

Anemias hemolíticas en la infancia

H. González García

Unidad de Hemato-Oncología Infantil. Hospital Clínico Universitario. Valladolid



Resumen

La base fisiopatológica de las anemias hemolíticas es la disminución de la vida media del hematíe, entonces la médula ósea incrementa la producción de eritrocitos y, como consecuencia, el recuento de reticulocitos en sangre periférica excede del 2%. Los procesos hemolíticos pueden medirse directamente determinando la supervivencia del eritrocito o indirectamente por el aumento de productos metabólicos de la hemólisis (bilirubina indirecta), incremento de lacticodehidrogenasa y reducción de haptoglobina. Las anemias hemolíticas pueden clasificarse en intrínsecas (congénitas) y extrínsecas (adquiridas). Las anemias hemolíticas congénitas se originan como consecuencia de anomalías hereditarias de las estructuras del hematíe, como la membrana, hemoglobina o enzimas eritrocitarias, e incluyen: la esferocitosis hereditaria, la enfermedad de células falciformes, las talasemias y las deficiencias de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa y piruvato cinasa. Las anemias hemolíticas adquiridas son el resultado de fuerzas o agentes que, por mecanismos inmunitario, químico o físico, dañan el eritrocito. Estas incluyen: las anemias hemolíticas autoinmunes, la anemia microangiopática, quemaduras graves y algunos agentes oxidantes.

Abstract

The basic pathophysiology of the hemolytic anemias is a reduced erythrocyte lifespan, then the bone marrow increases its output of erythrocytes and as a result the reticulocyte count often exceeds 2 percent. A hemolytic process can be measured directly by determining erythrocyte survival or indirectly via the presence of increased levels of the metabolic products of hemolysis (increased indirect bilirubin), increased lactate dehydrogenase and reduced haptoglobin. The hemolytic disorders may be classified in intrinsic (congenital) and extrinsic (acquired). Congenital hemolytic anemias result from inherited abnormalities of the erythrocyte membrane, hemoglobin, or intracellular red cell enzymes, and include conditions such as hereditary spherocytosis, sickle cell disease and thalassemia, and glucose-6-phosphate dehydrogenase and pyruvate kinase deficiencies. Acquired hemolytic anemias result from forces or agents that immunologically, chemically, or physically damage the erythrocyte. These include autoimmune hemolytic anemias, microangiopathic anemia, severely burned and certain oxidant agents.

Palabras clave: Anemia; Anemia hemolítica; Infancia; Hemólisis.

Key words: Anemia; Hemolytic anemia; Childhood; Hemolysis.

Pediatr Integral 2012; XVII(5): 378-386

Introducción. Síndrome hemolítico en la infancia⁽¹⁻⁴⁾

La hemólisis puede ser crónica, de predominio extravascular, o aguda, de predominio intravascular.

En las *anemias hemolíticas*, se produce una reducción de la vida media de los hematíes por destrucción eritrocitaria anormalmente elevada (hemólisis). La médula ósea intenta compensarla aumentando la

producción eritroide, respuesta mediada por la eritropoyetina. Como consecuencia, aumenta el porcentaje de reticulocitos en sangre periférica (>2%) y se elevan los índices reticulocitarios. La bilirrubina no conjugada aumenta por

incremento del catabolismo del hemo. Además, se produce disminución de la haptoglobina (alfa-globulina que se fija a las proteínas de la hemoglobina) al ser rápidamente depurada por el sistema mononuclear fagocítico (SMF) sobrepasándose la capacidad hepática en la síntesis.

Las manifestaciones clínicas y analíticas dependen de la cuantía y velocidad de la destrucción y del lugar predominante donde ocurre la hemólisis (Tabla I).

En la *hemólisis crónica*, la destrucción de los eritrocitos es, predominantemente, extravascular. Tiene lugar en el SMF del bazo, hígado y médula ósea, como en condiciones fisiológicas. La hemoglobina es degradada, dando lugar a bilirrubina, hierro y aminoácidos. Si la hemólisis es ligera, puede ser asintomática. Si es intensa, cursa con **palidez** por la anemia, **ictericia moderada** y **esplenomegalia**. Evolutivamente, pueden aparecer diversas manifestaciones dependiendo de la intensidad del proceso: litiasis biliar por hipercatabolismo hemoglobínico crónico, crisis de aplasia inducidas por infección por parvovirus B19, deformidades craneofaciales y de huesos largos por expansión del espacio medular óseo, hemocromatosis por aumento de absorción del hierro sumado al de las transfusiones, anemia megaloblástica por aumento del consumo de folatos, hiperesplenismo con pancitopenia e infecciones graves por gérmenes encapsulados. Analíticamente, se aprecia la anemia normocítica con reticulocitosis y elevación de la bilirrubina indirecta y de la lactatodeshidrogenasa (LDH). Cuando exista alteración en la morfología eritrocitaria característica, será orientadora del diagnóstico. En la orina, puede aparecer coluria por aumento de urobilinógeno, pero no aparecen ni bilirrubina ni hemoglobina.

La *hemólisis aguda* se produce en el interior de los vasos sanguíneos. Si la cantidad de hemoglobina liberada supera la capacidad de fijación de la haptoglobina, la hemoglobina libre restante atraviesa los glomérulos, es catabolizada por las células tubulares y el hierro resultante se incorpora a las proteínas de depósito (ferritina y hemosiderina). La presencia de hemosi-

Tabla I. Características diferenciales de la hemólisis extravascular e intravascular

	<i>Extravascular (hemólisis crónica)</i>	<i>Intravascular (hemólisis aguda)</i>
Características clínicas	Puede ser asintomática Palidez crónica Ictericia moderada Esplenomegalia crónica Sobrecarga férrica Litiasis biliar Crisis aplásicas Coluria leve	Palidez aguda Taquicardia Hipotensión Subictericia Orina negra
Analítica sanguínea		
Intensidad de la anemia (concentraciones de Hb)	Leve o moderada (6-11 g/dl)	Grave (<6 g/dl)
Reticulocitos	Aumentados unas 6 veces sobre el valor normal	Aumentados 2-3 veces sobre el valor normal
Bilirrubina indirecta	Aumentada	Aumentada
Haptoglobina	Disminuida	Muy disminuida o ausente
Láctico deshidrogenasa	Aumentada	Muy aumentada
Analítica de orina		
Bilirrubina	Negativa	Negativa
Urobilinógeno	Positivo	Positivo
Hemosiderina	Negativa	Positiva
Hemoglobina	Negativa	Positiva en casos graves
Etiologías más frecuentes	Esferocitosis hereditaria Talasemias Algunos defectos enzimáticos Drepanocitosis	Anemia hemolítica autoinmune Anemia microangiopática Algunos defectos enzimáticos Malaria

