

Anemias hemolíticas en la infancia

H. González García, R. Garrote Molpeceres, E. Urbaneja Rodríguez

Unidad de Hemato-Oncología Infantil.
Hospital Clínico Universitario de 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 (bilirrubina indirecta), incremento de lactodeshidrogenasa 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 al eritrocito. Estas incluyen: las anemias hemolíticas autoinmunes, la anemia microangiopática, las 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 2016; XX (5): 308–317

Introducción. Síndrome hemolítico en la infancia⁽¹⁻⁵⁾

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

En la *anemia hemolítica*, se produce una reducción de la vida media de los hematíes por destrucción anormalmente elevada (hemólisis). La médula ósea intenta compensarla aumentando la produc-

ción eritroide, respuesta mediada por la eritropoyetina. Como consecuencia, se incrementa 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 hipermetabolismo 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; e 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 intravascular** 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 hemosiderina 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 evidencia: 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.

Tabla I. Características diferenciales de la hemólisis extravascular e intravascular

	<i>Extravascular</i>	<i>Intravascular</i>
Características clínicas	Puede ser asintomática en formas leves 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 (< 6g/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 por anticuerpos calientes	Hemoglobinuria paroxística <i>a frigore</i> Anemia microangiopática Algunos defectos enzimáticos Malaria

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

Infeciosas

- Malaria

Tóxicas

- Agentes oxidantes
- Arsénico

Agentes físicos

- Quemaduras graves

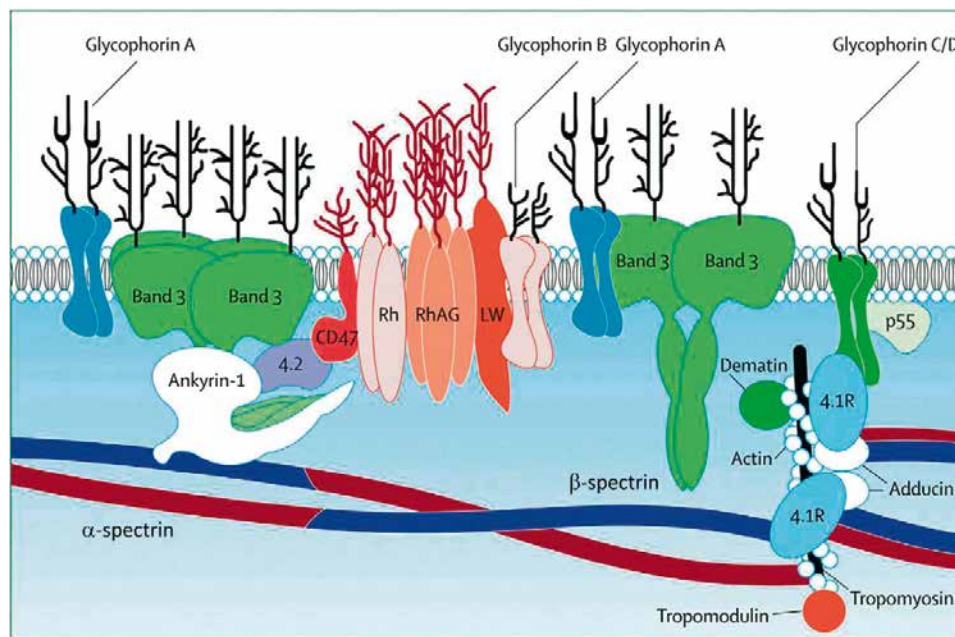


Figura 1. Representación esquemática de la membrana eritrocitaria. **Las proteínas integrales** de la membrana (*banda 3, las glucoforinas A, B, C, D y E, estomatina y proteínas de antígenos del Rh y grupos sanguíneos*) atraviesan la capa lipídica. **Las proteínas estructurales** del citoesqueleto recubren la superficie interna (*espectrina, actina, proteína 4.1, anquirina, 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. (Perrotta S, Gallagher PG, Mohandas N. Hereditary spherocytosis. Lancet. 2008; 372: 1411-26).

