

Anemias Hemolíticas

Bioq. Esp. María Fernanda Fassetta

Defectos corpusculares que producen HEMÓLISIS



Definición

- Son anemias causadas por defectos genéticos a nivel del GR, ya sea por alteraciones en la hemoglobina (hemoglobinopatías), en la membrana eritrocitaria (membranopatías) o en las enzimas del metabolismo del eritrocito (enzimopatías).

HEMOGLOBINOPATÍAS

Hemoglobinopatías

- El humano sintetiza seis cadenas de globina distintas: Alfa, beta, gamma, delta, épsilon y zeta. El gen de las cadenas alfa y zeta se encuentran ubicadas en el cromosoma 16, mientras que el resto se ubica en el cromosoma 11.

Tabla 11. Tipos de hemoglobinas	
Hemoglobina A	$2\alpha + 2\beta$, hemoglobina principal en el adulto
Hemoglobina A2	$2\alpha + 2\delta$, hemoglobina minoritaria en el adulto (2,5%)
Hemoglobina F	$2\alpha + 2\gamma$, hemoglobina fetal (presenta mayor afinidad por el oxígeno que la hemoglobina del adulto)
Hemoglobina Gower I	$2z + 2\varepsilon$, hemoglobina embrionaria
Hemoglobina Gower II	$2\alpha + 2z$, hemoglobina embrionaria más abundante
Hemoglobina Portlan	$2z + 2\gamma$, hemoglobina embrionaria

Hemoglobinopatías

- Las hemoglobinopatías constituyen alteraciones de la síntesis de las cadenas de globinas
 - Hemoglobinopatías estructurales: Se produce una síntesis de una cadena de globina anómala (alteración cualitativa).
 - Talasemias: Se produce una disminución de síntesis de una o varias cadenas de globina normales (alteración cuantitativa).
 - Hemoglobinopatías talasémicas: combinación de ambas.

Hemoglobinopatías estructurales

- Se producen por mutaciones genéticas que conllevan la síntesis de hemoglobinas estructuralmente distintas a la hemoglobina del adulto.
- Son cualitativas.
- Estas hemoglobinas anómalas presentan distintas propiedades fisicoquímicas: Alteraciones en su solubilidad, estabilidad, afinidad por el oxígeno, acumulación de metahemoglobina, etc.
- Las mutaciones de aminoácidos situadas en la superficie de la molécula de Hb sólo producen modificaciones de la carga eléctrica. Los cambios en aminoácidos internos ocasionan una importante alteración estructural y funcional de la Hb, y su repercusión clínica suele ser mayor.
- Existen más de 800 variantes descritas, aunque mayoritariamente no cursan con síntomas.
- Las manifestaciones clínicas suelen aparecer en pacientes con afectación en el gen de la cadena β . Dentro de este grupo, las hemoglobinopatías más prevalentes son la Hb S, Hb C, Hb E y Hb D, siendo la más relevante por su gravedad la forma homocigota de Hb S (drepanocitosis).

Hemoglobinas Estructurales

Hemoglobinopatías estructurales de importancia clínica.

- Síndromes por hemoglobina S
 - Heterocigota
 - Homocigota
 - Doble heterocigota con otra hemoglobinopatía
- Hemoglobinas inestables
 - Anemia congénita con cuerpos de Heinz
- Hemoglobinas con afinidad anormal por el oxígeno
 - Alta afinidad: eritrocitosis familiar
 - Baja afinidad: cianosis familiar
- Hemoglobinas M
 - Cianosis familiar
- Hemoglobinopatías talasémicas
 - Fenotipo β -talasemia
 - Hemoglobina Lepore
 - Hemoglobina E
 - Otras (Indianápolis, Geneve, etc.)
 - Fenotipo α -talasemia
 - Hemoglobina Constant Spring, etc.

Drepanocitosis (Síndromes por Hb S)

- La Hb S ($\alpha\beta6\text{Glu}\rightarrow\text{Val}$) es el resultado de una mutación en el codón que codifica el sexto aminoácido de la cadena β globina. El reemplazo de valina por ácido glutámico modifica las propiedades físicas y químicas de la molécula, facilitando su identificación en la electroforesis de hemoglobina.
- La principal característica de la Hb S es su capacidad para formar un polímero con las moléculas adyacentes cuando está desoxigenada, deformando así al eritrocito, que adquiere entonces la forma de hoz típica.
- El término “síndrome por Hb S” incluye a todas las situaciones en las que se hereda el gen HBB que codifica para Hb S, ya sea en estado homocigota o heterocigota.
- El “término enfermedad” por Hb S incluye a los genotipos que se asocian con anemia hemolítica y episodios vaso-oclusivos dolorosos: Hb S/S, Hb S/C, Hb S/ β^0 talasemia, Hb S/ β^+ talasemia y otras menos frecuentes.

Drepanocitosis (Síndromes por Hb S)

- La rigidez de los hematíes aumenta la viscosidad de la sangre, con una capacidad de adhesión anómala a otras células de la sangre como glóbulos blancos promoviendo la llegada de sustancias proinflamatorias que dañan el vaso y lo obstruyen.
- Los cambios en la viabilidad e integridad de los eritrocitos tienen como consecuencia la hemólisis, extravascular e intravascular, y la vasoclusión.
- Las formas heterocigotas (portador sano o “rasgo falciforme”) cursan de forma asintomática y no presentan alteraciones en el hemograma.
- Las formas homocigotas presentan crisis vaso-oclusivas y hemolíticas.



Drepanocitosis- Diagnóstico de laboratorio

HEMOGRAMA

- Los niveles de hemoglobina son normales en los heterocigotas y moderada a severamente disminuidos en los homocigotas; en las asociaciones de Hb S con otras hemoglobinopatías están disminuidos en grados variables.
- El VCM es normal o ligeramente elevado, está disminuido en las asociaciones de Hb S con otras patologías (talasemia).
- La morfología eritrocitaria es normal en el portador de Hb S; en el homocigota las alteraciones generalmente se presentan luego de los 6 meses de vida, con marcada anisopoiquilocitosis, drepanocitos, dianocitos, policromatofilia y cuerpos de Howell-Jolly.

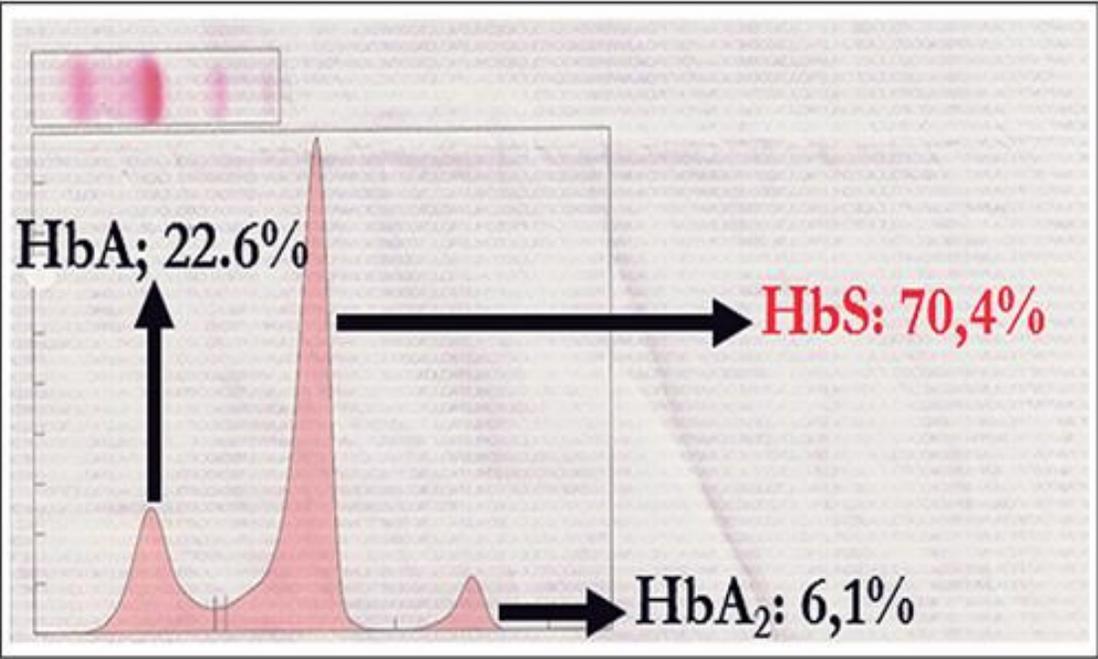
ELECTROFORESIS DE HEMOGLOBINAS

- En acetato o gel de agarosa en medio alcalino la Hb S tiene una movilidad intermedia entre Hb A y Hb A2. En la electroforesis capilar se manifiesta con un pico en zona 5. Dado que hay variantes de hemoglobina bastante frecuentes que en medio alcalino tienen igual movilidad electroforética que la Hb S es recomendable realizar también electroforesis en gel de agar en medio ácido.