derina en la orina indica que existe una considerable cantidad de hemoglobina libre circulante que se ha filtrado en el riñón. Cuando se supera la capacidad de absorción de las células tubulares aparece hemoglobinuria. La existencia de hemoglobinuria es un signo de hemólisis intravascular intensa. Clínicamente, se caracteriza por: **palidez, subictericia, taquicardia, debilidad, hipotensión y orina muy oscura**. En los exámenes analíticos, se evidencian anemia aguda, normocítica con reticulocitosis menos intensa que en la hemólisis crónica, ligera hiperbilirrubinemia no conjugada, disminución intensa de la haptoglobina y elevación de la LDH. En la orina, se identifica hemosiderina y hemoglobina.

Clasificación de las anemias hemolíticas^(5,6)

De acuerdo con su etiología, las anemias hemolíticas se clasifican en congénitas (intrínsecas) y adquiridas (extrínsecas) (Tabla II).

Anemias hemolíticas congénitas

Anemias hemolíticas congénitas por alteración de la membrana del hematíe^(1,2,7,8)

La esferocitosis hereditaria cursa con un síndrome hemolítico crónico sobre el que pueden aparecer crisis aplásicas y crisis hemolíticas.

La membrana del hematíe está formada por una doble capa fosfolipídica y las proteínas integrales y estructurales que constituyen el citoesqueleto (Fig. 1). Los defectos en la composición proteínica de la membrana producen desacoplamiento entre la bicapa lipídica y el esqueleto, acarreamo la *pérdida de la forma del hematíe*, se reduce su deformabilidad para el paso por áreas de la microcirculación del bazo y una *mayor permeabilidad a cationes*. Todo esto condiciona una reducción de la vida del eritrocito.

En la tabla III, se resumen los genes que codifican las principales proteínas de membrana y las enfermedades asociadas a sus correspondientes alteraciones.

Tabla II. Clasificación de las anemias hemolíticas. Las causas congénitas o intrínsecas derivan de alteraciones en estructuras o funciones propias del hematíe (membrana, metabolismo y molécula de hemoglobina) y las adquiridas, de alteraciones extrínsecas

Congénitas

Trastornos de la membrana eritrocitaria

- Esferocitosis
- Eliptocitosis

Trastornos enzimáticos

- Déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa
- Déficit de piruvato cinasa

Alteraciones en la hemoglobina

- Mutaciones que afectan a la síntesis de cadenas de globina (síndromes talasémicos)
- Mutaciones estructurales (hemoglobinas anómalas)

Adquiridas

Inmunes

- Autoinmunes. Por anticuerpos calientes o fríos
- Isoinmune. Enfermedad hemolítica del recién nacido
- Por medicamentos

Mecánicas: anemias hemolíticas microangiopáticas

- Síndrome hemolítico-urémico
- Púrpura trombótica trombocitopénica
- Síndrome de Kasaback-Merrit
- Válvula cardiaca artificial
- Coagulación intravascular diseminada

Infecciosas

- Malaria

Tóxicas

- Agentes oxidantes
- Arsénico

Agentes físicos

- Quemaduras graves

Esferocitosis hereditaria

La esferocitosis hereditaria (EH) es la anemia hemolítica congénita más frecuente en nuestro país. La máxima frecuencia se encuentra en los países del norte de Europa (1 por 5.000 habitantes). La herencia es autosómica dominante en el 75% de los casos y recesiva en el 25%. Los defectos moleculares más frecuentes son las mutaciones en los genes que codifican la síntesis de la *ankirina* (más del 50% de casos) (Tabla III).

La ausencia de interacciones adecuadas del esqueleto del hematíe con pérdida progresiva de elementos de las capas lipídicas por *microvesiculación* dan lugar a la forma esférica (pérdida de área de superficie sin perder volumen).

Clínicamente la EH puede manifestarse con una gravedad muy variable. Los pacientes afectados pueden permanecer asintomáticos, sin anemia, con hemólisis mínima, detectándose con motivo de estudios familiares o tras presentar una litiasis biliar en la edad adulta (*formas leves*). La forma más frecuente de presentación se detecta en los primeros años de vida con anemia, esplenomegalia e ictericia que, ocasionalmente, requiere alguna transfusión (*formas moderadas*). Muy poco frecuentes son los pacientes con anemia y hemólisis graves, con requerimientos transfusionales frecuentes (*formas graves*). Las formas sintomáticas pueden debutar en el periodo neonatal como enfermedad hemolítica no inmune. Puesto que en el recién nacido con EH las pruebas de fragilidad osmótica y el examen morfológico a menudo no son concluyentes, se aconseja realizar seguimiento, estudio familiar y evaluación posterior de los niños con antecedente de hiperbilirrubinemia y anemia neonatal no inmune.

En la evolución de los pacientes con EH, la anemia puede intensificarse y agravarse por varios motivos. Debido al aumento de actividad de la médula ósea, los niños con EH son muy susceptibles a las *crisis aplásicas*, sobre todo desencadenadas por la infección por parvovirus y a las *crisis hemolíticas* asociadas a otras infecciones víricas. En el curso de la enfermedad, la mitad de los pacientes no esplenectomizados sufren *litiasis biliar* (cálculos de bilirrubinato cálcico).