Clasificación de las anemias hemolíticas⁽³⁻⁵⁾

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⁽⁵⁻⁸⁾

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, acarreado 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.

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 2.000 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 (40-60% de casos en el norte de Europa) y *banda 3* (65% en el sur de Europa) (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 esferocítica (pérdida de área de superficie sin perder volumen).

Clínicamente, la EH puede manifestarse con una gravedad muy variable.

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

Proteína	Gen	Enfermedad asociada
Anquirina	ANK1	Esferocitosis hereditaria moderada o leve
Banda 3	SLC4A1	Esferocitosis hereditaria leve o moderada Ovalocitosis del sudeste asiático Estomatocitosis hereditaria Acantocitosis hereditaria Hidrops fetalis no inmune
α-espectrina	SPTA1	Eliptocitosis hereditaria Piropoiquilocitosis hereditaria Esferocitosis hereditaria grave autosómica recesiva Hidrops fetalis no inmune
β-espectrina	SPTB	Esferocitosis hereditaria leve o moderada Eliptocitosis hereditaria Piropoiquilocitosis hereditaria Hidrops fetalis no inmune
Proteína 4.2	EPB42	Esferocitosis hereditaria japonesa leve o moderada
Proteína 4.1	EPB41	Eliptocitosis hereditaria
Glucoforina C	GYPC	Eliptocitosis hereditaria

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 suelen oscilar entre 6 y 10 g/dl. El volumen corpuscular medio es normal, pero la concentración de hemoglobina corpuscular media suele estar aumentada y existe aumento de hematíes hiperocrómicos (>5%). En el frotis sanguíneo, se aprecian esferocitos. La fragilidad osmótica está aumentada en el test de resistencia osmótica. La fluorescencia está disminuida en el test de la eosín-5-maleimida (test EMA), por citometría de flujo, de reciente implantación, que precisa menos sangre y, además, es útil en recién nacidos. 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^(5,9-11)

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 deshidrogenada* y el déficit de *piruvato cinasa* (Fig. 2).

