

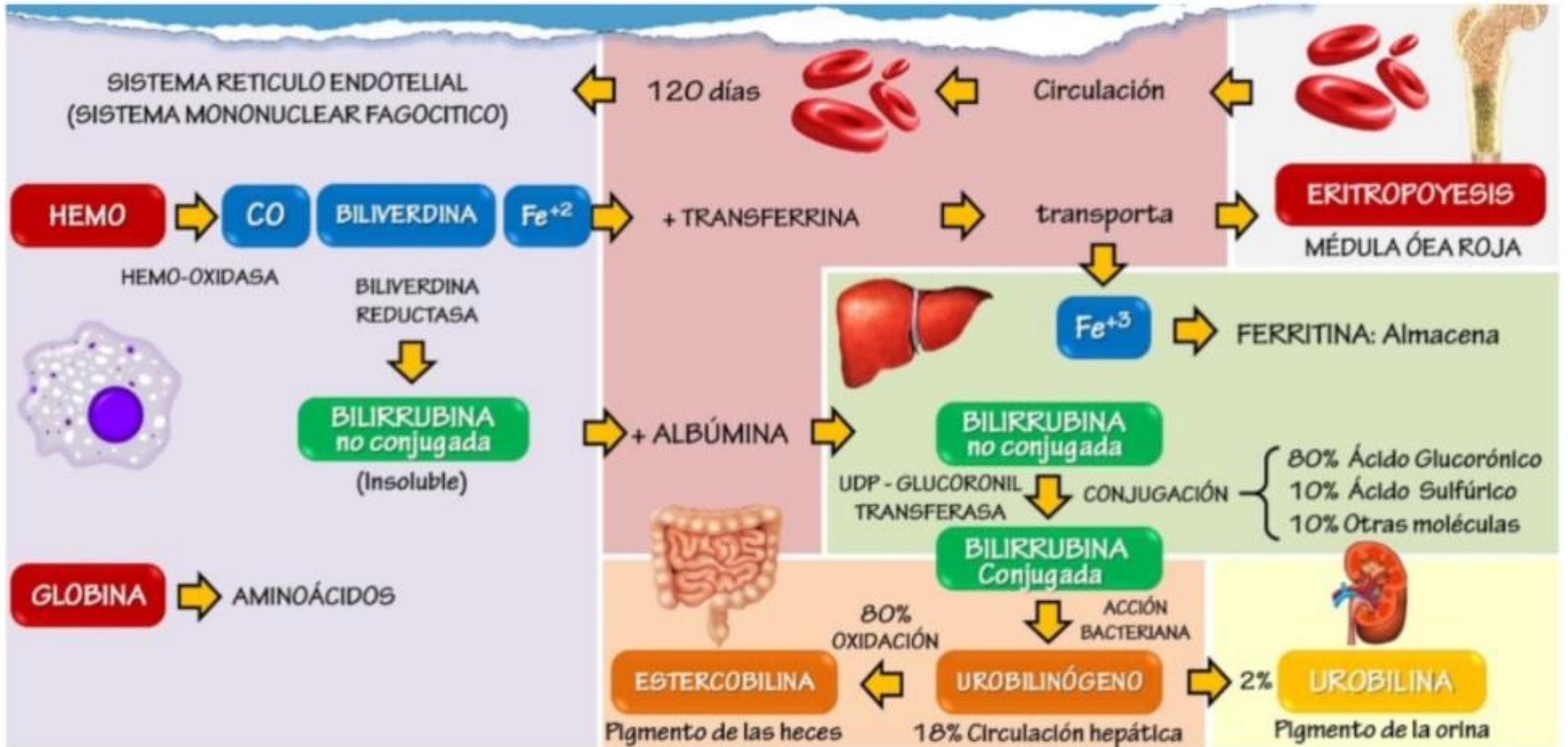
ANEMIAS HEMOLÍTICAS ADQUIRIDAS

Mar Gómez Martí

R3 Medicina Interna

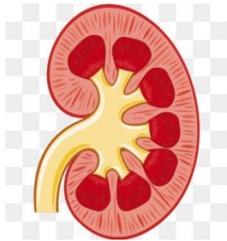
Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