OTRAS PRUEBAS

- Las pruebas de drepanoformación inducida por metabisulfito de sodio y/o la del descenso de la solubilidad con ditionito de sodio son característicamente positivas y confirman el diagnóstico.
- Biología molecular: debe quedar reservada para situaciones especiales como ausencia de familiares, transfusiones repetidas o en pacientes con sospecha de genotipos complejos

Drepanocitosis- Diagnóstico de laboratorio



Drepanocitosis- Clínica

Anemia y sus complicaciones

-Exacerbación de la anemia

- Hiperhemólisis
- Secuestro esplénico
- Crisis aplásicas

-Complicaciones relacionadas a transfusiones

- Síndrome de hiperviscosidad
- Hemólisis inmune
- Sobrecarga de hierro

Dolor

-Crisis vasooclusivas

-Fallo multiorgánico agudo

-Dolor iatrogénico

-Dolor neuronopático

Daño orgánico crónico

-Complicaciones neurológicas

-Complicaciones pulmonares

-Complicaciones cardiovasculares

-Complicaciones hepatobiliares y gastrointestinales

- Colecistitis
- Litiasis vesicular/barro biliar
- Secuestro hepático
- Colestasis intrahepática
- Hepatitis virales

-Complicaciones esplénicas

-Complicaciones del crecimiento y desarrollo

- Retardo de crecimiento
- Retardo puberal

-Complicaciones musculares, óseas y cutáneas

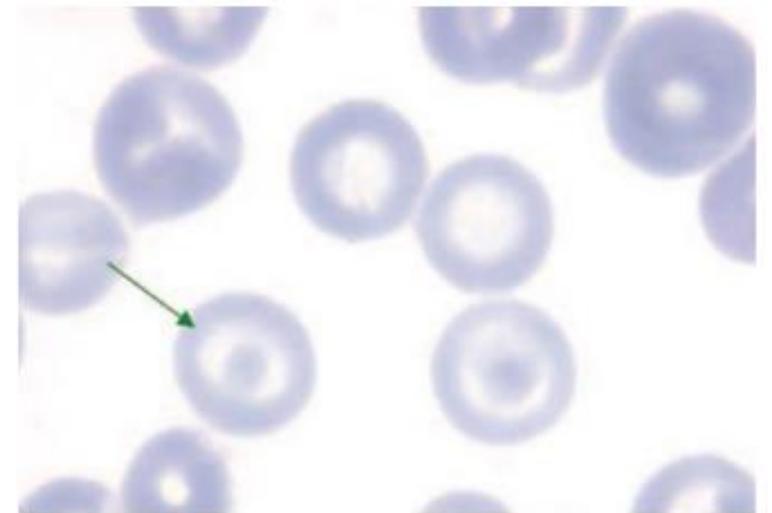
-Complicaciones renales y genitourinarias

-Complicaciones oftalmológicas

-Complicaciones óticas

Hemoglobinopatía C

- La hemoglobina C es la segunda hemoglobinopatía más frecuente después de la Hb S.
- Consiste en una sustitución del aminoácido glutámico por lisina en la posición 6 de la cadena β de la hemoglobina.
- En el frotis de sangre periférica es típica la presencia de hematíes en diana (dianocitos) o codocitos.
- Para el dx se requiere electroforesis de Hbs.



Hemoglobinas inestables

- Debidas a sustituciones de aminoácidos en lugares críticos de la molécula que determinan la pérdida de estabilidad de la estructura tetramérica. Al disminuir la solubilidad se ve favorecida la formación de complejos de hemoglobina precipitada y desnaturalizada que reciben el nombre de Cuerpos de Heinz.
- Sólo las variantes de cadena alfa, beta y gama se asocian a manifestaciones clínicas.
- La mayoría de las hemoglobinas inestables dan sintomatología en estado heterocigota.
- Las hemoglobinas inestables han sido reportadas en diversos grupos étnicos, y casi un tercio de ellas son consecuencia de mutaciones “de novo”, siendo los padres normales.
- Se transmiten con carácter autosómico dominante.

Hemoglobinas inestables

- Las hemoglobinas inestables poseen una tendencia variable a la formación de Cuerpos de Heinz, que se unen a la superficie interna de la membrana eritrocitaria, principalmente a la porción citosólica N-terminal de la proteína banda 3.
- Los eritrocitos con estas inclusiones, son destruidos al atravesar los sinusoides esplénicos por un mecanismo conocido como “pitting”, en el cual una porción de la membrana es eliminada. Así, los eritrocitos discoides paulatinamente se transforman en esferocitos y son removidos de la circulación.
- La membrana eritrocitaria también puede dañarse como resultado de la peroxidación y entrecruzamiento de las proteínas, secundaria a la presencia de hierro libre y hemo.
- La consecuencia clínica es la anemia hemolítica crónica, de severidad variable, según el gen afectado y el tipo de alteración molecular.

Hemoglobinas inestables. Laboratorio

HEMOGRAMA

Hemoglobina Nor / ↓ ↓ ↓

VCM Nor / ↑ (reticulocitosis)

HCM / CHCM Variable

Morfología eritrocitaria: : Macrocitosis, policromatofilia, leve hipocromía, punteado basófilo y la presencia de hematíes contraídos o “bite cell”, excentrocitos y esferocitos.

ELECTROFORESIS DE HEMOGLOBINA

La electroforesis de hemoglobina normal no descarta el diagnóstico de hemoglobina inestable dado que existen variantes que sufren una desnaturalización rápida, precipitación y degradación intraeritrocitaria. En algunas variantes las concentraciones de Hb A2 y F están elevadas.

ESTUDIOS MOLECULARES

TINCIÓN CON AZUL BRILLANTE DE CRESILO

-El recuento reticulocitario suele estar elevado, de manera constante o intermitente.

-La detección de los Cuerpos de Heinz puede ser positiva o requerir una incubación de la sangre a 37°C con azul brillante de cresilo por 24 horas para su identificación.

PRUEBAS DE ISOPROPANOL Y DEL CALOR

En estas pruebas se debilitan las uniones de van der Waals, disminuyendo la estabilidad de la molécula de hemoglobina y en condiciones controladas evidencian la presencia de la hemoglobina inestable.

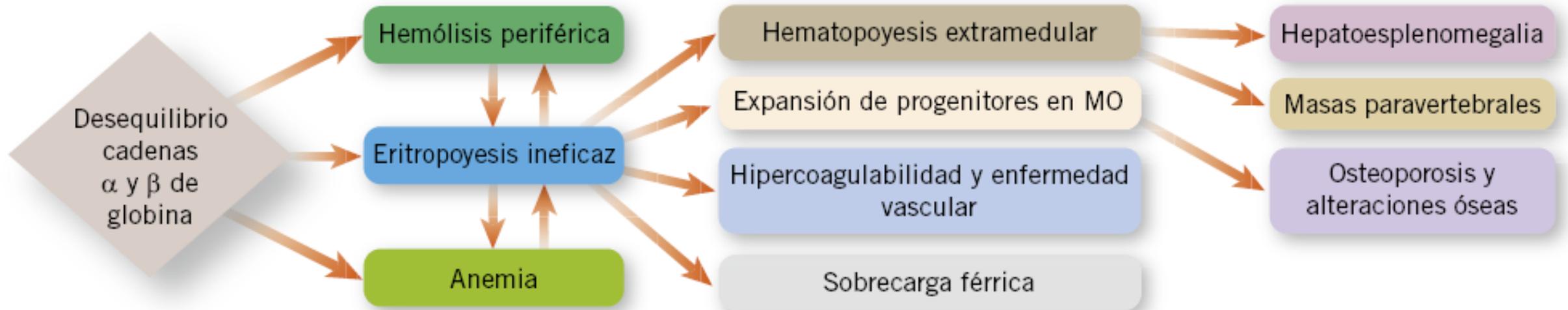
OTRAS DETERMINACIONES

Los marcadores de hemólisis (bilirrubina total e indirecta, LDH, haptoglobina) se encuentran alterados.