En la analítica de los pacientes sintomáticos, las tasas de hemoglobina

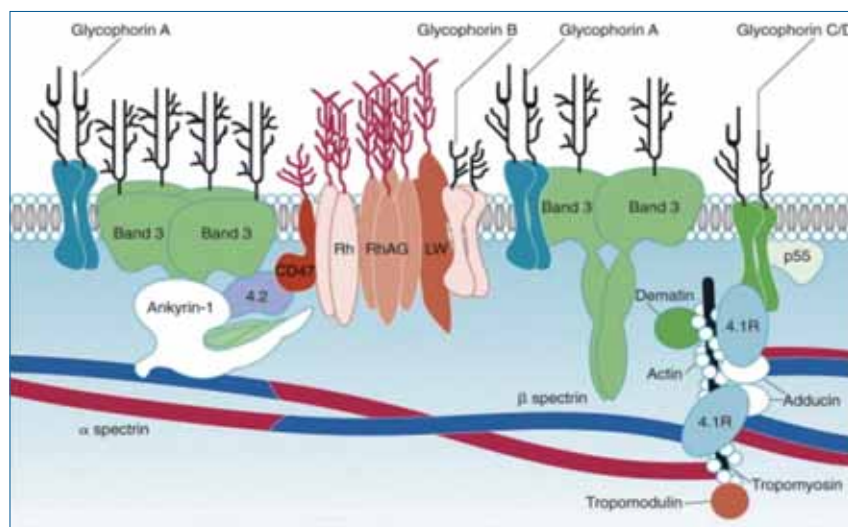


Figura 1. Representación esquemática de la membrana eritrocitaria. Las **proteínas integrales** de la membrana (*banda 3*, las *glicoforinas A, B, C, D y E*, *estomatina* y *proteínas de antígenos del Rh* y *grupos sanguíneos*) atraviesan la capa lipídica. Las **proteínas estructurales** del citoesqueleto recubren la superficie interna (*espectrina*, *actina*, *proteína 4.1*, *ankirina*, *proteína 4.2* y *p55*, *adducina*, *dematina*, *actina*, *tropomiosina* y *tropomodulina*). Las interacciones horizontales y verticales entre las proteínas son imprescindibles para el mantenimiento de la estructura de la membrana. (En: Kliegman: Nelson. Textbook of Pediatrics. 19th ed; 2011).

Tabla III. Proteínas y genes alterados en las anemias hemolíticas por alteraciones de la membrana eritrocitaria

Proteína	Gen	Enfermedad asociada
Ankirina	<i>ANK1</i>	Esferocitosis hereditaria típica
Banda 3	<i>SLC4A1</i>	Esferocitosis hereditaria Ovalocitosis del sudeste asiático Estomatocitosis hereditaria Acantocitosis hereditaria <i>Hydrops fetalis</i> no inmune
α -espectrina	<i>SPTA1</i>	Eliptocitosis hereditaria Piroptocitosis hereditaria Esferocitosis hereditaria <i>Hydrops fetalis</i> no inmune
β -espectrina	<i>SPTB</i>	Esferocitosis hereditaria Eliptocitosis hereditaria Piroptocitosis hereditaria <i>Hydrops fetalis</i> no inmune
Proteína 4.2	<i>EPB42</i>	Esferocitosis hereditaria japonesa
Proteína 4.1	<i>EPB41</i>	Eliptocitosis hereditaria
Glucoforina C	<i>GYPC</i>	Eliptocitosis hereditaria

suelen oscilar entre 6 y 10 g/dl. El volumen corpuscular medio es normal, pero la concentración de hemoglobina corpuscular media suele estar aumentada. En el frotis sanguíneo, se aprecian esferocitos. La fragilidad osmótica está aumentada. Puede completarse el diagnóstico mediante el estudio de las proteínas de membrana de los hematíes y el diagnóstico molecular de las mutaciones genéticas, en laboratorios especializados.

La esplenectomía, por vía laparoscópica, está indicada en las formas moderadas y graves de la enfermedad. Elimina la anemia y la amenaza de las crisis aplásicas, reduce la tasa de reticulocitos y previene los cálculos biliares. Se aconseja realizarla siempre en niños mayores de tres años y, si es posible, después de los 5 a 9 años. Antes de la cirugía, se administran vacunas frente a gérmenes encapsulados y después profilaxis con penicilina hasta la edad adulta. Los riesgos y complicaciones de la esplenectomía incluyen las infecciones graves y la tendencia a la enfermedad tromboembólica por la trombocitosis y otros factores. Hasta la esplenectomía, los niños pueden requerir algunas transfusiones y tratamiento con ácido fólico para evitar la reducción de la eritropoyesis.

Anemias hemolíticas congénitas por trastornos enzimáticos del eritrocito^(1,2,4,8-10)

Las crisis hemolíticas desencadenadas por agentes oxidantes son características del déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenada.

Varios defectos enzimáticos eritrocitarios producen anemias hemolíticas congénitas, siendo los más frecuentes el déficit de *glucosa-6-fosfato deshidrogenasa* y el déficit de *piruvato cinasa* (Fig. 2).

Déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenada

En la ruta metabólica del cortocircuito de las pentosas, se produce nicotinamida adeninucleótido fosfato reducido (NADPH), reacción mediada por la *glucosa-6-fosfato deshidrogenasa* (*G6PD*) (Fig. 2). El NADPH es necesario para mantener el *glutatión reducido*, que protege la hemoglobina de la acción oxidativa del peróxido de hidrógeno. Cuando disminuye el glutatión reducido, la hemoglobina desnaturada precipita (cuerpos de Heinz) y se produce la hemólisis.

Esta deficiencia enzimática tiene una herencia *ligada al cromosoma X*, afecta a más de 200 millones de personas en

el mundo y es un ejemplo de “*polimorfismo equilibrado*”, por la ventaja evolutiva de resistencia al paludismo *falciparum* en las mujeres heterocigotas, que contrarresta el pequeño efecto negativo de los varones hemocigotos afectados. Se ha clonado y secuenciado el gen responsable y están descritas más de 100 variantes enzimáticas distintas.

Clínicamente, el déficit de *G6PD* es responsable de dos síndromes clínicos: una anemia hemolítica episódica intravascular inducida por agentes oxidantes y una anemia hemolítica crónica espontánea no esferocítica.

Las tres variantes más frecuentes de la enzima que dan lugar a *crisis hemolíticas desencadenadas por agentes oxidantes* son la africana, la mediterránea y la oriental. Los síntomas aparecen uno o dos días después de haber ingerido las sustancias oxidantes (aspirina, sulfamidas, primaquina, vitamina K, habas frescas, etc.) o de iniciarse una infección vírica o bacteriana. En las formas graves, la anemia intensa puede poner en peligro la vida. Los *cuerpos de Heinz* aparecen durante las crisis y, como las células que los contienen son eliminadas con rapidez de la circulación, pueden dejar de verse después de 2 ó 3 días. Es frecuente que la primera manifestación de un déficit de *G6PD* sea en forma de ictericia neonatal, más aún si a la madre antes del nacimiento o al recién nacido se les administran fármacos oxidantes.

El diagnóstico depende de la demostración de la disminución de actividad del enzima en los eritrocitos, más evidente después de varias semanas del episodio hemolítico, cuando remite la intensa reticulocitosis, porque las células jóvenes poseen una actividad enzimática mayor.

