación incontrolada de la vía del complemento, lo que conlleva a una lesión a nivel de las células endoteliales, la activación de las plaquetas y de los factores de coagulación y la formación de trombos de plaquetas y fibrina que obstruyen la circulación a nivel glomerular. Finalmente, los casos no familiares o esporádicos se atribuyen a determinados fármacos, cáncer, trasplante de órganos, embarazo o infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Púrpura trombótica trombocitopénica

La púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) tiene una incidencia predominante entre los 30 y los 40 años de edad. Es más frecuente en adultos y con un predominio en el sexo femenino y se asocia con frecuencia a embarazo, ingesta de determinados medicamentos, enfermedades de naturaleza inmune, infecciones y neoplasias. Se trata de una microangiopatía trombótica que afecta al endotelio de arteriolas y capilares de diferentes órganos, tales como el cerebro, el corazón, el hígado o el riñón. Se caracteriza por la presencia de una anemia hemolítica junto a una trombocitopenia y trastornos renales y neurológicos.

Hallazgos de laboratorio

Dado que la PTT es una enfermedad que se manifiesta por la aparición brusca de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia intensa y concentración sérica marcadamente elevada de LDH, otros hallazgos típicos que encontraremos en el laboratorio en su presentación serán los siguientes: disminución de la hemoglobina (<100 g/L, recuento de plaquetas inferior a $20 \times 10^9/L$ y una morfología eritrocitaria característica con presencia de una poiquilocitosis intensa, esquistocitos y microsferocitos. Las marcadas alteraciones morfológicas que se observan en la serie roja nos permiten realizar el diagnóstico diferencial de la PTT con la púrpura trombopénica idiopática. Cuando la médula ósea responda a la anemia podremos observar además la presencia de policromasia y eritroblastos. El recuento de leucocitos puede incrementarse con presencia de granulocitos inmaduros. En la orina puede observarse un aumento de proteínas junto a hematíes y cilindros urinarios en función de la intensidad del daño renal. A diferencia de la coagulación intravascular diseminada los valores de las pruebas de coagulación entran dentro de la normalidad.

Fisiopatología y tipos

La fisiopatología de la PTT implica la liberación de multímeros largos del factor de von Willebrand por las células del endotelio vascular, que se adhieren a las células endoteliales activándose la agregación plaquetaria. Durante el proceso las plaquetas se eliminan de la circulación, por lo que se asocia a trombocitopenia intensa, y los microtrombos de plaquetas y factor de von Willebrand (de naturaleza hialina) bloquean los vasos de pequeño calibre, lo que tiene como consecuencia una posible isquemia cerebral, renal y de otros órganos. Junto a ello, los hematíes se fragmentan debido a su roce con los microtrombos que bloquean parcialmente la luz de los pequeños vasos. El incremento de la LDH sérica está también influenciado por la isquemia tisular masiva.

La PTT puede ser adquirida o familiar. En el primer caso, es una enfermedad heterogénea y los mecanismos que desencadenan la enfermedad no son bien conocidos.

La PTT adquirida se presenta en la mitad de los pacientes y se asocia a trasplante de progenitores hematopoyéticos, embarazo, cáncer diseminado, trastornos autoinmunitarios, infección sistémica y la ingesta de determinados fármacos, tales como antiagregantes plaquetarios o quimioterapia.

En los casos de PTT no secundaria o idiopática, los pacientes presentan en un 50-80 % de los casos una deficiencia muy intensa de la proteasa que escinde el factor de von Willebrand a menos de un 10% de su actividad y que es conocida como ADAMTS13. Esta proteasa en condiciones normales escinde los multímeros largos del factor de von Willebrand en segmentos más cortos a medida que se liberan de las células endoteliales. Con ello se evita la adhesión excesiva de las plaquetas, su agregación y la formación de microtrombos.

La deficiencia de ADAMTS13 en la APTT adquirida se ha asociado a autoanticuerpos inhibidores del tipo IgG. Sin embargo estos autoanticuerpos no se encuentran en todos los pacientes con la deficiencia, siendo en estos casos desconocida la causa que origina la PTT.

Un 80 % de los pacientes con PTT responde favorablemente al recambio plasmático (por eliminación de los autoanticuerpos y por reposición de la proteasa de los donantes). Por tanto, para evitar un desenlace fatal en estos pacientes es imprescindible que se realice el diagnóstico tan pronto como sea posible. Algunos pacientes que responden al tratamiento pueden presentar recidivas. Los casos de PTT secundaria no responden tan bien al recambio plasmático, por lo que su pronóstico es más desfavorable.