Talasemias

- Grupo de trastornos que consisten en un defecto congénito en la síntesis de las cadenas de globina, dando lugar a cambios estructurales en la formación de la hemoglobina.
- Hay una disminución o la ausencia total de la síntesis de una o varias cadenas debido a defectos en los genes que la sintetizan.
- En función de la cadena afectada distinguimos las α -talasemias o las β -talasemias.
- El cuadro clínico es generalmente leve en los pacientes heterocigotas, y moderado o severo en los pacientes homocigotas o dobles heterocigotas y guarda relación directa con el grado de desequilibrio entre la cantidad de cadenas alfa y beta sintetizadas.

Talasemias



α -Talasemias

- Se encuentra alterada la síntesis de las cadenas alfa de la globina. El defecto aparece en 4 genes ubicados en el cromosoma 16.
- Según el número de genes afectados encontramos:
 - 1 gen afectado: α -talasemia silente. No se manifiestan síntomas, el paciente actúa como portador. Genotipo ($-\alpha / \alpha\alpha$)
 - 2 genes afectados: Rasgo α -talasémico o α -talasemia menor. La clínica se presenta como una anemia microcítica e hipocrómica. Genotipo ($-\alpha / -\alpha$) ($-- / \alpha\alpha$).
 - 3 genes afectados: Talasemia intermedia. Enfermedad por hemoglobina H (formada por cuatro cadenas β). Se produce anemia hemolítica acompañada de esplenomegalia y cuerpos de Heinz. Dicha hemoglobina presenta una estructura muy inestable provocando la precipitación en el interior del GR. Genotipo ($-\alpha / --$).
 - 4 genes afectados: Talasemia mayor. Enfermedad por hemoglobina de Barts (formada por cuatro cadenas γ). Se produce hydrops fetalis o anasarca, se desarrolla edemas generalizados en el organismo del feto provocando su muerte. Genotipo ($-- / --$).

β - Talasemia

Se produce un defecto en los genes que sintetizan las cadenas beta de la globina. Los genes están localizados en el cromosoma 11.

Se deben principalmente a mutaciones puntuales. Genotipos β^+ o β^0 según que se sintetice una cantidad disminuida o nula respectivamente de beta globina a partir del alelo defectuoso

Se distinguen clínicamente:

- β -talasemia menor o rasgo β -talasémico: generalmente heterocigota, anemia microcítica e hipocrómica, con aumento del recuento eritrocitario y elevaciones de hemoglobina A2. La hemoglobina F puede elevarse discretamente.

- β -talasemia intermedia: resultado de bases moleculares heterogéneas, comportamiento clínico intermedio.

- β -talasemia mayor: β^+/β^0 , β^0/β^0 , etc. También conocida como anemia de Cooley, es una anemia hemolítica grave, donde se produce tanto aumento de la hemoglobina A2 como de la hemoglobina F.

La reducción de la hemoglobina A da como resultado glóbulos rojos microcíticos hipocrómicos. Los agregados del exceso de cadenas precipitan y forman cuerpos de inclusión, lo que lleva a una degradación prematura y destrucción de precursores eritroides en la médula ósea (eritropoyesis ineficaz). En formas más graves, los glóbulos rojos circulantes también pueden contener inclusiones, lo que lleva a una temprana eliminación por el bazo.

β - Talasemia menor

- Descenso leve de valores (Hb y Hto) y franco de índices eritrocíticos (VCM, HCM) (diferente de la anemia ferropénica de instalación progresiva donde el descenso de valores es paralelo al de índices eritrocíticos).
- Morfología eritrocitaria típica: anisocitosis, microcitosis, hipocromía, ovalocitos, punteado basófilo.
- Perfil de hierro normal.
- Electroforesis de hemoglobina: hemoglobinas A y A2 con cuantificación de Hb A2 mayor de 3.5 %.
- Estudio familiar positivo: fundamental importancia no sólo para confirmar que hay un componente hereditario en la anemia, sino también para verificar que todos los portadores del defecto genético en la familia comparten un cuadro clínico y bioquímico muy semejante.
- La coexistencia de componente ferropénico puede confundir el diagnóstico de β -talasemia menor al modificar la relación entre los índices eritrocíticos y disminuir la intensidad del PB o la elevación de la Hb A2 (primero corregir la ferropenia).

β - Talasemia intermedia

- Cuadro clínico intermedio entre talasemia menor y mayor, frecuentemente con límites poco definidos.
- Se diferencia de una talasemia menor por un mayor grado de anemia con requerimiento transfusional ocasional, presencia de eritroblastos en sangre periférica y de ciertas complicaciones: sobrecarga de hierro, eritropoyesis inefectiva y/o extramedular.
- Se diferencia de una talasemia mayor por un menor grado de anemia sin requerimiento transfusional permanente.
- También es frecuente que estos pacientes cursen su niñez con un cuadro hematológico leve propio de una talasemia menor, y que sólo se haga evidente la mayor severidad hacia la adolescencia o primeros años de adultez. Este agravamiento progresivo lleva a que algunos pacientes con talasemia intermedia lleguen a comportarse en edades avanzadas casi como una talasemia mayor y ameriten un régimen transfusional regular con el consiguiente incremento del tratamiento quelante.

Otras talasemias

- Las delta-talasemias no tienen importancia clínica y sólo se sospechan en ocasión de estudios de hemoglobina glicosilada.
- Las gamma-talasemias pueden tener alguna importancia en etapa fetal (es probable que pasen frecuentemente desapercibidas), pero no postparto.
- En etapa adulta la delta-beta talasemia se comporta clínicamente igual que una beta-talasemia menor, pero con hemoglobina A2 baja y una elevación leve de la hemoglobina Fetal.
- La confirmación diagnóstica es por estudio genético. Los síndromes de sobreexpresión no son cuadros talasémicos porque el desbalance entre la síntesis de cadenas alfa y no alfa es leve, con un excedente de un tipo de cadena sobre el otro que habitualmente no llega a deparar consecuencias clínicas ni disminución del VCM/HCM por sí solo.

Hemoglobinopatías talasémicas

- Debidas a mutaciones tanto en la estructura de la molécula como en el proceso de síntesis.
- Cursan con microcitososis e hipocromía.
- Entre ellas encontramos la hemoglobina Lepore (hemoglobinopatía en la que se produce un entrecruzamiento entre un gen- δ -globina y un gen- β -globina, formándose un gen híbrido δ - β -globina. Clínicamente es similar a la β -talasemia menor, pero sin elevación de las hemoglobinas A2 y F) y la hemoglobina E (se produce una sustitución de ácido glutámico en la posición 26 por lisina en la cadena β , que provoca un déficit en la síntesis de cadenas de β -globina. Su manifestación clínica es similar a la β -talasemia menor).