La mejor medida terapéutica es la prevención de los episodios hemolíticos en los pacientes predispuestos evitando la exposición a agentes oxidantes. La esplenectomía en las formas de hemólisis crónica no está generalmente indicada.

Deficiencia de piruvato cinasa

En la deficiencia de piruvato cinasa (PK) se altera la generación de ATP y los eritrocitos no pueden mantener su contenido de agua y de potasio, se vuelven rígidos y su vida media disminuye. La deficiencia de PK se hereda como un trastorno autosómico recesivo y se debe

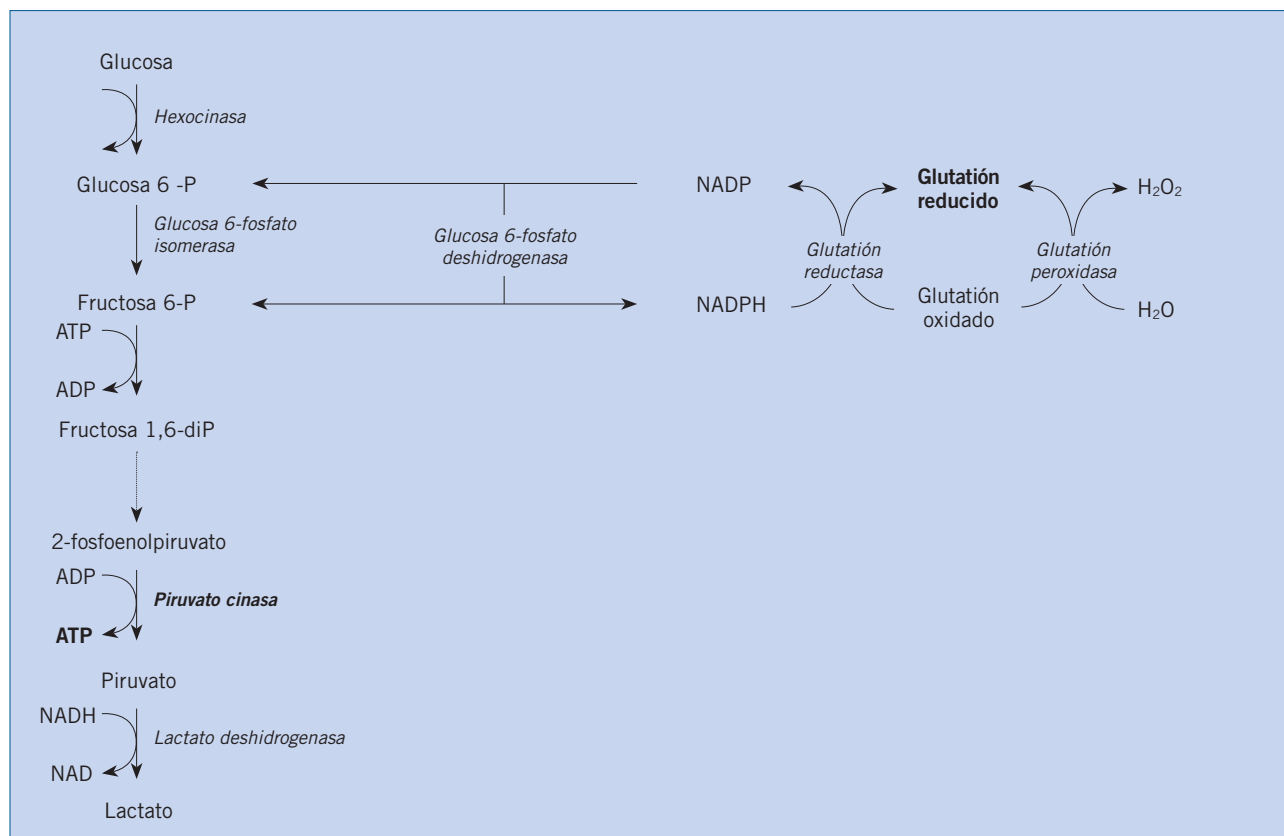


Figura 2. Vías metabólicas intraeritrocitarias. El hematíe necesita energía para mantener sus funciones, siendo la glucosa su único sustrato metabólico. Mediante la glucólisis anaeróbica (vía de Embden-Meyerhof) y el cortocircuito oxidativo de las pentosas, el hematíe obtiene ATP y una serie de productos intermedios imprescindibles.

a mutaciones del gen *PKLR* localizado en el cromosoma 1q12. Las personas homocigotas presentan reducción marcada de la actividad PK en los eritrocitos o la producción de un enzima anormal con actividad disminuida. Generalmente, se asocia a un síndrome hemolítico crónico, con tasas de hemoglobina entre 8 y 12 g/dl, en general sin necesidad de transfusiones. El diagnóstico precisa la demostración de una marcada reducción de la actividad PK eritrocitaria. En estos pacientes está indicada la esplenectomía.

Anemias hemolíticas congénitas por alteraciones de la hemoglobina^(2,4,11-14)

En la talasemia, existe déficit de producción de una de las cadenas de globina; en la drepanocitosis, una sustitución de un aminoácido por otro en la globina.

La hemoglobina A1 del adulto es una hemoproteína tetramérica ($\alpha_2\beta_2$). El gen estructural de la α -globina está duplicado (α_1 y α_2) y se encuentra en el cromosoma 16, por lo que cada célula

diploide contiene 4 copias. Existe un solo gen funcional de la β -globina en el cromosoma 11, por lo que la célula diploide tiene dos genes β (Fig. 3).

Las alteraciones en la síntesis de hemoglobina que dan lugar a anemias hemolíticas congénitas pueden ser de dos tipos: **las talasemias**, por déficit de producción de una de las cadenas de globina, y **las alteraciones estructurales**, por síntesis de cadenas de globina anómala por sustitución de uno o más aminoácidos.

En la actualidad, aproximadamente un 5% de la población mundial es portadora de un gen de la hemoglobina potencialmente patológico. Como los portadores sanos (25% en algunas poblaciones) se encuentran protegidos frente a los efectos mortales del paludismo, estas anemias hereditarias estaban inicialmente confinadas a las regiones tropicales y subtropicales, donde presentan una alta incidencia. El aumento mundial de las migraciones ha introducido las hemoglobinopatías en muchas zonas donde originalmente no eran endémicas.