FISIOLOGÍA DEL HEMATÍE

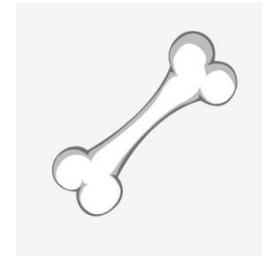


HEMÓLISIS

Hemólisis: disminución de la vida media de los hematíes



Aumento de EPO → Estimulación MO → Aumento de reticulocitos



Destrucción > Formación
ANEMIA HEMOLÍTICA

Formación > Destrucción
HEMÓLISIS COMPENSADA

CLASIFICACIÓN

ADQUISICIÓN

1. Congénitas
2. Adquiridas

CAUSA DE LA HEMÓLISIS

1. Intra corpusculares → defecto propio del hematíe
2. Extra corpusculares → defecto externo al hematíe

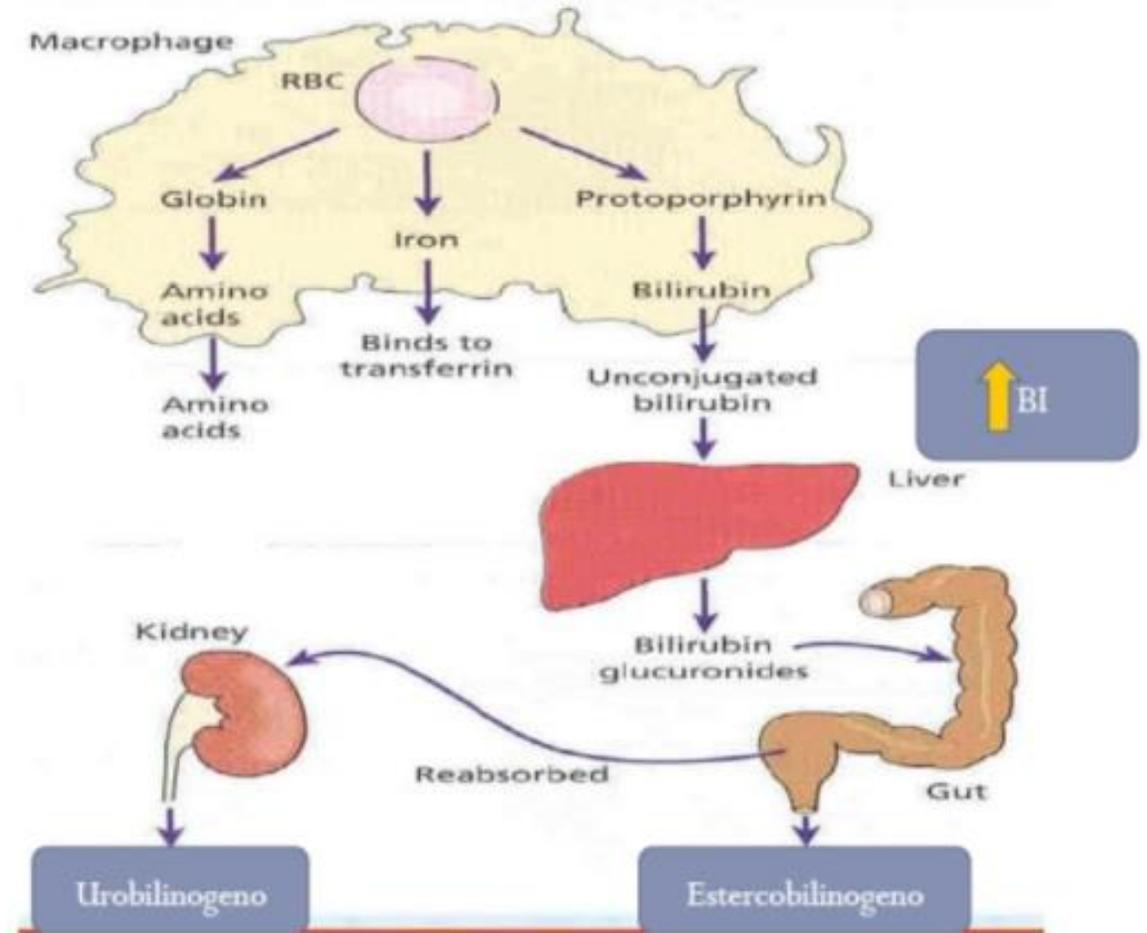
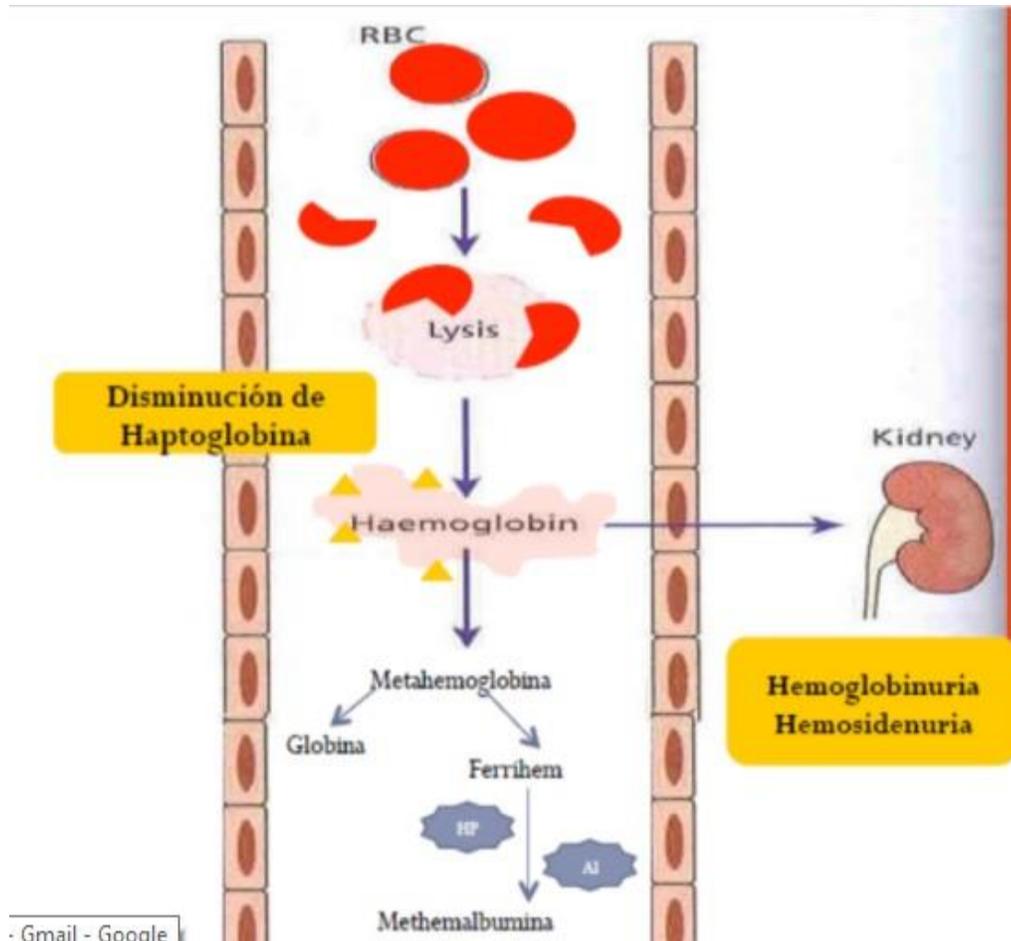
LUGAR DE LA HEMÓLISIS (Fisiopatología) → determina la clínica y el tratamiento.