Electroforesis de Hemoglobinas

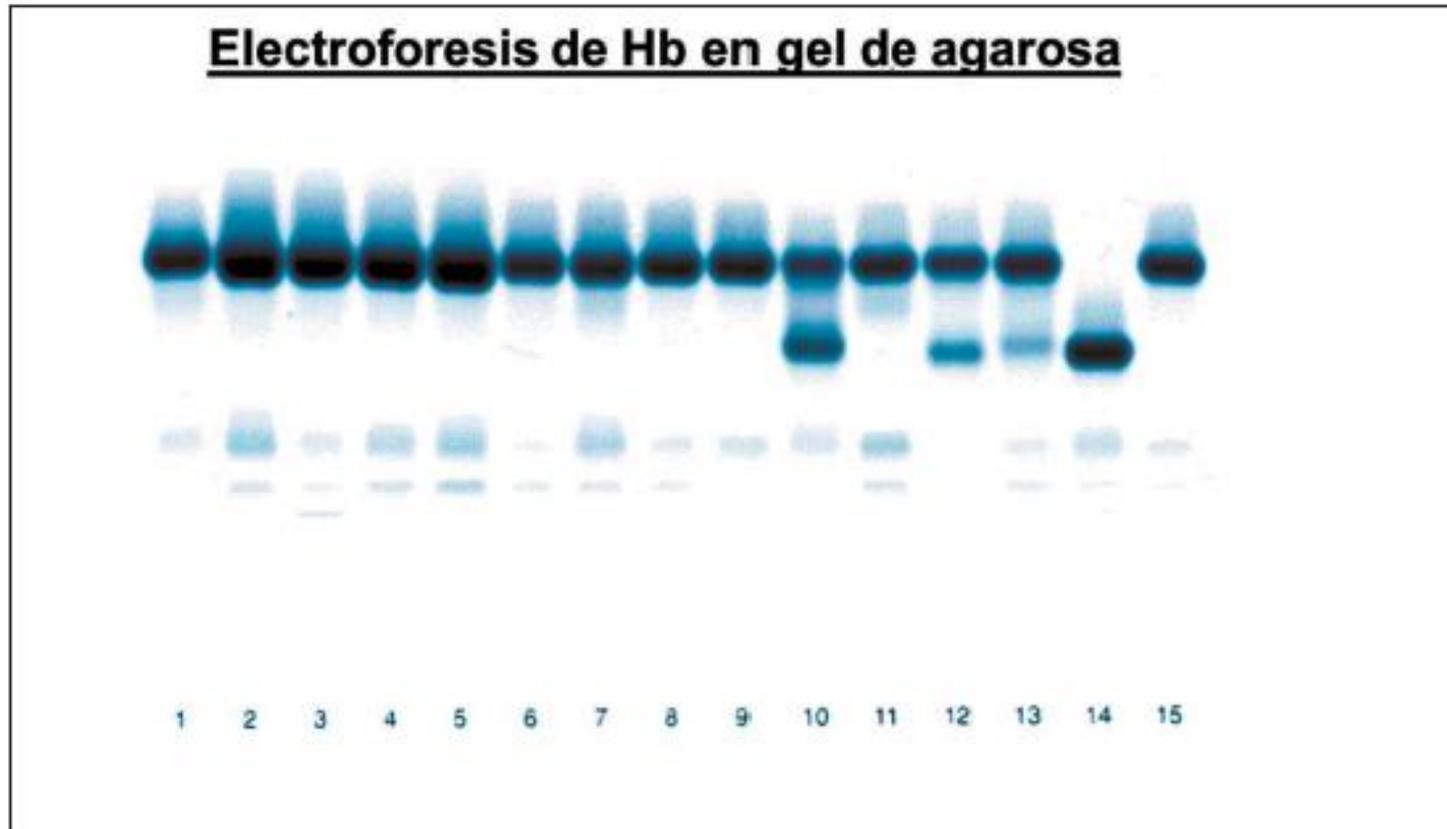


Figura 3. Electroforesis de hemoglobina en acetato de celulosa a pH 8.6
Calles 2, 4, 5, 7 y 11: talasemia menor - Calles 10 y 12: rasgo drepanocítico - Calle 13: Hb Lepore - Calle 14: S/beta0 talasemia

Activ
Ve a C

Algoritmo para el estudio de hemoglobinopatías

Ante la sospecha de una hemoglobinopatía corresponde investigar cuali-cuantitativamente las variantes de hemoglobina (Hb) presentes solicitando:

- electroforesis de hemoglobina en acetato de celulosa a pH alcalino
- cuantificación de hemoglobina A2
- cuantificación de hemoglobina Fetal por desnaturalización alcalina o ácida (valuación funcional)

Algoritmo para el estudio de hemoglobinopatías

- ➔ Los Síndromes talasémicos y hemoglobinopatías talasémicas (Lepore, E, etc.) son fácilmente sospechables por su microcitosis e hipocromía, sobre todo si están presentes también en familiares consanguíneos
- ➔ Recordar que hay otras causas de microcitosis e hipocrómica (ferropenia, anemias sideroblásticas hereditarias) y no hipocrómicas (anemias con esquistocitos).
- ★ a) La presencia de punteado basófilo y de una Hb A2 mayor de 3.5 % prácticamente certifican el diagnóstico de una β -talasemia heterocigota (talasemia menor).
- ★ b) La coexistencia de microcitosis hipocrómica y de una banda anómala en la electroforesis de hemoglobina hará sospechar una hemoglobinopatía talasémica: banda entre Hbs A y A2 (11-15 %) y ascendencia mediterránea orientarán hacia una Hb Lepore (delecional), banda en posición de Hb A2 (20-25 %) y ascendencia del sudeste asiático sugerirán una Hb E (mutacional). El estudio familiar es fundamental en el diagnóstico diferencial de co-herencia de una hemoglobinopatía y de un síndrome talasémico (Ej.: S/Beta-talasemia).

Algoritmo para el estudio de hemoglobinopatías

- ★ c) Si los valores eritrocíticos son más bajos ($Hb < 9$ g/dL) de lo esperable para una talasemia menor corresponderá sospechar una talasemia intermedia, eventualmente con presencia de eritroblastos circulantes, por lo que se impone el estudio de ambos padres, uno de los cuales puede tener índices normales.
- ★ d) Los pacientes con talasemia mayor se presentan con anemia muy severa a partir de los 4-6 meses de vida y generalmente se diagnostican antes de los 2 años de edad.
- ★ e) Una Hb A2 tirando a baja (< 2 %) hará pensar en α -talasemia, ya sea rasgo α -talasemia, con valores e índices eritrocíticos en el límite inferior normal, o portador de α -talasemia, con valores y sobre todo índices eritrocíticos disminuídos, en grado similar a los de una β -talasemia heterocigota.
- ★ f) Si los valores eritrocíticos son más bajos ($Hb < 9$ g/dL) de lo esperable para una α -talasemia leve corresponderá sospechar una enfermedad con Hb H, con presencia de cuerpos de inclusión en coloraciones supravitales, por lo que se impone un estudio de ambos padres, posiblemente uno con rasgo de α -talasemia y el otro portador de α -talasemia.

Algoritmo para el estudio de hemoglobinopatías

➔ Hemoglobinopatías estructurales. Presentan cuadro de anemia hemolítica en dos circunstancias:

★ a) formas homocigotas (X/X) o doble heterocigotas (X/talasemia) de hemoglobinopatías S, C, D, etc., cada una con su patrón electroforético característico compartido en forma heterocigota por familiares consanguíneos de ambas ramas, paterna y materna.

★ b) hemoglobinopatías inestables, con anemia hemolítica severa en el heterocigota, frecuentemente por mutaciones espontáneas (por consiguiente con patrón familiar negativo). La presencia de cuerpos de Heinz múltiples (por precipitación de la hemoglobina inestable) y la prueba de estabilidad al isopropanol (Carell y Kay) positiva son muy orientadoras.

Algoritmo para el estudio de hemoglobinopatías

- Salvo la β -talasemia heterocigota típica y los síndromes con Hb S, identificables por la drepanoformación espontánea (células falciformes irreversibles en las formas compuestas o inducible por metabisulfito de sodio en los casos heterocigotas) todas las demás hemoglobinopatías (β -talasemia heterocigota atípica, talasemia intermedia o mayor, α -talasemia -en todas sus variantes- o hemoglobinopatía talasémica o estructural) requieren estudios del ADN para su correcta evaluación diagnóstica.

Hemoglobinopatías adquiridas

- Muchas sustancias cuando se ingieren o inhalan pueden sufrir reacciones químicas con la hemoglobina, que conducen a la modificación tóxica de la hemoglobina.
- Las manifestaciones clínicas se vuelven evidentes cuando los mecanismos compensatorios ya no son capaces de revertir el daño.
- La anomalía adquirida más común es la **carboxihemoglobinemia** (unión con monóxido de carbono). Sus efectos tóxicos en humanos resultan de su unión a la hemoglobina en el mismo sitio que el oxígeno, pero con una afinidad unas 200 veces mayor, o que resulta en hipoxemia funcional e hipoxia tisular predominantemente de los órganos más sensibles a la falta de oxígeno, el sistema nervioso central y cardiovascular.

Hemoglobinopatías adquiridas

La **metahemoglobina** (metaHb) se produce como consecuencia de la oxidación del hierro divalente del anillo de la protoporfirina del grupo prostético del hemo a hierro férrico. La metaHb tiene una menor capacidad de entregar oxígeno a los tejidos, lo que provoca hipoxia tisular.

Los niveles de metaHb en sangre están determinados por el balance entre su producción, auto-oxidación y su reducción enzimática.

En condiciones normales, la concentración de metaHb no supera el 1% y su aumento puede ser secundario a causas adquiridas o hereditarias.

Dentro de las formas hereditarias, se encuentra la hemoglobina M y la metahemoglobinemia recesiva congénita (MRC).

La **sulfhemoglobinemia** resulta de la oxidación irreversible de hemoglobina por ciertas sustancias químicas y fármacos, en particular sulfonamidas, acetanilida y fenacetina.

Raramente es sintomática.