Talasemias

Son un grupo de enfermedades genéticas, de herencia autosómica recesiva, que se caracterizan por una reducción en la síntesis de uno de los dos tipos de cadenas globínicas, creando un desequilibrio entre ambas, que condiciona la disminución de la vida media del hematíe. Dependiendo del tipo de cadena de globina afectada, se denominan alfa o betatalasemias. El término talasemia se deriva del griego “*talaza*”, que significa mar, debido a la alta frecuencia en los individuos que viven alrededor del Mediterráneo.

Alfatasemias

Se conocen más de 30 mutaciones o deleciones que afectan a uno o a los dos genes de α -globina. Dado que las cadenas alfa son necesarias para la eritropoyesis fetal y la producción de Hb F, las alfatasemias pueden ser sintomáticas intraútero. La presencia de dos genes α condiciona la presencia de las combinaciones genotípicas que se correlacionan con fenotipos clínicos espe-

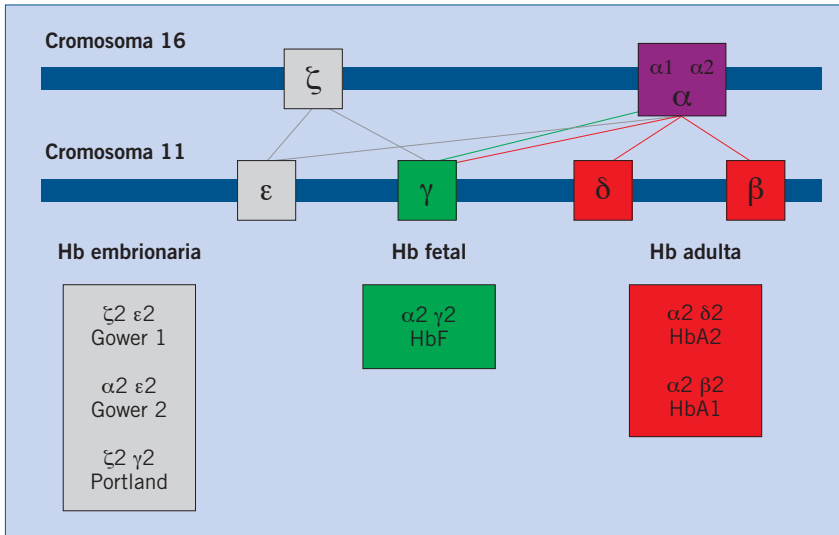


Figura 3. Representación esquemática de los genes de las cadenas de globina que originan la formación de los distintos tipos de hemoglobina. En el cromosoma 16 se codifican las cadenas α (genes $\alpha 1$ y $\alpha 2$) y su variante ontogénica fisiológica, las cadenas ζ . Las cadenas δ , β , variantes embrionarias ϵ y γ y las variantes patológicas se codifican en el cromosoma 11. La hemoglobina fetal es la predominante desde las 8 semanas de vida embrionaria hasta el segundo mes de vida posnatal.

cíficos dependiendo de la capacidad de síntesis de cadenas (Tabla IV): deleción de los cuatro genes: ($--/--$) (*Hydrops fetalis*). Deleción de tres genes: ($--/-\alpha$) [*enfermedad de la HbH* ($\beta 4$)]. Deleción de dos genes: ($-\alpha/-\alpha$) o ($--/\alpha\alpha$) (*talasemia α menor*). Deleción de un solo gen: ($-\alpha/\alpha\alpha$) (*portadores silentes*).

Betatalasemias

Se conocen más de 200 mutaciones que afectan al gen de la β -globina, algunas condicionan imposibilidad de producir cadenas β (β^0) y otras, reducción en su síntesis (β^+). Las betatalasemias también incluyen cuatro fenotipos clínicos de intensidad creciente (Tabla IV) que no se correlacionan con el número de genes afectados.

En la *β talasemia maior*, la anemia es grave, con dependencia transfusional, y corresponden a pacientes homocigotos con genotipos β^0/β^0 y β^+/β^0 . Se produce un exceso de cadenas de globina α , se forman tetrámeros de globina α ($\alpha 4$) que alteran las interacciones de la membrana del hematíe, acortando la vida media eritrocitaria. Las cadenas de globina γ y δ se forman en cantidades superiores a las normales, con **aumento de Hb F y Hb A2**. En la médula ósea, las mutaciones talasémicas condicionan interrupción de la maduración eritroide

(*eritropoyesis ineficaz*); por lo que, a pesar de una médula ósea hiperactiva y focos de eritropoyesis extramedular, el paciente no consigue una adecuada respuesta reticulocitaria (menor al 8%) y la anemia es grave. Durante los primeros meses de edad, en los que la hemoglobina predominante es la Hb F, los lactantes pueden estar asintomáticos. Los hallazgos clásicos, como la facies típica (por expansión del diploe maxilar y frontal), las fracturas patológicas, el retraso de crecimiento y la hepatoesplenomegalia masiva se aprecian en países en vías de desarrollo. La palidez, la ictericia y la hemosiderosis son responsables de la coloración pardo-verdosa de la piel. Con el tratamiento transfusional, frecuentemente al menos mensual, muchas de esas características son menos graves. Sin embargo, la terapia transfusional crónica y el aumento de absorción de hierro intestinal complica con **hemosiderosis** la evolución (endocrinopatías, disfunción cardiaca y hepática). El aumento de hierro sérico no unido a la transferrina (hierro lábil o NTBI) es el que produce las lesiones que deben tratar de evitarse mediante quelación (desferroxamina, deferiprona y deferasirox). La esplenectomía se realiza cuando existe hiperesplenismo. El aporte de ácido fólico previene la

anemia megaloblástica. El trasplante de médula ósea de hermano HLA compatible en niños menores de 15 años sin hemosiderosis es curativo.

En la *β talasemia intermedia* la anemia es menos intensa. Los niños con *β talasemia menor* son, a menudo, diagnosticados de ferropenia por la microcitosis e hipocromía detectada en los análisis, que es la única manifestación. Tras el tratamiento con hierro, persisten las alteraciones y son diagnósticas las determinaciones de Hb A2 y Hb F, que se encuentran elevadas. Las *formas silentes de β talasemia* son identificadas en los estudios genéticos familiares (Tabla IV).

Alteraciones estructurales de la hemoglobina

Existen variadas clases de mutaciones puntuales que originan síntesis de cadenas de globina anómala que dan lugar a formas de hemoglobina distinta a la normal (Hb S, Hb C, Hb E, Hb D), pero, por su frecuencia e importancia, destaca la drepanocitosis.