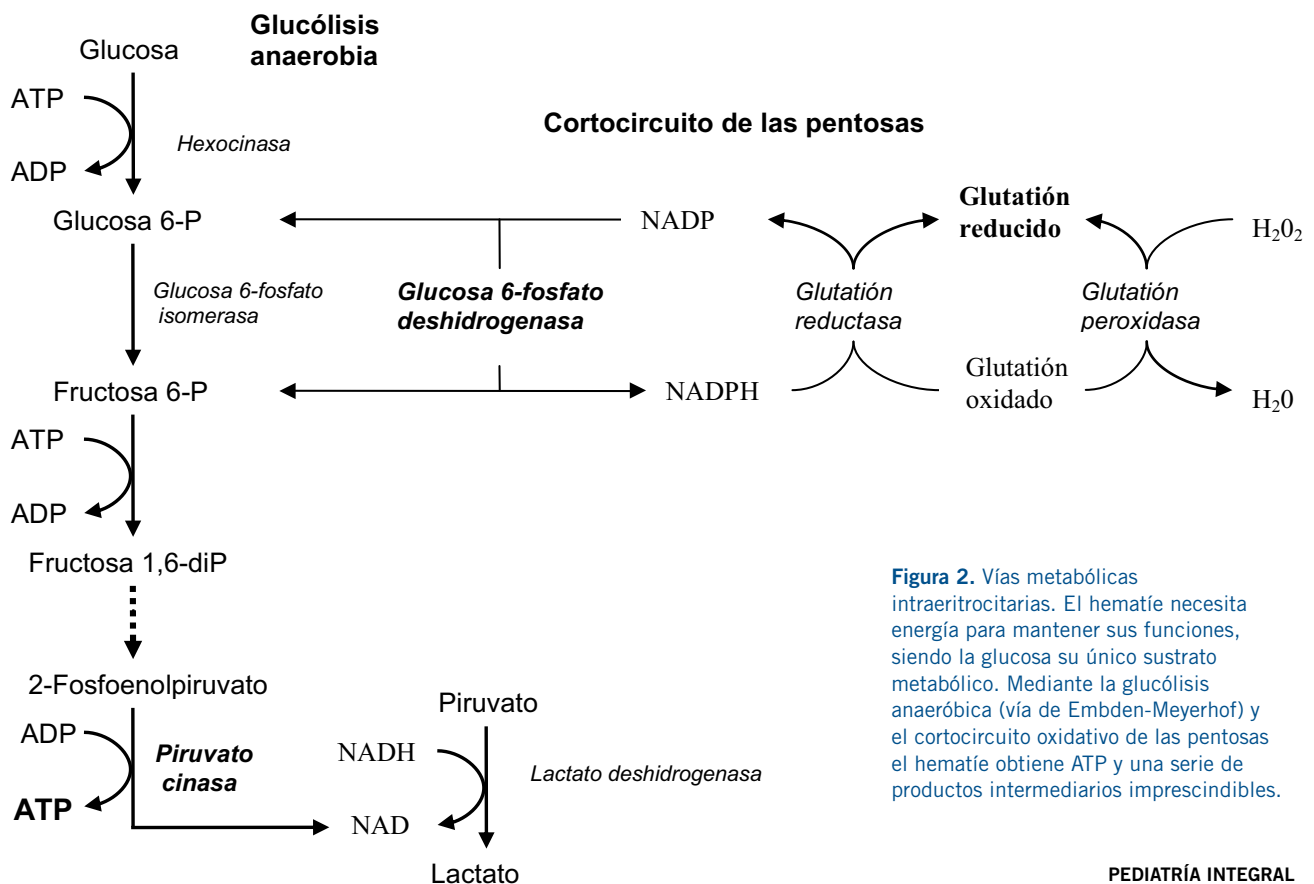


Figura 2. Vías metabólicas intraeritrocitarias. El hematíe necesita energía para mantener sus funciones, siendo la glucosa su único sustrato metabólico. Mediante la glucólisis anaeróbica (vía de Embden-Meyerhof) y el cortocircuito oxidativo de las pentosas el hematíe obtiene ATP y una serie de productos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

Déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenada

En la ruta metabólica del cortocircuito de las pentosas, se produce nicotinamida adenindinucleótido fosfato reducido (NADPH), reacción mediada por la *glucosa-6-fosfato deshidrogenada (G6PD)* (Fig. 2). El NADPH es necesario para mantener el *glutatión reducido*, que protege a la hemoglobina de la acción oxidativa del peróxido de hidrógeno. Cuando disminuye el glutatión reducido, la hemoglobina desnaturalizada 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 del 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 o 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 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 disminu-

nuida. 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^(5, 12-14)

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

La hemoglobina A1 del adulto es una hemoproteína tetramétrica ($\alpha_2\beta_2$). 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