1. Intravascular → Vaso sanguíneo
2. Extravascular → Bazo, hígado

MECANISMO INMUNE → clasificación útil en el diagnóstico.

1. Inmunes
2. No inmunes

CLASIFICACIÓN: intravascular vs extravascular



Normalmente hay un componente mixto, pero con predominio de un mecanismo que influye en la presentación clínica

CLASIFICACIÓN

Tabla I. Clasificación de las anemias hemolíticas

| | | | | |
|--------------------------------|--------------------|--|---|---|
| Anemias hemolíticas adquiridas | Extracorpúsculares | Factores extrínsecos | Origen inmune | Anemia hemolítica autoinmune (AHA) |
| | | | Origen no inmune | Hiperesplenismo Microangiopáticas Mecánicas Efecto tóxico directo (paludismo, <i>Clostridium</i>) Fármacos |
| | Intracorpúsculares | Factores intrínsecos (anomalías de membrana) | Hemoglobinuria paroxística nocturna | |
| Anemias hemolíticas congénitas | Intracorpúsculares | Todas son intrínsecas (eritropáticas; trastorno del contenido del hematíe) | Membranopatías hereditarias Enzimopatías hereditarias Talasemias Hemoglobinopatías | |

SÍNDROME HEMOLÍTICO

VARIABLE → Velocidad de instauración (aguda/crónica)
Intensidad (compensada/no compensada → anemia)
Mecanismo fisiopatológico (intravascular/extravascular)

1. **Síndrome anémico**
2. **Ictericia mucocutánea (acólica)**
3. **Esplenomegalia (extravascular)**
4. **Hemoglobinuria e insuficiencia renal (intravascular)**
5. Complicaciones por hemólisis crónica:
 - Alteraciones del desarrollo óseo y/o gonadal
 - Deformaciones craneofaciales, expansión ósea
 - Úlceras en miembros inferiores
 - Infecciones de repetición
 - Litiasis biliar
 - Sobrecarga de hierro
 - Crisis aplásicas
 - Hiperesplenismo
 - Trombosis

CRISIS HEMOLÍTICAS AGUDAS

- Afectación del estado general
- Palidez, ictericia
- Dolor lumbar, fiebre
- Orina color “coca-cola”

HEMÓLISIS CRÓNICAS

- Asintomática
- Palidez, ictericia
- Esplenomegalia
- Complicaciones crónicas

SÍNDROME HEMOLÍTICO



HEMOGRAMA

- Anemia con aumento de reticulocitos → Descartar hemorragia o recuperación tras anemia carencial
- Frotis:
 - Macrocitosis y policromatofilia (indicativos de reticulocitosis)
 - Eritroblastos, trombocitosis y leucocitosis por aumento del estímulo de producción en la médula
 - Anomalías morfológicas → etiología

BIOQUÍMICA:

- Aumento de bilirrubina indirecta
- Aumento de LDH
- Disminución de haptoglobina y hemopexina → ausente en la intravascular.
- Hemoglobina libre → más en la intravascular

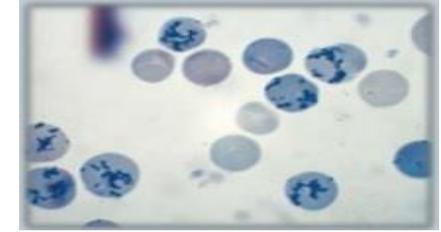
ORINA

- Hemoglobinuria (hemoglobina libre en la orina) → Orinas oscuras
- Hemosiderinuria (acúmulos de hemosiderina en el sedimento urinario) → Tinción de Pearls