Por último, las PTT familiares se deben mutaciones en el gen ADAMTS13, que conllevan una reducción de la actividad de la proteasa ADAMTS13, presentándose en la primera infancia y con episodios recidivantes. Sin embargo, algunos de los pacientes no son sintomáticos hasta la edad adulta, desencadenándose la enfermedad por un embarazo o una infección grave.

Otras causas de microangiopatía trombótica

Junto al síndrome hemolítico urémico y a la púrpura trombótica trombocitopénica, la anemia hemolítica por microangiopatía trombótica y con la presencia de esquistocitos en sangre periférica puede deberse asimismo al síndrome de HELLP (*hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets*) en relación con una disfunción endotelial asociada a hipertensión en el embarazo, carcinomas diseminados, administración de citostáticos, embarazo, tumores angiomasos y procesos vasculíticos diversos.

El síndrome HELLP es una complicación grave del embarazo y se denomina así por su presentación característica con hemólisis, elevación de los enzimas hepáticos y recuento bajo de plaquetas. Se produce en menos del 1 % de los embarazos, pero el porcentaje se incrementa al 10-20 % de las pacientes con preeclampsia y con mayor frecuencia durante el tercer trimestre. La insuficiencia vascular a nivel de la placenta conlleva a una disfunción de las células endoteliales maternas, lo que tiene como consecuencia una activación de las plaquetas con depósito de fibrina en la microcirculación, especialmente a nivel del hígado.

Finalmente, añadir que se puede desencadenar una anemia hemolítica microangiopática en relación a una crisis hipertensiva o aumento brusco e intenso de la presión arterial con daño de órganos, sobre todo a nivel de corazón, cerebro y riñones. La hipertensión repentina induce una tensión mecánica que daña las células endoteliales, con aumento de la permeabilidad vascular y la activación de factores de la coagulación y plaquetas con depósito de fibrina a nivel de los vasos dañados. Cuando la hipertensión se controla desaparece la fragmentación de los hematíes y el recuento de plaquetas recupera la normalidad en pocos días.

Hemoglobinuria paroxística nocturna

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es un síndrome hemolítico secundario a una alteración adquirida de la membrana eritrocitaria, que tiene como consecuencia una sensibilidad eritrocitaria aumentada a la acción lítica del complemento (C3b). Se debe a un déficit global de proteínas reguladoras de la actividad del complemento, motivo por el que aumenta su actividad lítica. Estas proteínas tienen en común el hecho de hallarse unidas a la membrana del hematíe a través de grupos glucosil fosfatidil inositol o GFI. El déficit obedece a la existencia de mutaciones somáticas en el gen del fosfatidil inositol glicano de clase A (PIG-A) situado en el cromosoma X. La HPN es un trastorno de tipo clonal que afecta a la célula madre pluripotente, por lo que se afectan las tres series hematopoyéticas en sangre periférica: hematíes, leucocitos y plaquetas. No es infrecuente el desarrollo de una HPN después de una anemia aplásica idiopática, bien durante la fase de recuperación o después del tratamiento.

La HPN afecta a ambos sexos y su mayor incidencia se sitúa entre los 30 y 40 años. En la HPN se produce una hemólisis crónica intravascular junto a una hemosiderinuria (pérdida de hierro por la orina). La anemia evoluciona en forma de crisis espontáneas durante el sueño (nocturna) o favorecidas por situaciones de estrés (infecciones, intervenciones quirúrgicas o ejercicio intenso). Suele acompañarse de leucopenia y plaquetopenia, junto a un aumento de la cifra de reticulocitos durante la fase activa de la enfermedad. Debido a la pérdida de hierro por la orina es frecuente el hallazgo de una ferropenia. Algunos pacientes presentan determinadas complicaciones en forma de trombosis venosas, entre las que destaca el síndrome de Budd-Chiari o trombosis de las venas suprahepáticas.

Hallazgos de laboratorio

En la HPN la morfología eritrocitaria se halla alterada durante la crisis hemolítica aguda (presencia de esféricitos) o cuando existe una marcada ferropenia. Los antígenos CD55 y CD59 en los hematíes y leucocitos se encuentran disminuidos. La *prueba de hemólisis en suero acidificado* es positiva, tanto al incubar los hematíes con el propio suero acidificado como frente a un suero de otro individuo también acidificado (*prueba de Ham*). Finalmente, las fosfatasa alcalinas granulocíticas y la acetilcolinesterasa eritrocitaria se encuentran disminuidas en la HPN.