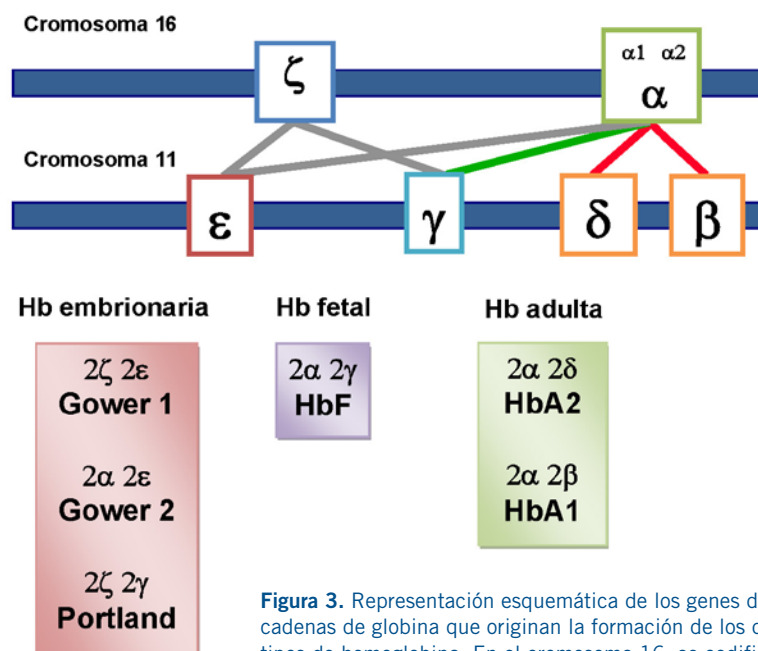


Figura 3. Representación esquemática de los genes de las cadenas de globina que originan la formación de los distintos tipos de hemoglobina. En el cromosoma 16, se codifican las cadenas α (genes α_1 y α_2) y su variante ontogénica fisiológica, las cadenas ζ . Las cadenas δ , β , variantes embrionarias 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.

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.

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 específicos dependiendo de la capacidad de síntesis de cadenas (Tabla IV): deleción de los cuatro genes: (---) (*Hydrops fetalis*). Deleción de tres genes: (--- α) [*enfermedad de la HbH* (β_4)]. Deleción de dos genes: ($-\alpha/-\alpha$) o (---/ $\alpha\alpha$) (*talasemia α minor*). Deleción de un solo gen: ($-\alpha/\alpha\alpha$) (*portadores silentes*).

Tabla IV. Cuadro resumen de los síndromes talasémicos

Trastorno	Anomalía 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	(---/ α)	Anemia hemolítica crónica no dependiente de transfusiones Cuerpos de Heinz HbH (β_4) 40% y HbA1 un 60%
Hidropesía fetal	(---/---)	Anemia grave, insuficiencia cardíaca 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.

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, una 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 (α_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 la 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 cardíaca 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 espera de que se generalice la terapia génica.

En la β *talasemia intermedia*, la anemia es menos intensa. Los niños con β *talasemia minor* 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 HbF 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 normonuclear fagocítico por la hiperhemólisis y los infartos esplénicos, acaban interfiriendo 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 mórnicos) 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 prevenirlas 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 recomienda 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, puede 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 hemoglobinopatía, 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⁽¹⁵⁻¹⁸⁾

La anemia hemolítica inmune presenta la prueba de Coombs directa positiva.

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

Tabla V. Clasificación y características de la anemia hemolítica autoinmune (AHA) en la infancia

Amplitud térmica del anticuerpo	Características	Existencia o no de enfermedad asociada
AHA por anticuerpo caliente	Anticuerpo IgG que se une al hematíe a 37°C y origina hemólisis extravascular	Formas primarias. En la infancia, precedidas de proceso febril vírico. En ocasiones, evolucionan, después de un tiempo variable, a formas secundarias Formas secundarias: - Síndrome de Evans - Enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso) - Inmunodeficiencias (síndrome linfoproliferativo autoinmune) - Neoplasias: leucemia, linfoma o tumor sólido
Enfermedad por crioglobulinas	Un anticuerpo policlonal IgM aglutina los hematíes a temperaturas bajas y fija el complemento originando obstrucción de la microvascularización (acrocianosis) y en la circulación general, hemólisis intravascular o extravascular de predominio hepático	Forma primaria, excepcional en la infancia Forma secundaria, a infección específica: mycoplasma o virus de Epstein-Barr
Hemoglobinuria paroxística a frigore	Anticuerpo IgG (hemolisina bifásica) que se une al hematíe a temperaturas bajas y fija el complemento a 37°C, originando severa hemólisis intravascular	Forma primaria transitoria, de inicio agudo, precedida de proceso febril inespecífico y típica del lactante