Anemia falciforme. Drepanocitosis

Es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por la presencia de hemoglobina S (Hb S) en el hematíe. La Hb S es el resultado del cambio de un ácido glutámico por valina en la cadena de β -globina. Los enfermos pueden ser homocigotos (Hb SS) o dobles heterocigotos (heterocigotos compuestos) cuando presentan en un alelo el gen anormal de la Hb S y, en el otro alelo, otro gen anormal que afecta a la cadena de β -globina estructural o talasémico (Hb SC, Hb S/ β^0 talasemia, Hb S/ β^+ talasemia). Las formas graves corresponden a los genotipos Hb SS y Hb S/ β^0 talasemia. Los heterocigotos, con rasgo drepanocítico (Hb AS), son portadores asintomáticos.

La Hb S se caracteriza por polimerizarse con la desoxigenación, lo que altera su solubilidad y distorsiona al hematíe, que se hace rígido, adoptando la forma de hoz (*falciformación*), lo que impide su circulación por la red microvascular (*vasooclusión*) y favorece su destrucción (*anemia hemolítica*). El exceso de hematíes falciformes sobrepasa la capacidad de filtro esplénico que, junto con el bloqueo del sistema mononuclear fagocítico, por la hiperhemólisis y los infartos esplénicos, acaban inter-

Tabla IV. Cuadro resumen de los síndromes talasémicos

Trastorno	Anomalia genética	Fenotipo clínico
β-talasemia		
Talasemia <i>maior</i> (anemia de Cooley)	Homocigotos β^0/β^0 y β^+/ β^0	Hemólisis y anemia grave, eritropoyesis ineficaz, dependencia de transfusiones, sobrecarga férrica
Talasemia intermedia	Heterocigotos compuestos β^0/β^+ y $\beta^0/\beta^{\text{variante}}$	Hemólisis moderada, anemia intensa en ocasiones dependiente de transfusiones, sobrecarga férrica
Talasemia <i>minor</i> (rasgo)	Heterocigotos β^0/β o β^+/β	Microcitosis, anemia leve
α-talasemia		
Portador silente	($-\alpha/\alpha\alpha$)	Asintomático con hemograma normal
Rasgo de α -talasemia	($-\alpha/-\alpha$) o ($--/\alpha\alpha$)	Microcitosis y anemia leve
Hemoglobina H	($--/-\alpha$)	Anemia hemolítica crónica no dependiente de transfusiones Cuerpos de Heinz HbH (β_4) 40% y HbA1 un 60%
Hidropesía fetal	($--/--$)	Anemia grave, insuficiencia cardiaca fetal con anasarca intrauterina, muerte en el útero o al nacimiento Solo producen HbH (β_4) o Hb Bart (γ_4)

Tomado, con modificaciones, de: Andreoli T, Carpenter C, et al. *Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine*. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2007.

firiendo la actividad inmunológica del bazo (*asplenia funcional*), incrementándose la susceptibilidad a infecciones.

Los pacientes se hacen sintomáticos a partir de los 4-6 meses, cuando disminuyen los niveles de Hb F. Clínicamente, se caracteriza por un estado de anemia hemolítica crónica con tasas de hemoglobina entre 6 y 9 g/dl, que no es dependiente de transfusiones rutinarias, con la morfología falciforme característica, sobre el que presentan, con una frecuencia e intensidad variables, diversos tipos de crisis o complicaciones. Las **crisis dolorosas vasooclusivas** son las más frecuentes. Son crisis dolorosas que pueden afectar a extremidades (dactilitis) y a cualquier órgano o víscera, pueden ir acompañadas de fiebre y precisan tratamiento analgésico (a veces, morfícos) y antibiótico. Las **crisis de dolor abdominal** pueden hacer pensar en abdomen agudo quirúrgico y, en general, deben tratarse con medidas conservadoras. Los **episodios febriles** pueden deberse a infecciones graves por gérmenes encapsulados (neumococo, *Haemophilus influenzae* y *Salmonella*). Se aconseja prevenir las mediante la administración de vacunas y también de penicilina oral durante los primeros 3-5 años de vida. Las **crisis de anemia aguda** con tasas de hemoglobinas inferiores a 6 g/dl pueden aparecer como consecuencia de un **secuestro esplénico**, con aumento agudo de tamaño del bazo, signos de hipovolemia, aumento de reticulocitos y

descenso de la hemoglobina y plaquetas. El tratamiento consiste en reposición hidroelectrolítica y transfusión. La anemia aguda que requiera transfusión también puede deberse a una **crisis aplásica** producida por infección por parvovirus. El **síndrome torácico agudo** es una complicación grave. Cursa con fiebre, tos, disnea, dolor y prueba de un nuevo infiltrado en la radiografía de tórax. El tratamiento incluye transfusiones y, en casos graves, exanguinotransfusión. Los **infartos cerebrales** pueden afectar a algunos pacientes de forma sintomática (8-10%) o de forma asintomática (20%). A partir de los tres años de edad, se recomiendan exploraciones seriadas con Doppler transcraneal para evaluar el riesgo de ictus y prevenirlo con transfusiones, para mantener tasas de HbS <30%. El **priapismo** es frecuente en niños mayores y, en ocasiones, si no cede con medidas generales y analgesia, pueden precisar transfusión.

Además del tratamiento de las complicaciones descritas, actualmente en los niños con drepanocitosis se valora el tratamiento con **hidroxiurea** (eleva los valores de HbF y reduce las crisis vasooclusivas y el síndrome torácico) y el **trasplante de médula ósea** en pacientes con complicaciones graves que dispongan de un donante familiar.

Diagnóstico en hemoglobinopatías

Cuando por la clínica o los hallazgos analíticos se sospecha una hemoglobi-

nopatía, se indica la realización de técnicas de **electroforesis de hemoglobinas y cromatografía líquida de alta resolución**, capaces de detectar la presencia y cuantificación de los distintos tipos de hemoglobinas. El **cribado neonatal** para drepanocitosis ya se realiza en algunas comunidades autónomas con altas tasas de inmigración. En la actualidad, están disponibles para el **diagnóstico clínico, el diagnóstico prenatal y consejo genético las determinaciones genéticas** mediante técnicas de biología molecular.

Anemias hemolíticas adquiridas^(1,5,8,15,16)

La anemia hemolítica autoinmune presenta la prueba de Coombs directa positiva y se manifiesta por un síndrome hemolítico agudo.