MEMBRANOPATÍAS

Membranopatías

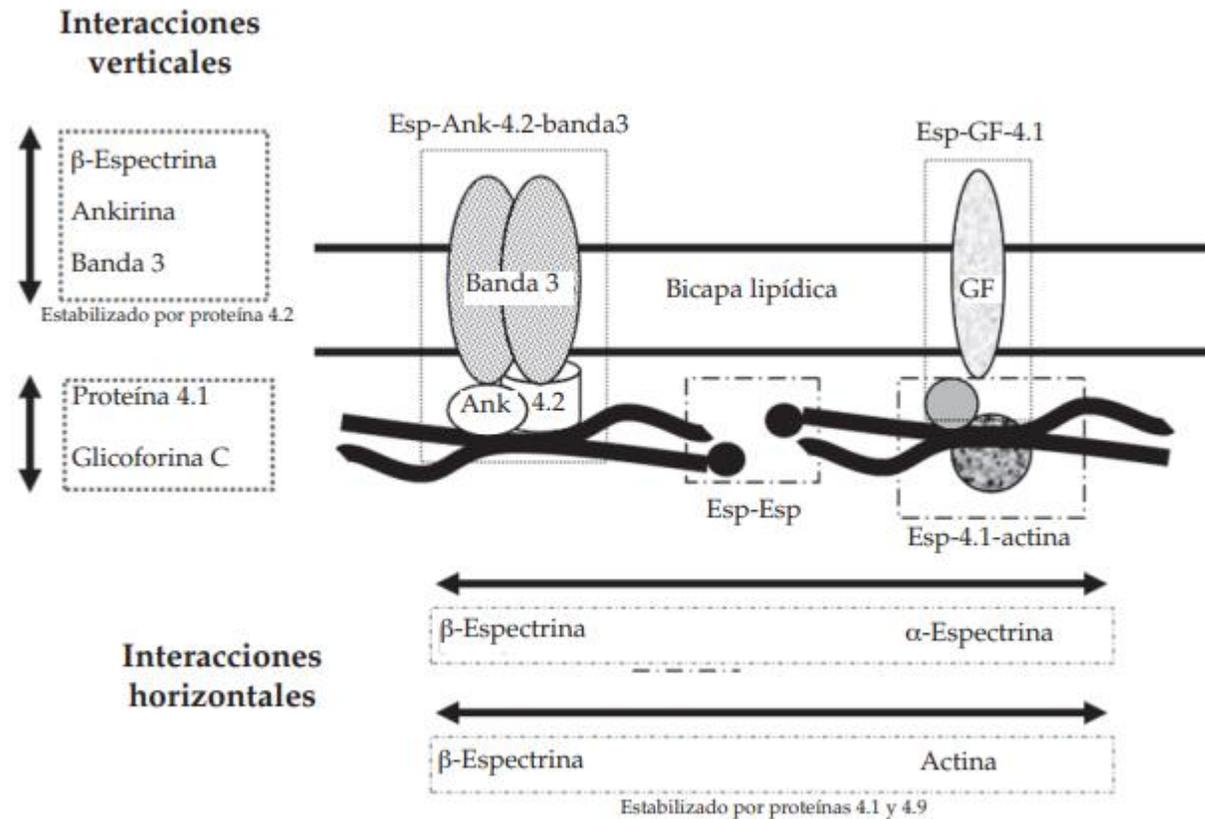
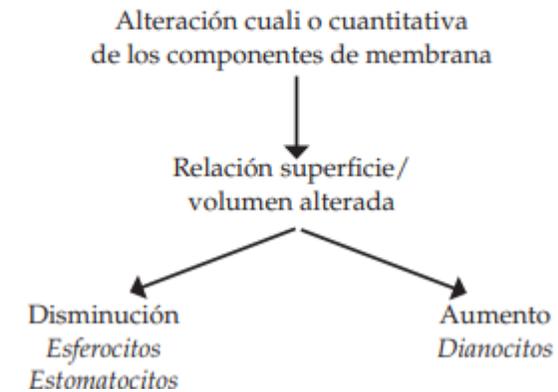


FIGURA 2. Efectos de la alteración de los componentes de membrana

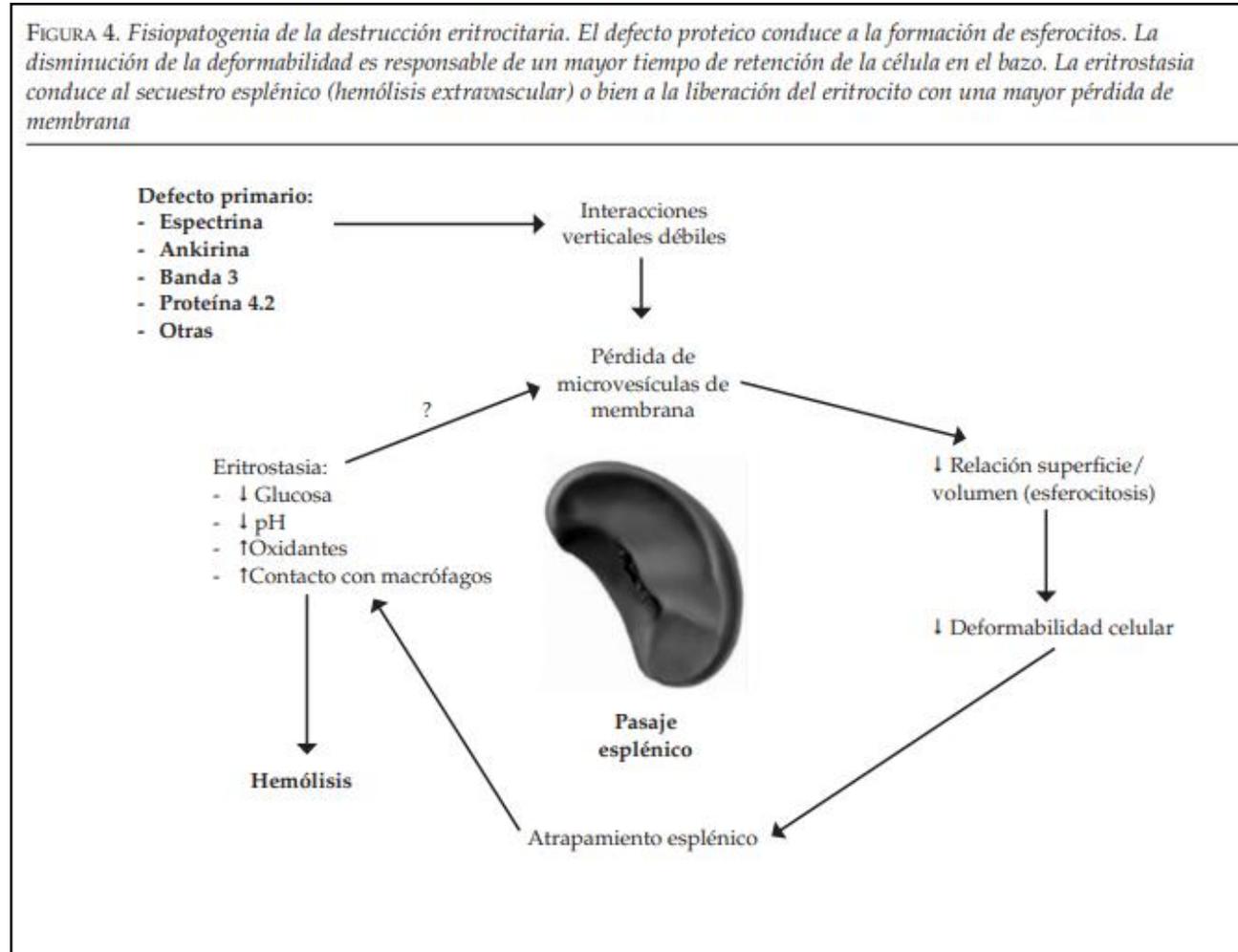


Esferocitosis hereditaria

- Se origina por defectos cuali y/o cuantitativos de la **espectrina** o de las proteínas que unen la espectrina a la membrana (anquirina, proteína 4.2, banda 3) hay una progresiva reducción del área de superficie de membrana y, como consecuencia, al cambio de forma del hematíe (forma esférica), osmóticamente frágiles, que son selectivamente atrapados y destruidos en el bazo, dando como resultado una sobrevida eritrocitaria acortada.
- Ocurre en todos los grupos étnicos y raciales, pero es particularmente frecuente en la población de Europa del norte.
- En nuestro país es la membranopatía más frecuente.
- 75% AD (uno de los progenitores presenta evidencia clínica o de laboratorio).
25 % AR y de novo.