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

En las anemias hemolíticas autoinmunes (AHA), el niño produce autoanticuerpos antieritrocitarios y los hematíes son lisados en el SMF o por el complemento y se clasifican en función de la amplitud térmica del anticuerpo y de la existencia o no de enfermedad asociada (Tabla V). En la AHA 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 presenta precedido de una infección generalmente viral, como un síndrome hemolítico agudo (palidez, ictericia, fiebre y esplenomegalia). 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 (1-2 mg/kg hasta la normalización de la tasa de hemoglobina con descenso posterior lento), siendo el pronóstico favorable, aunque el test de Coombs directo puede permanecer positivo. La transfusión debe reservarse para casos graves con afectación hemodinámica. Las recaídas frecuentes y crónicas se asocian a evolución hacia formas secundarias, donde 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, excepcionales en la infancia, y secundarias a infecciones por Mycoplasma y Epstein-Barr, fundamentalmente. Se manifiesta por un síndrome hemolítico agudo menos sensible a los corticoides, pero generalmente autolimitado y prevenible, evitando la exposición al frío. En la hemoglobinuria paroxística a frigori, la hemolisina de Donal-Landsteiner (IgG que reacciona a bajas temperaturas contra el antígeno P) fija grandes cantidades de complemento 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 neoantígeno o un verdadero mecanismo autoinmune.

Anemias hemolíticas adquiridas no inmunitarias

Dentro de las anemias hemolíticas de causa mecánica en niños, destacan: la microangiopática del síndrome hemolítico-urémico, la coagulación intravascular diseminada, los portadores de válvulas cardíacas mecánicas y los hemangiomas gigantes. 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.

Función del pediatra de Atención Primaria

El pediatra de AP realizará el diagnóstico de sospecha de las anemias hemolíticas a partir de la historia familiar y los síntomas y signos acompañantes. El abordaje diagnóstico inicial, mediante determinaciones analíticas básicas orientadas, facilitará la posterior derivación

para determinaciones específicas en el ámbito más especializado. Una vez realizado el diagnóstico, será el encargado de promover y ejecutar las medidas de prevención específicas, como las vacunaciones en el paciente esplenectomizado o con drepanocitosis, y la administración de ácido fólico en los pacientes con anemias hemolíticas crónicas.