SÍNDROME HEMOLÍTICO

RETICULOCITOS

- Eritrocitos liberados recientemente de la MO
- Tinción: precipita RNA residual
- VALOR NORMAL: **25.000-75.000/microL** → 1-2% (sustitución diaria de la población eritrocitaria circulante)



Respuesta a anemia moderada (Hb < 10): aumento 2-3 veces su VN en los primeros 10 días

- Más fiable el número absoluto → El porcentaje puede estar falsamente aumentado en las anemias graves
- Ajustar el número absoluto a la vida media del reticulocito



Índice de producción de reticulocitos (RPI) = % Reticulocitos x (HCT/45) x (1/RMT)

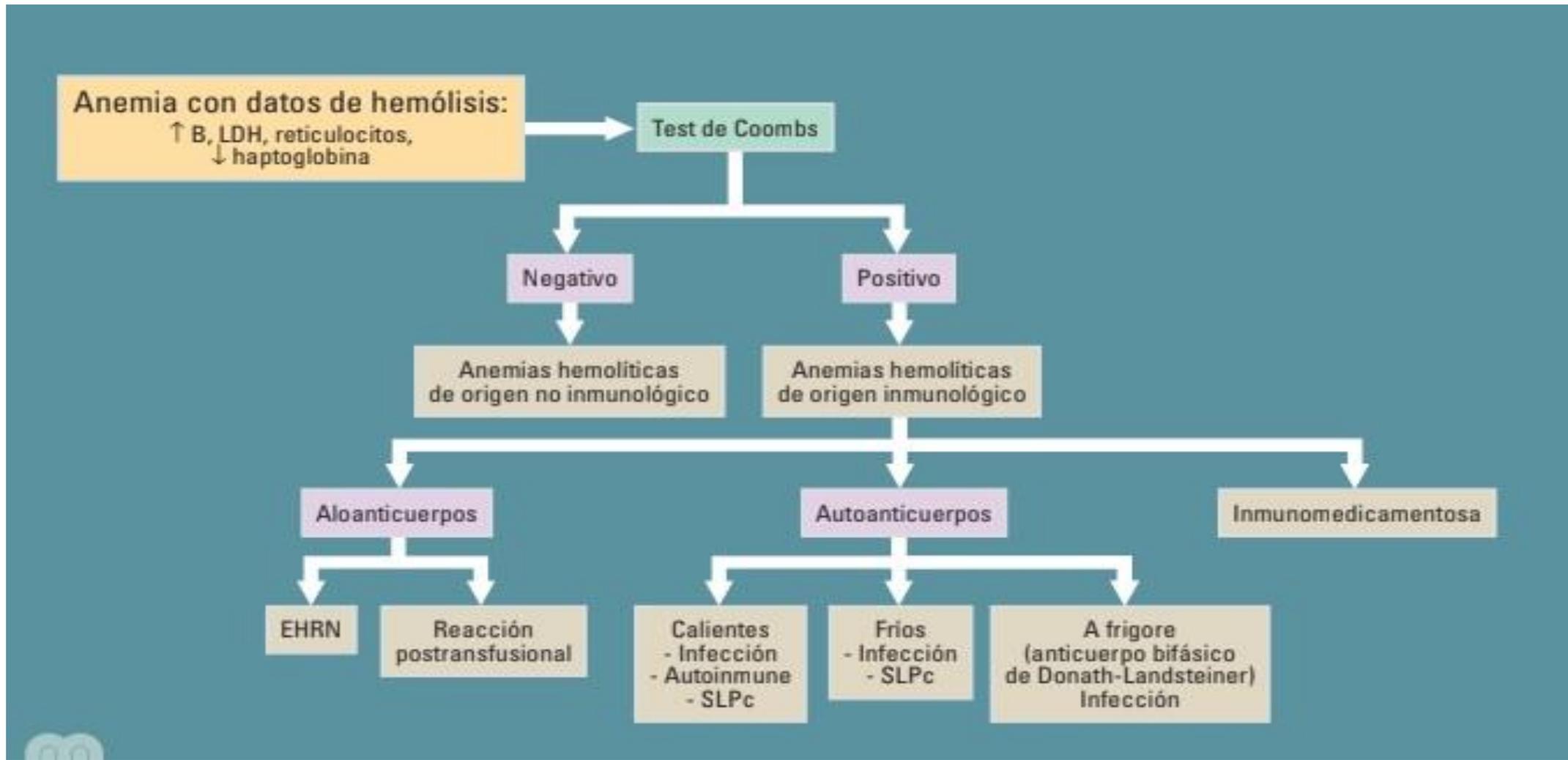
Normal : 1

Respuesta adecuada a la anemia: > 2-3 → Regenerativa

Respuesta inadecuada a la anemia: < 2 → No Regenerativa

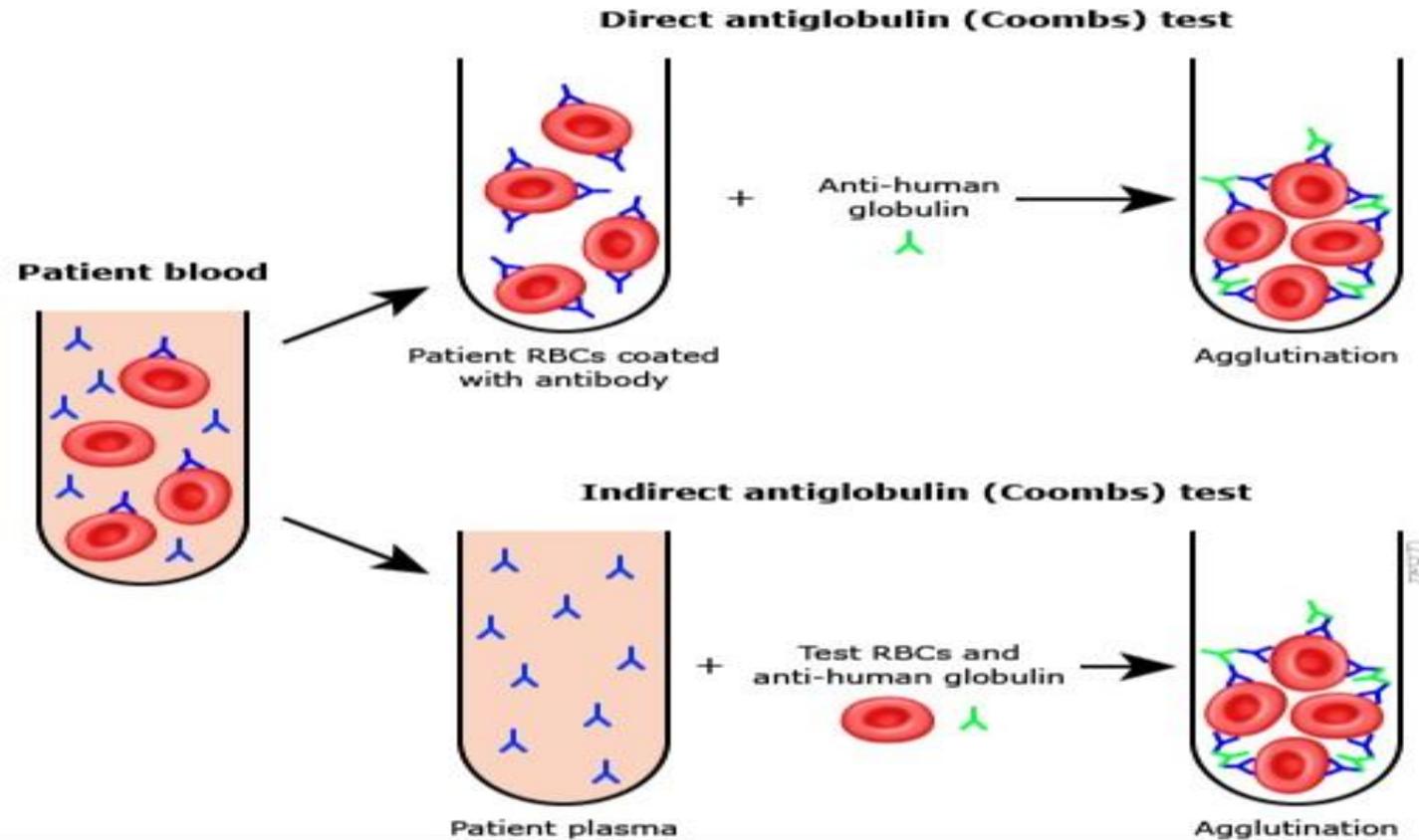
*** Reticulocitos bajos: AH + anemia carencial o AH + fallo MO**

DIAGNÓSTICO



Test de Coombs

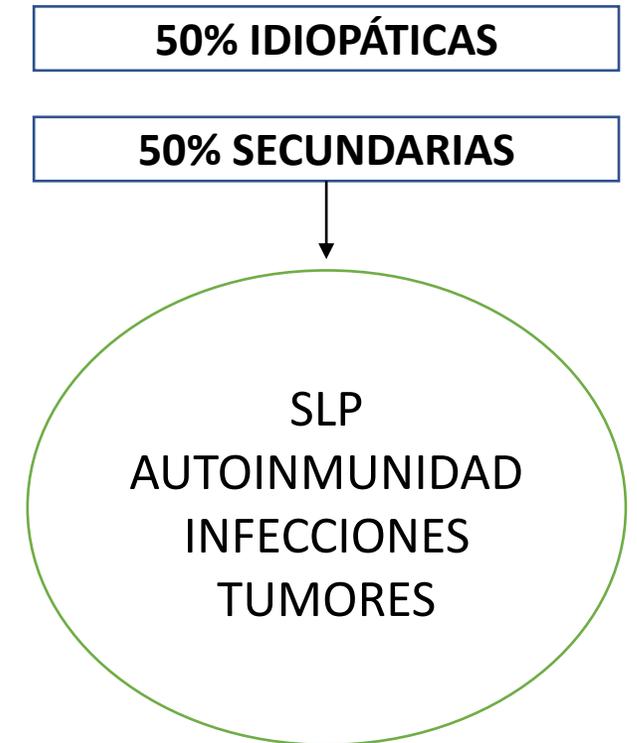
ANTE SOSPECHA DE AH → PRIMERA PRUEBA A REALIZAR