Anemias hemolíticas adquiridas inmunitarias

En ellas, se produce una lesión de la membrana por anticuerpos de naturaleza IgG (que, preferentemente, actúa a $\geq 37^\circ\text{C}$ de temperatura) o IgM (más activos a temperaturas frías) con o sin la activación del complemento. El diagnóstico se establece por una **prueba de antiglobulina directa (test de Coombs) positiva**, que detecta el revestimiento de inmunoglobulinas o componentes del complemento en la superficie del hematíe.

La más importante en Pediatría es la enfermedad hemolítica neonatal por mecanismo isoimmune por paso trans-

placentario de anticuerpos maternos activos frente a los eritrocitos del feto.

En las anemias hemolíticas autoinmunes por anticuerpos calientes, los anticuerpos, habitualmente IgG, reaccionan contra antígenos comunes de la membrana del hematíe, como las proteínas Rh. La mayoría son idiopáticas, sin causa subyacente y, más raramente, secundarias a enfermedades autoinmunes, síndromes linfoproliferativos o tumores. Clínicamente, se presentan, precedidas de una infección generalmente viral, como un síndrome hemolítico agudo (palidez, ictericia, fiebre y hemoglobiuria). En la analítica, se aprecia anemia intensa, esferocitosis y reticulocitosis. El recuento de plaquetas habitualmente es normal, salvo que asocie púrpura trombopénica inmunitaria (síndrome de Evans). La mayoría de las formas idiopáticas responden bien a la corticoterapia, siendo el pronóstico favorable. En las formas secundarias, el pronóstico depende de la enfermedad primaria.

En las anemias hemolíticas autoinmunes por anticuerpos fríos (aglutininas frías), los anticuerpos de tipo IgM reaccionan contra el sistema antigénico eritrocitario I/i. Hay formas primarias y secundarias a infecciones por *Mycoplasma* y Epstein-Barr, fundamentalmente. Se manifiestan por un síndrome hemolítico agudo menos sensible a los corticoides pero, generalmente, autolimitado y prevenible, evitando la exposición al frío. Una forma especial es la hemoglobiuria paroxística por frío, en la que la hemolisina de Donalsh-Landsteiner (IgG que reacciona a bajas temperaturas) fija grandes cantidades de complemento a temperaturas frías y los eritrocitos se hemolizan cuando la temperatura aumenta.

El mecanismo de hemólisis de las anemias hemolíticas inmunes desencadenadas por medicamentos puede ser por mecanismo de hapteno, formación de complejos inmunes o un verdadero mecanismo autoinmune.

Anemias hemolíticas adquiridas no inmunitarias

Dentro de las anemias hemolíticas de causa mecánica en niños, destaca la microangiopática del síndrome hemolítico-urémico, la coagulación intravascular diseminada, portadores de válvulas cardíacas mecánicas y hemangiomas gi-

gantes. Se caracterizan por el hallazgo de esquistocitos (hematíes fragmentados) en las extensiones de sangre.

Infecciones como la malaria, quemaduras graves y agentes tóxicos, como el arsénico o agentes oxidantes, pueden producir cuadros hemolíticos.

Bibliografía

Los asteriscos reflejan el interés del artículo a juicio del autor.

- 1.*** Ortega JJ. Anemias hemolíticas. *An Pediatr Contin.* 2004; 2(1): 12-21.
- 2.** Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, et al. eds. *Nelson. Tratado de Pediatría.* 18ª ed. Barcelona: Elsevier; 2009.
- 3.** Sandoval C. Approach to the child with anemia. *UpToDate* v. 19.3. [actualizado el 6/07/2011; consultado el 14/12/2011]. Disponible en: www.uptodate.com.
- 4.** Arias Álvarez MA. Anemias en la infancia y otros trastornos eritrocitarios. En: Del Pozo Machuca J, Redondo Romero A, et al., eds. *Tratado de Pediatría Extrahospitalaria. Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria.* 2ª edición. Madrid: Ergon, SA; 2011.
- 5.** Brugnara C, Oski FA, Nathan DG. Diagnosis approach to the anemia patient. En: Orkin SH, Nathan DG, et al., eds. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood.* 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 455-66.
- 6.** Hernández Merino A. Anemias en la infancia y adolescencia. *Pediatr Integral.* 2008; XII(5): 445-52.
- 7.** Grace RF, Lux SE. Disorders of the red cell membrana. En: Orkin SH, Nathan DG, et al., eds. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood.* 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 657-847.
- 8.*** Recht M. Overview of hemolytic anemias in children. *UpToDate* v. 19.3. [Actualizado el 3/10/2011; consultado el 10/12/2011]. Disponible en: www.uptodate.com.
- 9.** Luzzatto L, Poggi V. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. En: Orkin SH, Nathan DG, et al., eds. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood.* 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 883-907.
- 10.** Mentzer WC Jr. Pyruvate kinase deficiency and disorders of glycolysis. En: Orkin SH, Nathan DG, et al., eds. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood.* 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 839-82.
- 11.*** Cunningham MJ, Sankaran VG, Nathan DG, Orkin SH. The thalassemias. En: Orkin SH, Nathan DG, et al., eds. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood.* 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 1015-106.
- 12.** Cervera Bravo A, Cela de Julián E. Anemia falciforme. Manejo en Atención Primaria.

Rev Pediatr Aten Primaria. 2007; 9: 649-68.

- 13.*** Cela E, Cervera A, et al. Guía de práctica clínica sobre enfermedad de células falciformes. *Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica SEHOP-2010.* Edición 2010. Disponible en: www.SEHOP.org.
- 14.** Dulin E, Cantalejo MA, Cela ME, Galarón P. Detección precoz neonatal de anemia falciforme y otras hemoglobinopatías en la Comunidad Autónoma de Madrid. *An Pediatr.* 2003; 58: 146-55.
- 15.** Wendell F. Immune mediated hemolytic anemia. *Hematology Educational Book.* ASH; 2004.
- 16.*** Aladjidi N, Leverger G, Leblanc T, et al. New insights into childhood autoimmune hemolytic anemia: a French national observational study of 265 children. *Hematological.* 2011; 96(5): 655-63.

Bibliografía recomendada

– Ortega JJ. Anemias hemolíticas. *An Pediatr Contin.* 2004; 2(1): 12-21.

Didáctica actualización de las anemias hemolíticas, realizada por uno de los pioneros de la Oncohematología en nuestro país.

– Recht M. Overview of hemolytic anemias in children. *UpToDate* v. 19.3. [Actualizado el 3/10/2011; consultado el 10/12/2011]. Disponible en: www.uptodate.com.