Bibliografía

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

- 1.** Sandoval C. Approach to the child with anemia. UpToDate v. 19.3. [actualizado el 4/06/2015; consultado el 14/02/2016]. Disponible en: www.uptodate.com.
 - 2.** Arias Álvarez MA. Anemias en la infancia y otros trastornos eritrocitarios. En: Del Pozo Machuca J, Redondo Romero A, et al. editores. Tratado de Pediatría Extrahospitalaria. Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria. 2ª ed. Majadahonda (Madrid). Ergon, S.A.; 2011.
 - 3.* Brugnara C, Oski FA, Nathan DG. Diagnosis approach to the anemia patient. En: Orkin SH, Nathan DG, et al, editors. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 455-66.
 - 4.* Prudencio García-Paje M. Aproximación diagnóstica al paciente con anemia. En Madero L, Lassaletta A, Sevilla J editores. Hematología y Oncología Pediátricas. 3ª ed. Majadahonda (Madrid). Ergón; 2015.
 - 5.*** Recht M. Overview of hemolytic anemias in children. UpToDate v. 19.3. [actualizado el 18/03/2015; consultado el 10/02/2016]. Disponible en: www.uptodate.com.
 - 6.** Grace RF, Lux SE. Disorders of the red cell membrana. En: Orkin SH, Nathan DG, et al, editors. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 657-847.
 - 7.*** Cervera Bravo A. Alteraciones de la membrana del hematíe. En: Madero L, Lassaletta A, Sevilla J, editores. Hematología y Oncología Pediátricas. 3ª ed. Majadahonda (Madrid); 2015.
 - 8.** Christensen RD, Yaish HM, Gallagher PG. A Pediatrician's Practical Guide to Diagnosing and Treating Hereditary Spherocytosis in Neonates. Pediatrics; 2015: 135: 1107-14.
 - 9.*** Vives Corrons JL, Mañú Pereira MM. Deficiencias enzimáticas. En: Madero L, Lassaletta A, Sevilla J, editores. Hematología y Oncología Pediátricas. 3ª ed. Majadahonda (Madrid). Ergón; 2015.
 - 10.** Luzzatto L, Poggi V. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. En: Orkin SH, Nathan DG, et al, editors. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 883-907.
 - 11.** Mentzer WC Jr. Pyruvate kinase deficiency and disorders of glycolysis. En: Orkin SH, Nathan DG, et al, editors. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 839-82.
 - 12.*** Cunningham MJ, Sankaran VG, Nathan DG, Orkin SH. The thalassemias. En: SH Orkin, DG Nathan, et al, editors. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 1015-106.
 - 13.*** Cervera Bravo A, Cela de Julián E, et al. Guía de práctica clínica de la talasemia mayor e intermedia en pediatría. Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica SEHOP-2015. Edición 2015. Disponible en: www.SEHOP.org.
 - 14.*** Cela E, Cervera A, et al. Guía de práctica clínica sobre enfermedad de células falciforme. Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica SEHOP-2010. Edición 2010. Disponible en: www.SEHOP.org.
 - 15.** Wendell F. Immune mediated hemolytic anemia. Hematology Educational Book. ASH. 2004.
 - 16.*** Vagace Valero JM. Anemia hemolítica autoinmune. En: Madero L, Lassaletta A, Sevilla J, editores. Hematología y Oncología Pediátricas. 3ª ed. Majadahonda (Madrid). Ergón; 2015.
 - 17.** Berentsen S, Tjijonfjord GE. Diagnosis and treatment of cold agglutinin mediated autoinmune haemolytic anemia. Blood Rev. 2012; 26: 107-15.
 - 18.*** Aladjidi N, Leverger G, Leblanc T, et al. New insights into childhood autoimmune hemolytic anemia: a French national observational study of 265 children. Haematological. 2011; 96: 655-63.
- el 10/02/2016]. 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: SH Orkin, DG Nathan, et al, editors. 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.
- Cervera Bravo A, Cela de Julián E, et al. Guía de práctica clínica de la talasemia mayor e intermedia en Pediatría. Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica SEHOP-2015. Edición 2015. Disponible en: www.SEHOP.org.
- Ofrece una guía práctica clínica para el diagnóstico y cuidado integral de niños y adolescentes con talasemia mayor e intermedia y, además, pretende registrar a todos los pacientes con esta enfermedad en España.
- Cela E, Cervera A, et al. Guía de práctica clínica sobre enfermedad de células falciforme. 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.
- Vagace Valero JM. Anemia hemolítica autoinmune. En: Madero L, Lassaletta A, Sevilla J, editores. Hematología y Oncología Pediátricas. 3ª ed. Majadahonda (Madrid). Ergón; 2015.
- Didáctica revisión de la anemia hemolítica autoinmune en la infancia, con excelente explicación de los mecanismos de hemólisis y esquemáticos algoritmos diagnósticos.
- Aladjidi N, Leverger G, Leblanc T, et al. New insights into childhood autoimmune hemolytic anemia: a French national observational study of 265 children. Haematological. 2011; 96: 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.