EH Fisiopatogenia

FIGURA 4. Fisiopatogenia de la destrucción eritrocitaria. El defecto proteico conduce a la formación de esferocitos. La disminución de la deformabilidad es responsable de un mayor tiempo de retención de la célula en el bazo. La eritrostasia conduce al secuestro esplénico (hemólisis extravascular) o bien a la liberación del eritrocito con una mayor pérdida de membrana



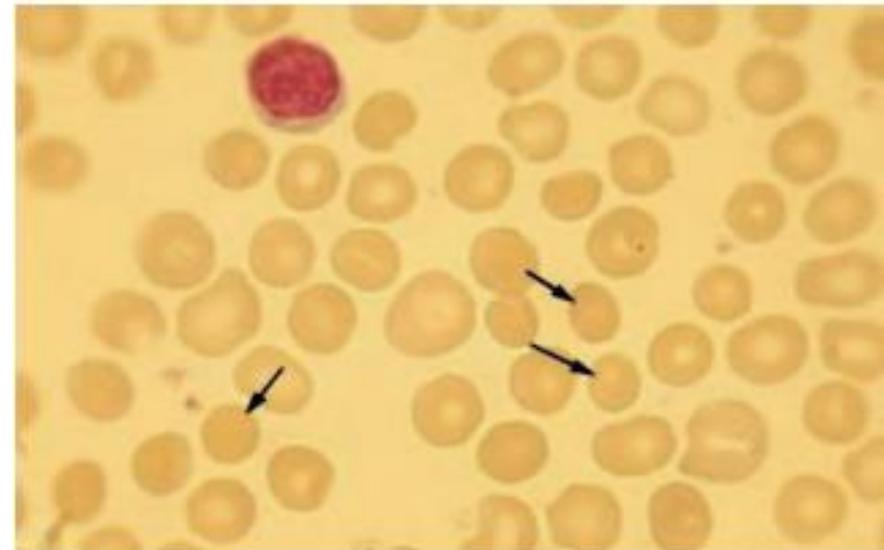
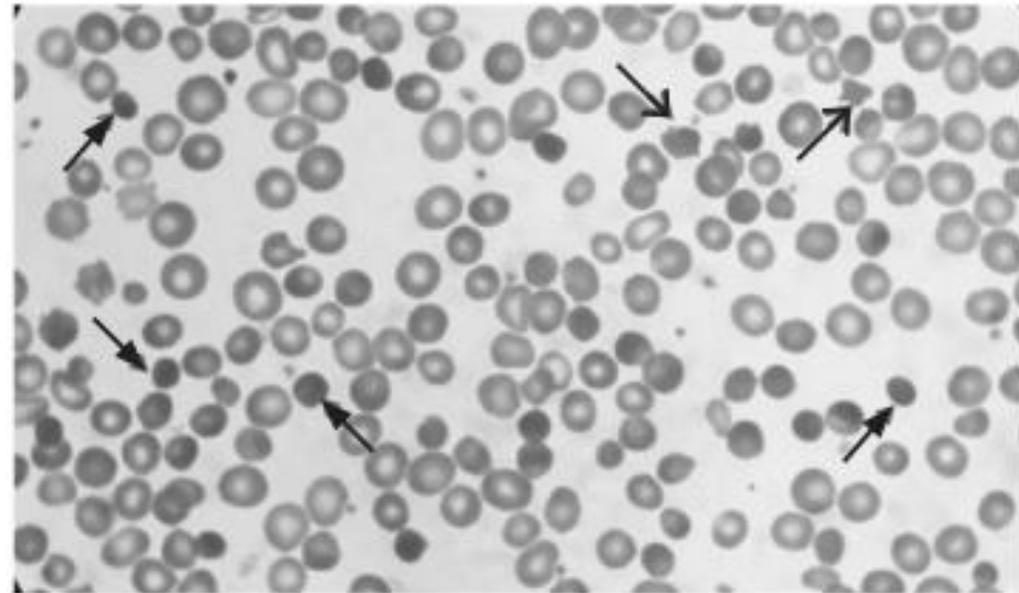
EH Diagnóstico

Manifestaciones clínicas

- Los signos clínicos típicos son anemia, ictericia y esplenomegalia, litiasis biliar.
- El síntoma de presentación más común (aproximadamente 50% de los casos) es la anemia, pero en 10 a 15% de los pacientes pueden ser la ictericia y/o la esplenomegalia.
- Aproximadamente las 2/3 partes de los pacientes cursan con una hemólisis parcialmente compensada.
- La ictericia, a predominio indirecto, en muchas oportunidades se manifiesta durante una infección viral.

EH Diagnóstico

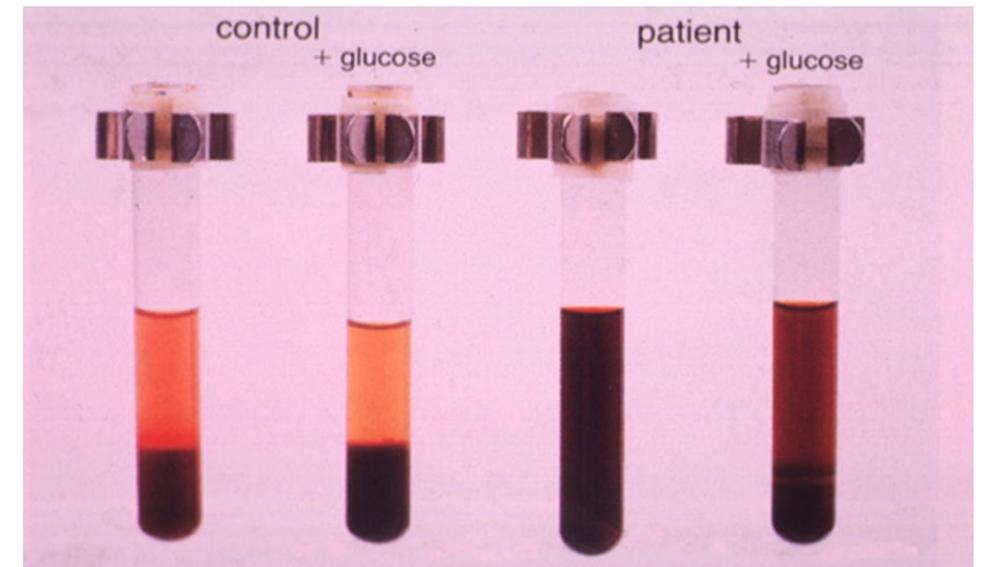
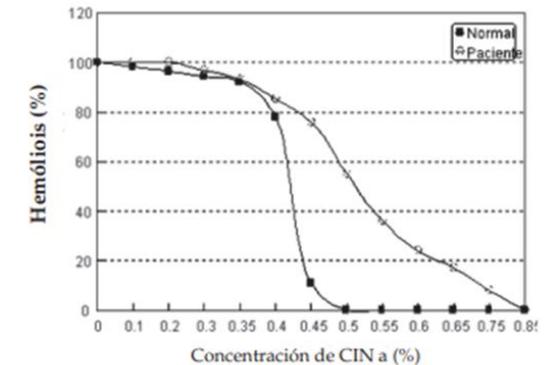
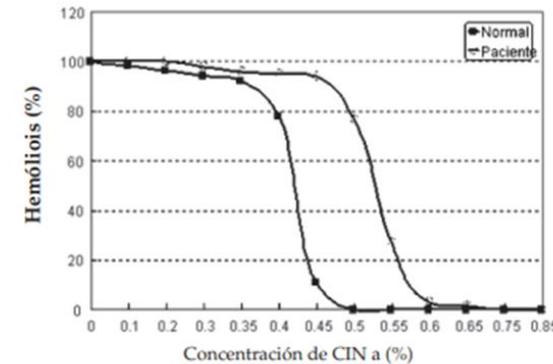
- Hemograma: Los niveles de Hb pueden estar dentro de los límites normales (hemólisis compensada) o alcanzar valores por debajo de 8 g/dL en las formas severas. Los valores de CHCM están habitualmente por encima de lo normal. El VCM y la HCM están dentro de valores normales. RDW aumentado. Presencia de esferocitos. Reticulocitosis (excepto crisis aplásica).
- ESFEROCITOS: hematíes que han perdido su característica forma bicóncava y se muestran redondeados, hiperdensos, hiperocrómicos, sin el halo claro central, a veces con contornos irregulares, y de tamaño inferior al eritrocito normal.