Anemias hemolíticas inmunes

Tabla II. Clasificación de las anemias hemolíticas inmunes

| | |
|---|--|
| Autoinmunes MAS FRECUENTE | Por autoanticuerpos calientes: <ul style="list-style-type: none">• Idiopáticas• Secundarias Por autoanticuerpos fríos: <ul style="list-style-type: none">• Enfermedad por crioaglutininas (idiopática o secundaria)• Hemoglobinuria paroxística <i>a frigore</i> (idiopática o secundaria) |
| Inducidas por fármacos o inmunomedicamentosas | Mecanismo autoinmune Mecanismo de hapteno Mecanismo del neoantígeno |
| Aloinmune o isoimmune | Enfermedad hemolítica del recién nacido Reacciones transfusionales |



AHAI por anticuerpos calientes



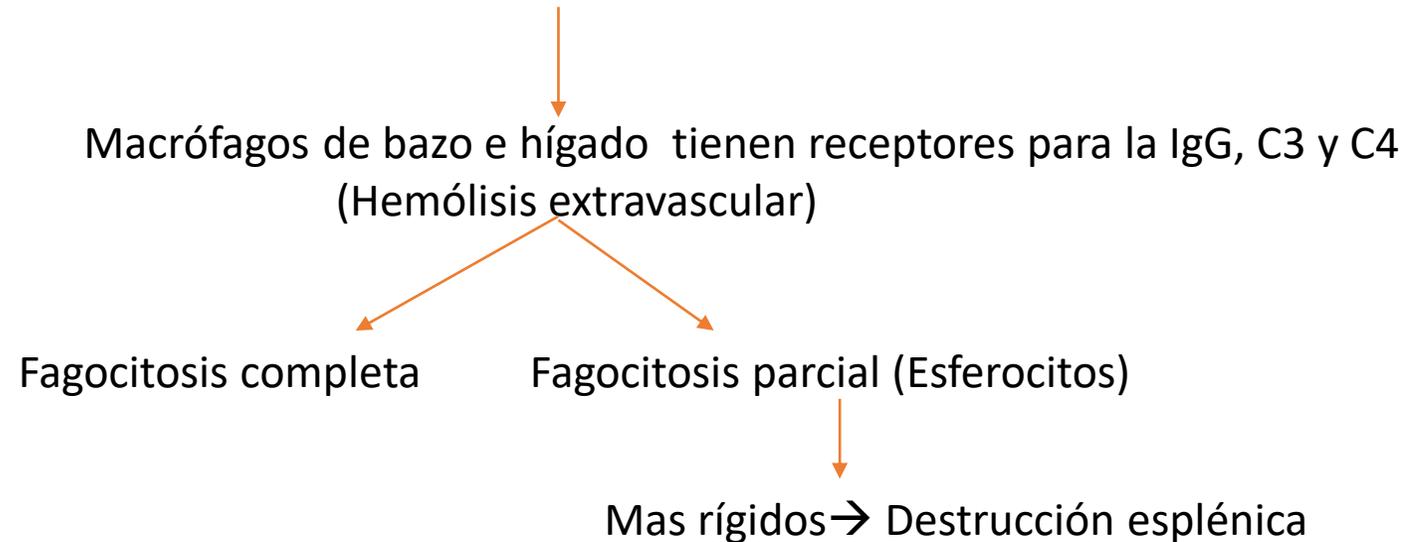
IgG que reaccionan con Ag eritrocitarios a una temperatura óptima de 37°C

- Predomina en mujeres y puede aparecer a cualquier edad.
- En la mayoría de casos no se asocia a otras enfermedades (idiopática).

AHAI MAS FRECUENTE

FISIOPATOLOGÍA

- Circulación general (37°C): IgG + Ag eritrocitario. Se fija el complemento (C1 → C3b)



AHAI por anticuerpos calientes



CAUSAS

- 1) Idiopática
- 2) Secundaria:
 - Síndrome linfoproliferativo (**LLC**), LNH
 - Conectivopatías : **LES**, AR, colitis ulcerosa
 - Tumores: timoma, teratoma dermoide

CLÍNICA

- Aguda o insidiosa. Hemolisis compensada o anemia hemolítica.
- Hemólisis extravascular: esplenomegalia 1/3 casos
- ** Síndrome de Evans: AHAI + Plaquetopenia

DIAGNÓSTICO

Analítica sugestiva de AH
PAD positiva para IgG y +/- C3.
Extensión de sangre: esferocitos (DD esferocitosis hereditaria)

AHAI por anticuerpos calientes



TRATAMIENTO

1) Primera línea: PREDNISONA 1mg/kg/día 3 semanas

- Hb > 10-11 mg/Dl → disminución paulatina hasta la dosis mínima eficaz.
- Fracaso: no respuesta en 3-4 semanas o cuando la dosis de mantenimiento sea > 15 mg/día.