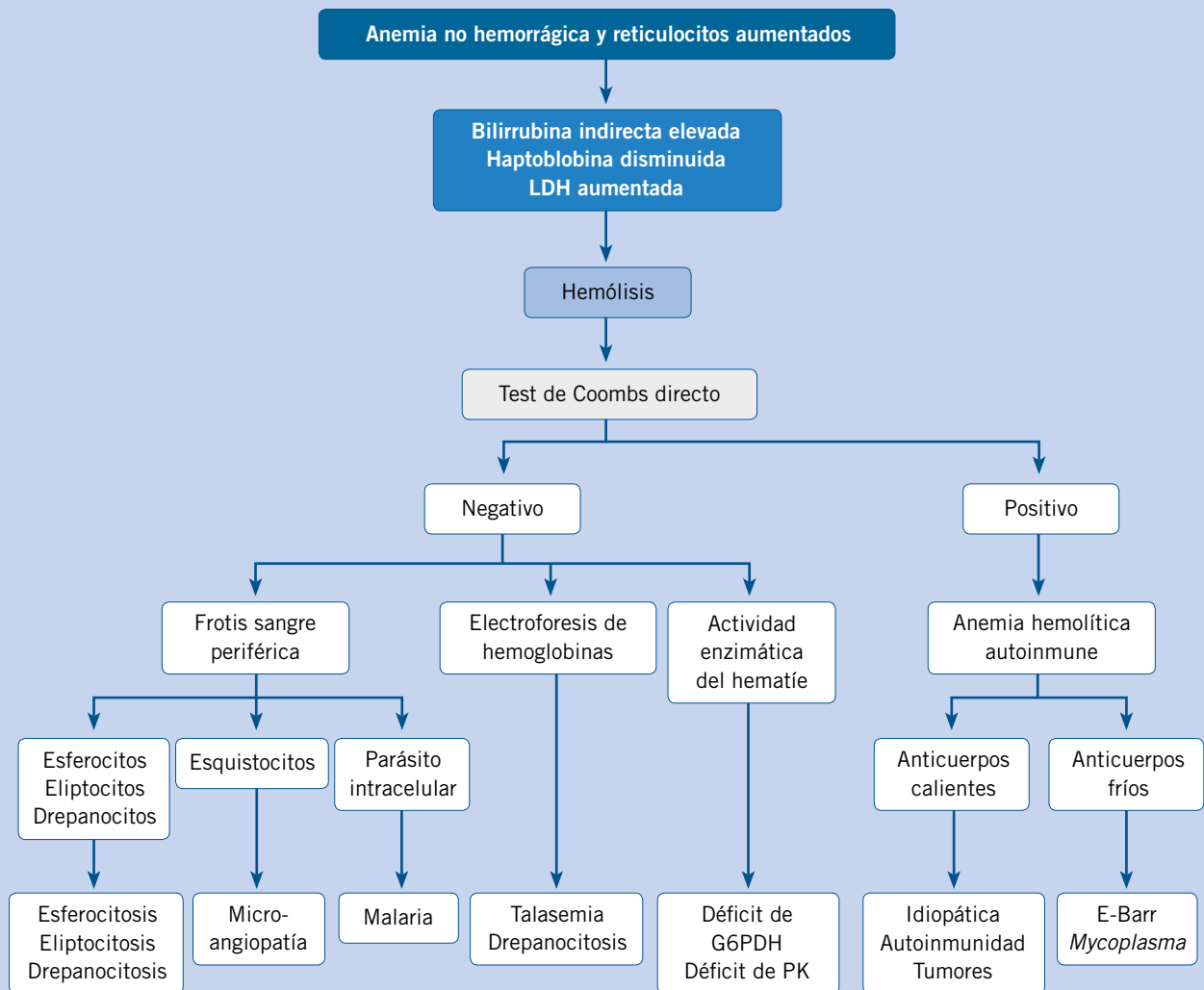
Bibliografía recomendada

- Recht M. Overview of hemolytic anemias in children. UpToDate v. 19.3. [actualizado el 18/03/2015; consultado

Caso clínico

Niño de 8 años que, en el curso de un cuadro febril de 4 días de evolución, es derivado desde su Centro de Salud por palidez de instauración aguda. No enfermedades hematológicas en la familia. No antecedentes personales de interés. A la exploración, presenta buen estado general con palidez cutánea marcada, soplo sistólico II/IV, esplenomegalia y orofaringe hiperémica sin exudados. Analítica urgente: hemograma: Hb: 4,9 g/dl; Hto: 13%; VCM: 77,8 fl. Leucócitos: 1.250 /mm³ (neutrófilos: 837/mm³) y 110.000 plaquetas/mm³. Bioquímica: bilirrubina total: 1,05 mg/dl; bilirrubina indirecta: 0,85 mg/dl. LDH: 390 U/L, reactantes de fase aguda normales.