EH diagnóstico

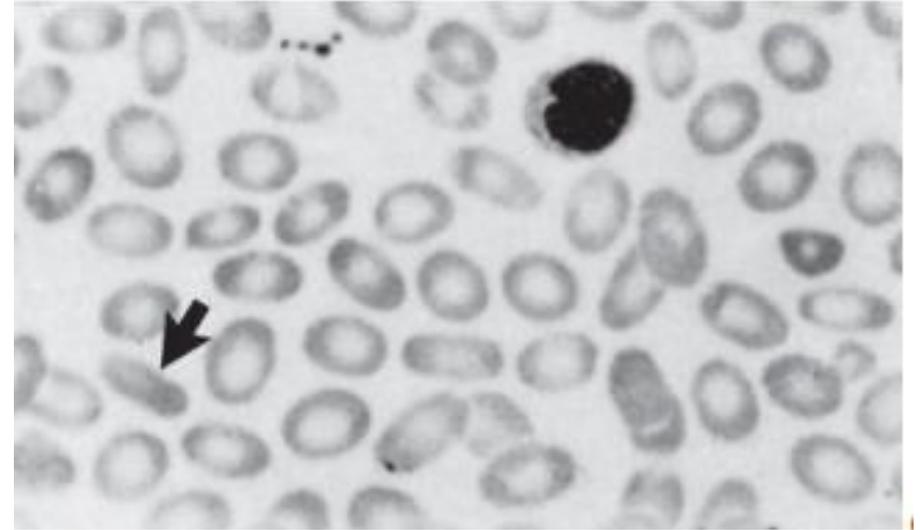
TABLA 3. Pruebas de laboratorio especializado utilizadas para confirmar el diagnóstico de esferocitosis hereditaria

- Pruebas de fragilidad osmótica eritrocitaria (basal y diferida)
- Autohemólisis a 48 h con corrección por glucosa
- Crioemólisis hipertónica
- Lisis con glicerol acidificado
- Ectacitometría
- Citometría de flujo con 5' eosina maleimida
- Fragilidad osmótica por citometría de flujo
- Electroforesis de proteínas de membrana en gel de poliacrilamida
- Determinación del defecto molecular

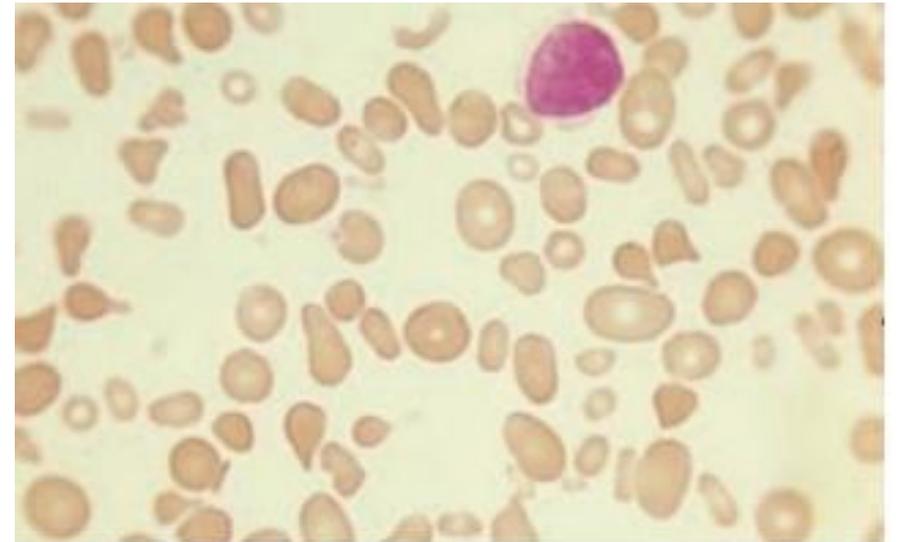


Eliptocitosis Hereditaria

- Suele presentarse como un cuadro hemolítico leve-moderado (hay formas silentes sin componente hemolítico) de herencia autosómica dominante.
- morfología eritrocitaria característica (compartida por familiares consanguíneos) sin evidencia de otra alteración morfológica significativa ni de otra causa de ovalocitosis (ferropenia, talasemias).
- Los estudios de membrana suelen ser negativos.
- La piropoiquilocitosis hereditaria es una forma particularmente severa de ovalocitosis hereditaria, generalmente de herencia recesiva, con marcada alteración morfológica y fragmentación de los eritrocitos.



Eliptocitosis Hereditaria



Piropoiquilocitosis Hereditaria

Otra membranopatías

TABLA 2. Anemias hemolíticas hereditarias por trastornos de membrana eritrocitaria

- Defecto de las proteínas
 - Esferocitosis hereditaria
 - Eliptocitosis hereditaria

- Trastornos de permeabilidad catiónica
 - Estomatocitosis hereditaria
 - Xerocitosis hereditaria
 - Criohidroxitosis

- Trastornos asociados a superficie de membrana aumentada
 - Deficiencia familiar de lecitina-colesterol acetiltransferasa

- Trastornos asociados a eritrocitos espiculados
 - Abetalipoproteinemia
 - Síndrome de corea-acantocitosis
 - Síndrome de McLeod
 - Enfermedad de Huntington
 - Neurodegeneración asociada a pantotenato kinasa

ENZIMOPATÍAS

Enzimopatías

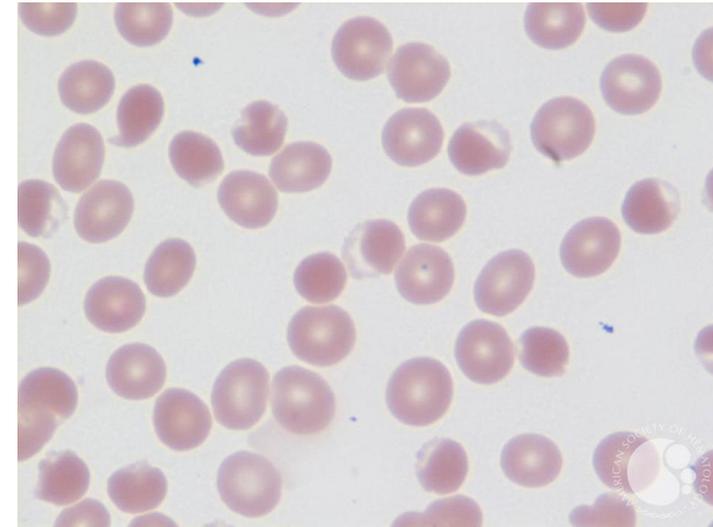
Las deficiencias enzimáticas que generan cuadros hemolíticos se encuentran vinculadas a la vía glicolítica (vía de Embden-Meyerhof) que supe los requerimientos energéticos del eritrocito y a la vía de las pentosas (“shunt” hexosa monofosfato) que protege a la célula del daño oxidativo.

Debe sospecharse una deficiencia enzimática en las siguientes situaciones:

- Anemia hemolítica crónica sin morfología específica o con punteado basófilo o presencia de queratocitos (“bite cell”)
- Hemólisis aguda posterior a drogas oxidantes
- Presencia de cuerpos de Heinz en sangre periférica
- Anemias hemolíticas asociadas con otros desórdenes congénitos.

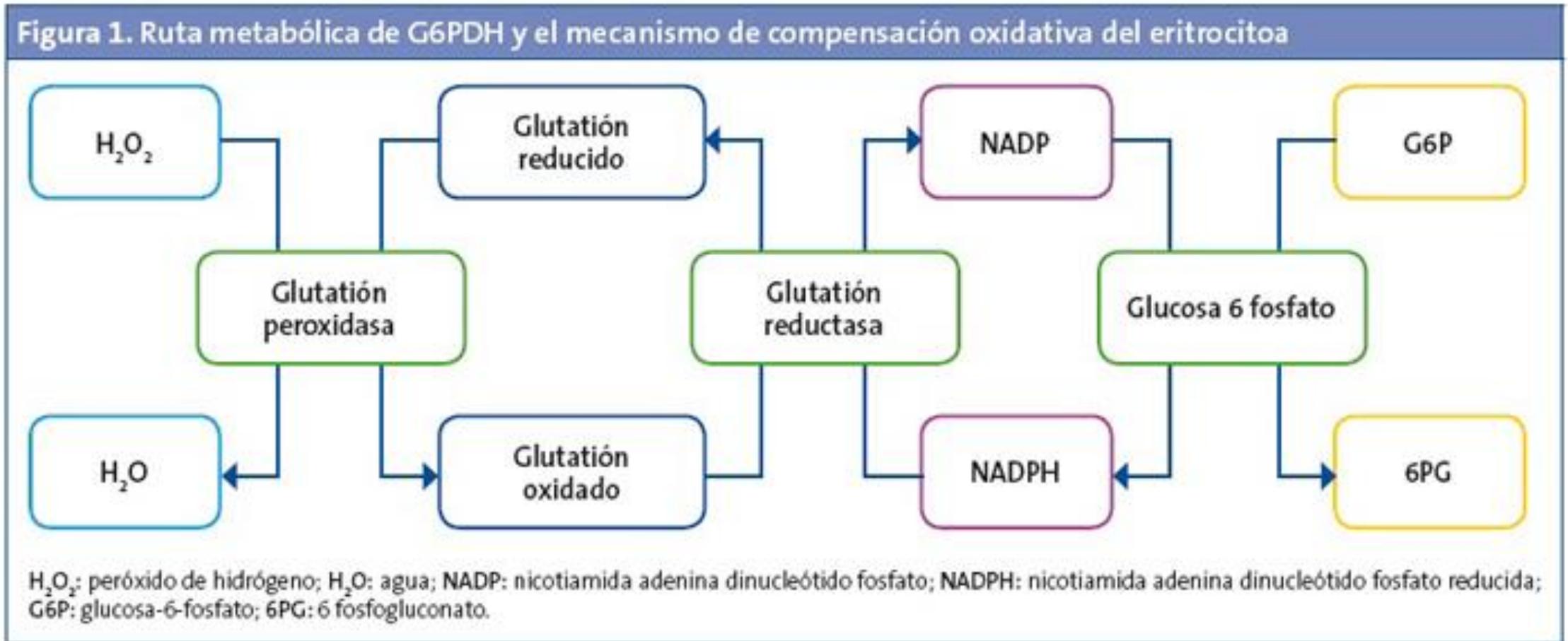
Las deficiencias enzimáticas más frecuentes son:

- **Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa**
- **Piruvato kinasa**



Bite cell

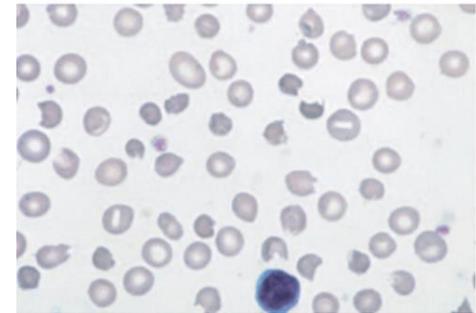
Deficiencia de G6PD



La deficiencia de esta enzima provoca un daño oxidativo irreversible y muerte celular

Deficiencia de G6PD

- Es la enzimopatía más común, asociada a ictericia neonatal y anemia hemolítica como consecuencia de exposición a distintos agentes oxidantes.
- La severidad depende de la cantidad y de la variante enzimática y de la naturaleza del agente oxidante. Presenta gran polimorfismo genético, clínico y bioquímico. Genética: Herencia recesiva ligada al sexo.
- La deficiencia puede reconocerse por primera vez durante un evento clínico agudo que induce estrés oxidante, como infección, exposición a agentes oxidantes, cetoacidosis diabética o lesión hepática grave.



Deficiencia de G6PD

Tabla 39. Drogas y alimentos que deben ser evitados por los pacientes deficientes de G6PD. Fuente: <http://www.g6pd.org/>

Categoría de droga	Hemólisis evidente	Hemólisis probable
Antimaláricos	Dapsona Primaquina Azul de metileno	Cloroquina Quinina
Analgésicos	Fenazopiridina	Aspirina (alta dosis)
Antibacterianos	Sulfametoxazol Cotrimoxazol Sulfadiazina Ciprofloxacina Moxifloxacina Ofloxacina Ácido nalidíxico Nitrofuranos: Nitrofurantoína	Sulfasalazina Cloranfenicol Isoniacida
Otros	Rasburicasa Azul de toluidina	Acido ascórbico Glibenclamida Vitamina K

Deficiencia de Piruvato Kinasa

- Deficiencia enzimática de la vía glicolítica, de distribución mundial. Transmitida en forma autosómica recesiva. El gen PKLR se ubica en el cromosoma 1q21, con afección similar en ambos sexos.
- El heterocigota no presenta anemia, pero puede presentar algunas alteraciones de la morfología eritrocitaria.

Cuadro clínico

- La presentación es variable, desde anemia neonatal grave hasta un proceso hemolítico compensado en el adulto.
- Generalmente se trata de una anemia hemolítica moderada a severa, no inducida por drogas.
- Las infecciones virales pueden exacerbar el cuadro hemolítico.
- La esplenomegalia es frecuente.
- La anemia es frecuentemente normocítica, con reticulocitosis (marcado aumento post esplenectomía), sin morfología característica, aunque pueden observarse equinocitos.

Deficiencia de Piruvato Kinasa

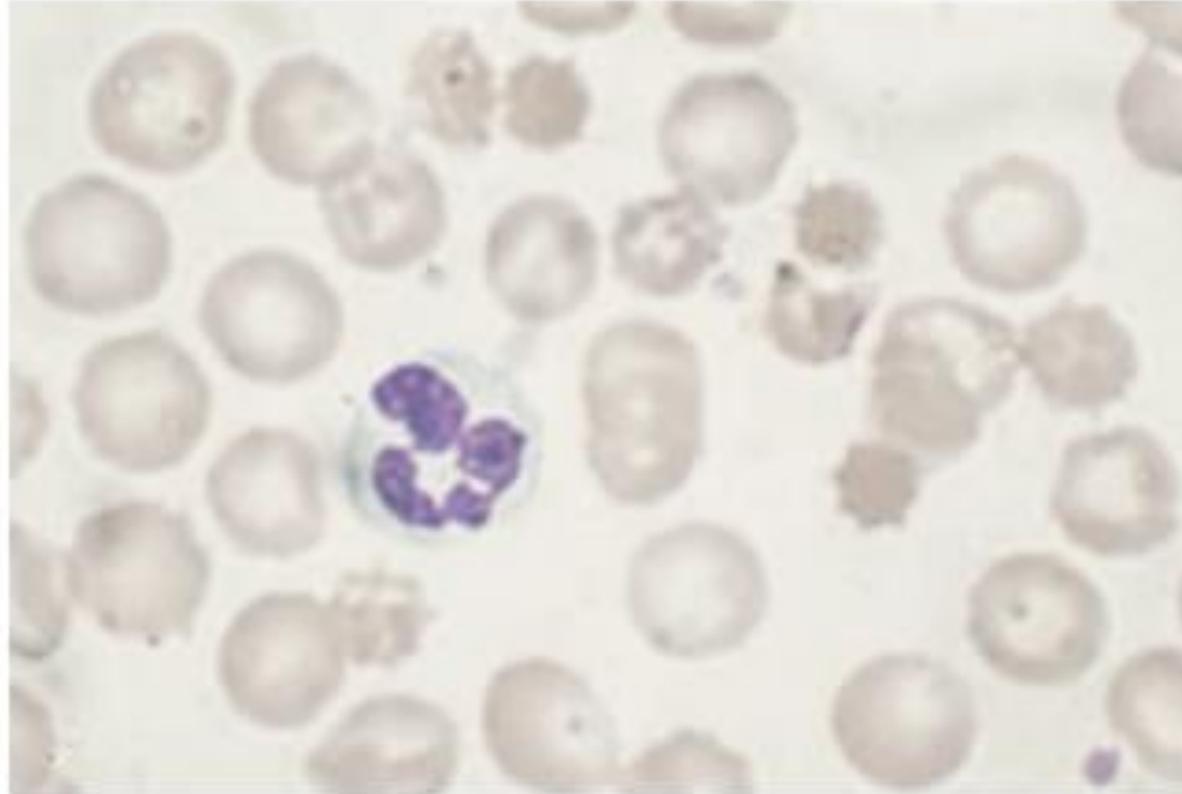


Figure 6-11 Pyruvate kinase deficiency.

Hemoglobinuria Paroxística Nocturna

- Es una enfermedad clonal adquirida causada por una mutación somática en el gen PIG-A (fosfatidilinositolglicano-clase A) localizado en el brazo corto del cromosoma X (Xp22.1). La mutación ocurre a nivel de la célula precursora hematopoyética, y el gen afectado codifica para una proteína involucrada en la síntesis del glicosilfosfatidilinositol (GPI).
- El resultado de esta mutación es una deficiencia parcial o total en la expresión de proteínas normalmente ancladas a la superficie de la membrana celular vía GPI.
- Dentro de estas proteínas se encuentran el inhibidor de lisis reactiva de la membrana MIRL (CD59) y el factor acelerador de la degradación del complemento DAF (CD55), siendo ambos inhibidores fisiológicos de la activación del complemento.
- Como consecuencia de este déficit, los eritrocitos son más sensibles a la acción lítica del complemento. Los eritrocitos HPN se presentan en tres grupos: I, II, III, con sensibilidad creciente al C respectivamente

Hemoglobinuria Paroxística Nocturna

- Las manifestaciones clásicas de la enfermedad son: anemia por hemólisis intravascular, episodios de hemoglobinuria, falla medular con citopenias periféricas y fenómenos tromboembólicos, con frecuencia en sitios inusuales.
- Los distintos signos y síntomas que se presentan tienen gran impacto en la calidad de vida de los pacientes, por lo que un diagnóstico correcto es de vital importancia.

GRACIAS POR SU ATENCIÓN!!