Una muy interesante actualización de las anemias hemolíticas en la infancia. Al tratarse de una publicación electrónica, de una forma muy ágil se enlaza con temas relacionados. Se actualiza al menos 1 vez al año, en inglés.

– Cunningham MJ, Sankaran VG, Nathan DG, Orkin SH. The thalassemias. En: Orkin SH, Nathan DG, et al., eds. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood.* 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 1015-106.

Exhaustiva revisión sobre los aspectos genéticos y clínicos de las talasemias.

– Cela E, Cervera A, et al. Guía de práctica clínica sobre enfermedad de células falciformes. *Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica SEHOP-2010.* Edición 2010. Disponible en: www.SEHOP.org.

Imprescindible guía clínica para el médico que atiende a pacientes con drepanocitosis. Contiene todos los aspectos asistenciales, información para familias y hoja informativa para llevar a Urgencias a los niños.

– Aladjidi N, Leverger G, Leblanc T, et al. New insights into childhood autoimmune hemolytic anemia: a French national observational study of 265 children. *Hematological.* 2011; 96(5): 655-63.

Importante estudio multicéntrico francés donde se describen las formas de presentación y evolución de 256 casos de anemia hemolítica autoinmune en la infancia. Los autores concluyen que la buena evolución de los pacientes es lo más frecuente, salvo que se asocie una enfermedad autoinmune de base.

Caso clínico

Paciente varón que consulta a su pediatra de Centro de Salud a los dos años de edad por palidez cutánea, ictericia y orinas más oscuras coincidiendo con las infecciones respiratorias.

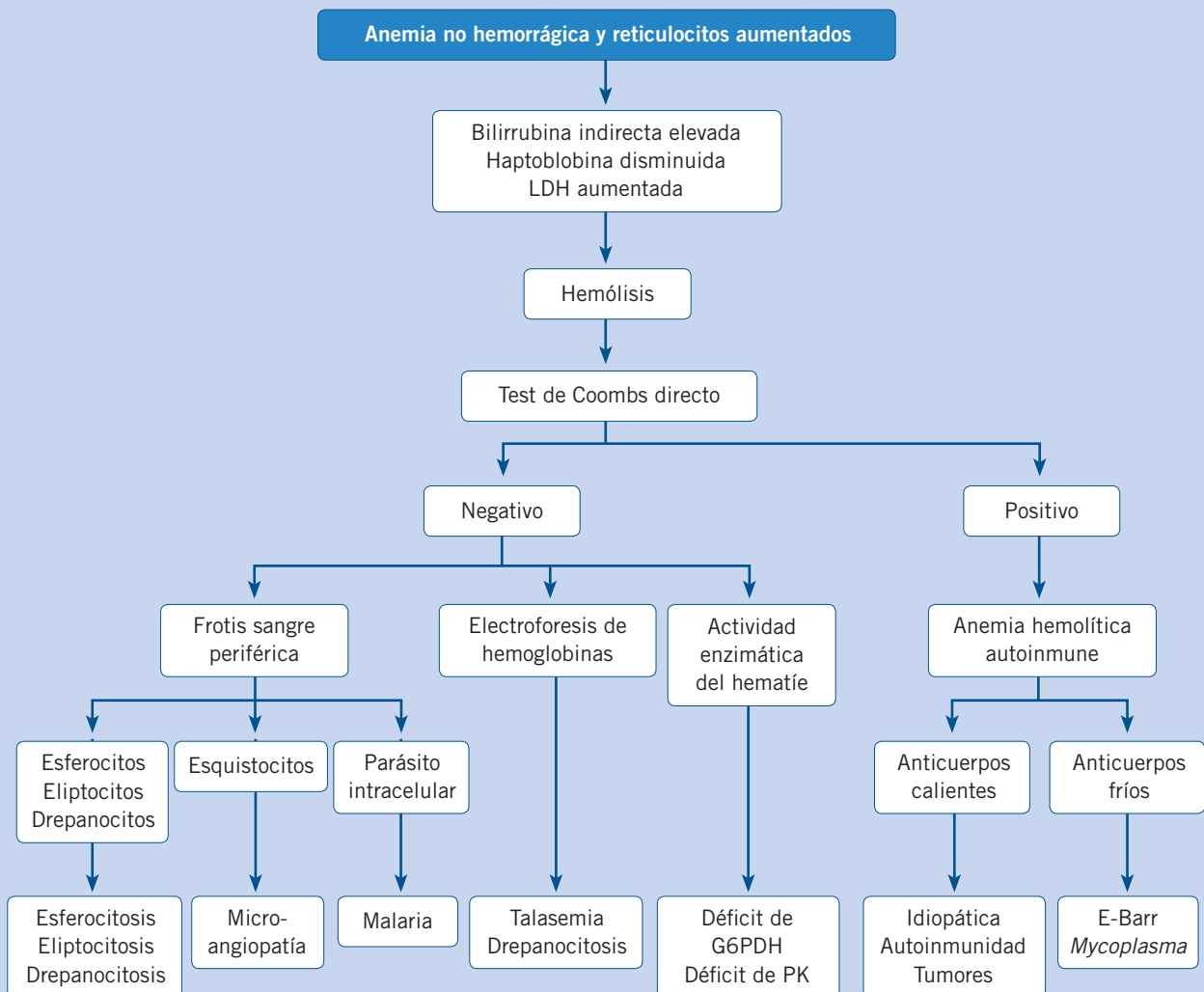
En los antecedentes familiares, destaca la presencia en el padre de esferocitosis hereditaria y esplenectomía a los 12 años de edad. Abuelo paterno: esferocitosis hereditaria y litiasis biliar intervenida. Dos tíos paternos y tres primos paternos afectados de esferocitosis hereditaria.

Antecedentes personales: primero y único de la serie. Embarazo normal, parto a las 40 semanas de gestación,

eutócico, cefálico, espontáneo. Ictericia neonatal que precisó fototerapia durante 4 días. Lactancia mixta desde el nacimiento con introducción sin incidencia de alimentación complementaria. Desarrollo psicomotor normal. Vacunación correcta. En la anamnesis dirigida, la madre refiere color de la orina desde lactante como el té, siendo más oscura cuando coincide una infección.

En la exploración física, destaca la presencia de palidez de mucosas, subictericia conjuntival y esplenomegalia de 3,5 cm.

Algoritmo diagnóstico en anemias hemolíticas en la infancia



G6PDH: glucosa-6-fosfato deshidrogenada; PK: piruvato cinasa.