PUNTOS CLAVE

- Una disminución importante de la hemoglobina, junto a elevación del VCM en torno a 110-120 fL con reticulocitos disminuidos, ovalocitos y macroovalocitos, algún esquistocito y presencia de pleocariocitos es indicativo de anemia megaloblástica arregenerativa.
- Las hemoglobinopatías constituyen alteraciones genéticas debidas a mutaciones a nivel de las cadenas de globina que se traducen en: 1) Alteraciones cuantitativas que se deben a una disminución de la síntesis de una cadena globínica normal (talasemias) y 2) Alteraciones cualitativas que se deben a una modificación estructural de una determinada cadena globínica (anemia falciforme o drepanocitosis).
- En la -talasemia menor (forma heterocigota) la hemoglobina suele ser normal, el VCM suele estar disminuido (< 80 fL) y el número de hematíes se encuentra elevado. El hallazgo casual en el laboratorio de una poliglobulia microcítica con cifras normales de hemoglobina sugiere una -talasemia en su forma heterocigota.
- Las causas intrínsecas de hemólisis afectan a la estructura del hematíe (membrana, hemoglobina, enzimas del metabolismo) y tienen un origen congénito, con excepción de la hemoglobinuria paroxística nocturna o HPN, que se debe a una alteración adquirida de la membrana eritrocitaria.
- En el déficit enzimático de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa las causas intrínsecas de hemólisis afectan a la estructura del hematíe (membrana, hemoglobina, enzimas del metabolismo) y tienen un origen congénito.
- Entre las anemias hemolíticas adquiridas de base no inmune destacan las anemias hemolíticas mecánicas (mecanismo de hemólisis extracorpúscular) y la hemoglobinuria paroxística nocturna, que se caracteriza por un defecto intrínseco adquirido de las células sanguíneas con una disminución de la supervivencia de los hematíes (mecanismo de hemólisis intracorpúscular).
- Dado que la PTT es una enfermedad que se manifiesta por la aparición brusca de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia intensa y concentración sérica marcadamente elevada de LDH, otros hallazgos típicos que encontraremos en el laboratorio en su presentación serán los siguientes: disminución de la hemoglobina (<100 g/L, recuento de plaquetas inferior a $20 \times 10^9/L$ y una morfología eritrocitaria característica con presencia de una poiquilocitosis intensa, esquistocitos y microsferocitos.



BIBLIOGRAFÍA

- Bain BJ. Blood cell morphology in health and disease. In: Dacie and Lewis Practical Hematology, 9th edn. Bates I, Bain BJ, Lewis SM, eds. London: Churchill Livingstone; 2001; 65-99.
- Bain BJ. Haemoglobinopathy Diagnosis. Second edition, 2006.
- Bain BJ. Diagnosis from the Blood Smear. N Engl J Med. 2005; 353, 498-507.
- Carver MF, Huisman THJ. International hemoglobin information center variant list. Hemoglobin. 1996; 20:213-225.
- Gulati G. Blood Cell Morphology Grading Guide, 3rd edn. Chicago, IL: American Society for Clinical Pathology Press. 2009; 1-45.
- Hosnut FO, Ozcay F, Bayrakci US, Avci Z, Özbek N. Etiology of hemolysis in two patients with hepatitis A infection: glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency or autoimmune hemolytic anemia. Eur J Pediatr. 2008; 167:1435-1439 DOI 10.1007/s00431-008-0694-1.
- Malla M, Seetharam M. To treat or not to treat: a rare case of pseudo-thrombotic thrombocytopenic purpura in a Jehovah's Witness. Transfusion. 2015; doi:10.1111/trf.13285
- Merino A. Manual de Citología de Sangre Periférica. Ed Panamericana. Madrid, 2018.
- Moake JL. Thrombotic microangiopathies. N Engl J Med. 2002; 347:589-600
- Morales-Indiano C. Diagnóstico diferencial de las hemoglobinopatías. Ed Cont Lab Clín. 2016; 28: 53-71.
- Palek J. Hereditary elliptocytosis and related disorders. In: Hematology, 4th edn. Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Lichtman MA (eds). New York: McGraw Hill. 1990; 569-581.
- Vives Corrons JL, Besson I, Merino A, Monteagudo J, Reverter JC, Aguilar JL y Enrich C. Occurrence of hereditary leaky red cell syndrome and partial coagulation factor VII deficiency. Acta Hematologica. 1991; 86(4):194-199.
- JL Vives Corrons. Anemias hemolíticas adquiridas. En: Hematología Clínica. Cuarta edición. Sans Sabrafen J, Besses C, Vives Corrons JL, Castillo R, Woessner S. Ed Harcourt. Madrid, 2002.
- Zini G, d'Onofrio G, Briggs C, Erber W, Jou JM, Lee SH, McFadden S, Vives-Corrons JL, Yutaka N, Lesesve JF. ICSH recommendations for identification, diagnostic value, and quantitation of schistocytes. Int J Lab Hematol. 2012; 34:107-16.