Algoritmo diagnóstico en anemias hemolíticas en la infancia



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



Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: www.sepeap.org.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Anemias hemolíticas en la infancia

17. En las anemias hemolíticas crónicas, NO es CORRECTO:
- Clínicamente, es característica la asociación de palidez, ictericia y esplenomegalia.
 - La haptoglobina se encuentra elevada en sangre.
 - La litiasis biliar puede aparecer a lo largo de la infancia.
 - Las crisis aplásicas agravan la intensidad de la anemia.
 - Suele existir sobrecarga férrica en estos pacientes.
18. Un niño es diagnosticado de esferocitosis hereditaria a los 2 años de edad, ¿qué DATOS analíticos de los que se citan a continuación, son característicos del diagnóstico?
- Anemia moderada.
 - Reticulocitosis.
 - Esferocitos en frotis sanguíneo.
 - Fragilidad osmótica aumentada.
 - Todas las anteriores son ciertas.
19. En el mismo caso anterior, el niño requirió cinco transfusiones de concentrado de hematíes coincidiendo con crisis hemolíticas. Desde los 6 años, las necesidades transfusionales se incrementan coincidiendo con un aumento progresivo del tamaño del bazo. A los 6 años y 8 meses, se realiza esplenectomía laparoscópica. Después de la intervención ¿Cuál de las siguientes consideraciones NO es propia de la evolución?
- En el frotis sanguíneo desaparecen los esferocitos.
 - Cura la anemia.
 - Se previenen los cálculos biliares.
 - Elimina la amenaza de las crisis aplásicas.
 - Se reduce la tasa de reticulocitos.
20. En relación con el déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenada, una de las afirmaciones que se exponen a continuación NO es correcta:
- Se puede expresar clínicamente como una anemia hemolítica episódica intravascular inducida por agentes oxidantes, pero también como una anemia hemolítica crónica.
 - Afecta a más de 200 millones en el mundo.
 - La herencia está ligada al cromosoma X.
 - Durante los primeros días de las crisis hemolíticas desencadenadas por agentes oxidantes, aparecen los *cuerpos de Heinz* en los eritrocitos.
 - El diagnóstico depende de la demostración de una resistencia osmótica disminuida.
21. En relación con los síndromes talasémicos, indique qué característica de las siguientes es CORRECTA:
- En la β -talasemia *mayor* existe tendencia a la deficiencia de hierro.
 - Son alteraciones estructurales por síntesis de cadena globina anómala.
 - En la β -talasemia *mayor*, las mutaciones talasémicas condicionan interrupción de la maduración eritroide (eritropoyesis ineficaz) y la anemia es grave, dependiente de transfusiones.
 - Son un grupo de enfermedades genéticas de herencia autosómica dominante.
 - En el rasgo de la β -talasemia o talasemia *minor*, la anemia es intensa y las transfusiones necesarias.

Caso clínico:

22. Con el planteamiento inicial del caso, el diagnóstico de sospecha será:

- Anemia ferropénica
- Hemorragia aguda.
- Aplasia medular.
- Sepsis.
- Hepatopatía.

23. El niño ingresa para estudio. Presenta 1% de reticulocitos (absolutos 41.600/mm³). Frotis de sangre periférica: morfología eritroide sin alteraciones. Mielograma (aspirado medular): hipocelularidad, sin signos de infiltración. Test de Coombs directo positivo. Haptoglobina disminuida. LDH aumentada. Test de resistencia osmótica normal. Enzimas intraeritrocitarios normales. El diagnóstico de sospecha en este momento será:

- Leucemia.
- Crisis aplásica en anemia hemolítica autoinmune.
- Secuestro esplénico por drepanocitosis.
- Crisis aplásica en enferocitosis.
- Déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa.

24. ¿Qué agente etiológico causa este tipo de crisis aplásicas?

- Virus de Epstein-Barr.
- Herpes simple tipo 6.
- Citomegalovirus.
- Parvovirus B19.
- Herpes simple tipo 7.