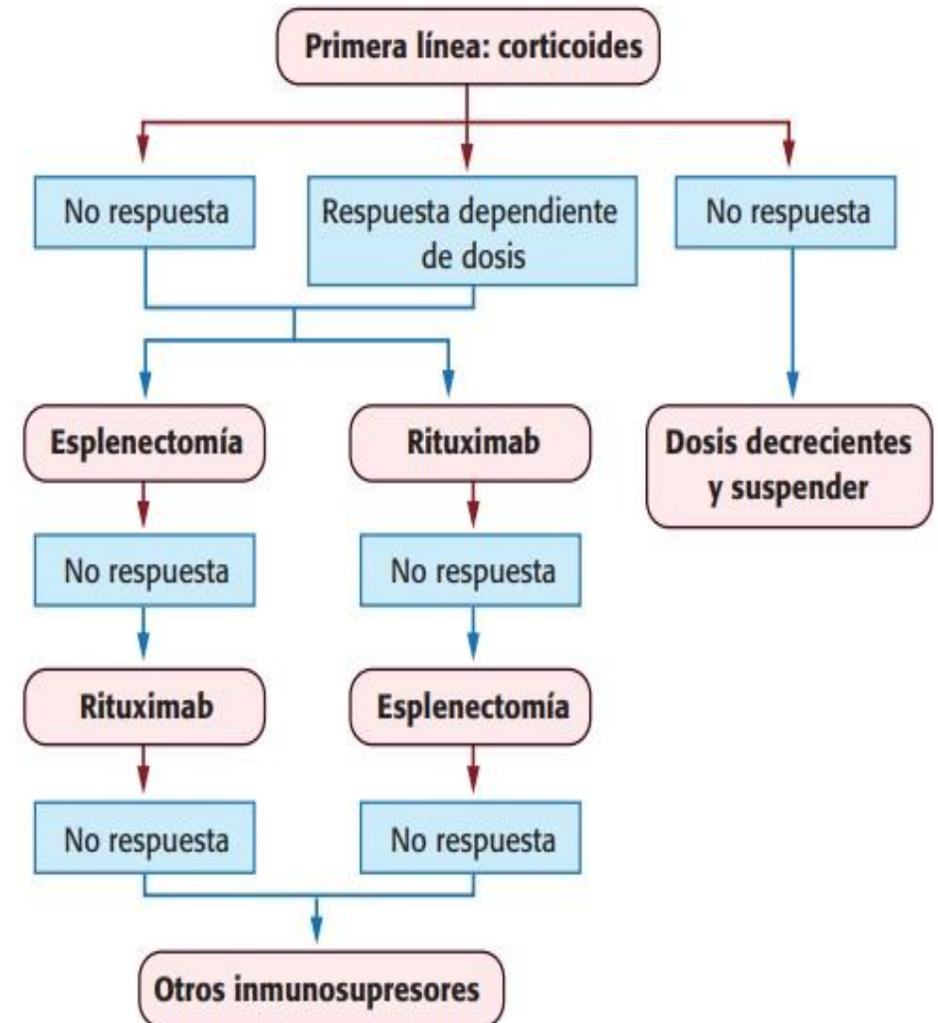
2) Segunda línea:

- ESPLENECTOMIA .
- Anti-CD20: RITUXIMAB (375 mg 2 cada 7 días x 4 dosis).

* Esplenectomía en pacientes con edad inferior a 65 años sin comorbilidades, con buena situación basal y con un tiempo desde el diagnóstico no superior a 6-12 meses.

3) Tercera línea: Ciclofosfamida, azatioprina, ciclosporina.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD SUBYACENTE



AHAI por anticuerpos fríos



Crioaglutininas: IgM que reaccionan con Ag eritrocitarios → aglutinan hematíes a una T. óptima 0°-4°C

- FRECUENCIA: 13-15% de las AHAI
- Personas sanas: crioaglutininas a bajas concentraciones que no reaccionan a > 15°C
- Hemólisis: crioaglutininas a altas concentraciones con amplitud térmica → reacción hasta 30°C (zonas acras)

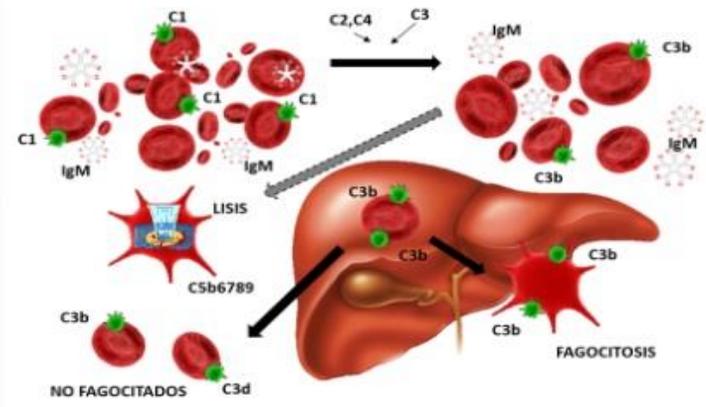
FISIOPATOLOGÍA

- Vénulas zonas acras (30°C)
IgM + ag eritrocitario → aglutinación hematíes → Acrocianosis
Fijación complemento a la membrana del hematíe (C1 → C3b)

- Circulación general (37°C)

Se desprende IgM, pero no C3b → Macrófagos hepáticos (Hemólisis extravascular). CRÓNICA

Activación C5 : Complejo ataque membrana (Hemólisis intravascular). AGUDA
C3b se inactiva a C3d. Supervivencia normal del hematíe



DIAGNÓSTICO

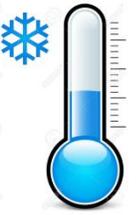
PAD positivo para C3d.

Plasma: títulos de IgM con amplitud térmica >30°C

Presentan un numero de hematíes bajo y VCM alto (aglutinación) → Hb



AHAI por anticuerpos fríos



IDIOPÁTICA (ENFERMEDAD POR CRIOAGLUTININAS CRÓNICA PRIMARIA)

- Ancianos.
- IgM monoclonal kappa (enfermedad linfoproliferativa clonal). MW o linfoma zona marginal.
- Clínica: Crónica. Acrocianosis con el frío. Hemólisis compensada. Anemia hemolítica con exacerbaciones en invierno y con infecciones o traumatismos severos.
- Tratamiento sintomático : Evitar el frío e infusiones de líquidos fríos.



Transfusiones de hematíes (calentar primero)

Plasmaféresis en situaciones de hemólisis aguda

Prevención episodios febriles (vacunaciones) y tto temprano.

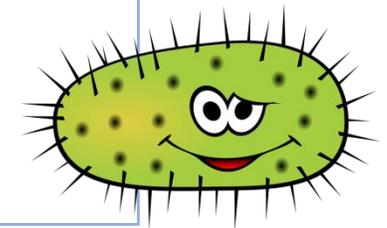
Anemia sintomática, dependencia transfusional o síntomas circulatorios graves: **RITUXIMAB**



**TRATAMIENTO
ENFERMEDAD
SUBYACENTE**

SECUNDARIA A INFECCIONES (*Mycoplasma pneumoniae*, VEB, CMV)

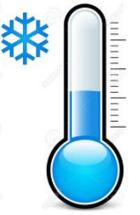
- Niños y adultos jóvenes
- Clínica: Aguda y transitoria. 2^o-3^o semana tras inicio del cuadro febril. Palidez, ictericia. Anemia y hemoglobinuria.
- Buen pronóstico. Autolimitada (4-6 semanas).
- En general no requiere tratamiento específico. Si hemólisis grave: Plasmaferesis



SECUNDARIA A ENFERMEDAD MALIGNA

- Similar a la forma idiopática pero con características de la enfermedad de base.
- Asociado a LNH, EH, sd. mieloproliferativos, melanomas, carcinomas

AHAI por anticuerpos fríos



IDIOPÁTICA (ENFERMEDAD POR CRIOAGLUTININAS CRÓNICA PRIMARIA)

- Ancianos.
- IgM monoclonal kappa (enfermedad linfoproliferativa clonal). MW o linfoma zona marginal.
- Clínica: Crónica. Acrocianosis con el frío. Hemólisis compensada. Anemia hemolítica con exacerbaciones en invierno y con infecciones o traumatismos severos.
- Tratamiento sintomático : Evitar el frío e infusiones de líquidos fríos.
Transfusiones de hematíes



Anemia sintomática

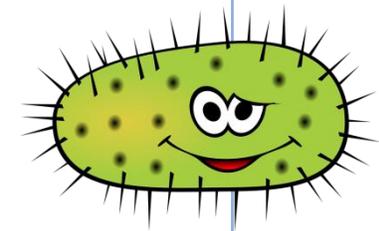
~~EXPLENECTOMIA
CORTICOIDES~~

AB

**TRATAMIENTO
ENFERMEDAD
SUBYACENTE**

SECUNDARIA A

- Niños y adultos
- Clínica: Aguda
Anemia y hemoglobinuria.
- Buen pronóstico. Autolimitada (4-6 semanas).
- En general no requiere tratamiento específico. Si hemólisis grave: Plasmaferesis



SECUNDARIA A ENFERMEDAD MALIGNA

- Similar a la forma idiopática pero con características de la forma idiopática..
- Asociado a LNH, EH, sd. mieloproliferativos, melanomas, carcinomas

AHAI por anticuerpos fríos



HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA A FRIGORE

- Forma especial CA: IgG (Ac Donath-Landsteiner). Se une a los hematíes a baja temperatura (zonas acras) y activa la vía clásica del complemento; al volver a la circulación central la IgG se disocia pero la cascada de la coagulación llega hasta el complejo de ataque a la membrana → hemólisis intravascular.
- Peculiaridades:
Activación complemento hasta el complejo ataque a la membrana (C5b-C9) → Hemólisis intravascular siempre
No hay aglutinación de hematíes → No hay acrocianosis.
- Forma crónica: asociada a sífilis secundaria y terciaria.
Brotos de hemólisis intravascular tras exposición al frío (fiebre, escalofríos, dolor lumbar, retortijones, orinas oscuras) que remiten tras cesar la exposición.
Tratamiento: de la sífilis.
- Forma aguda: niños con infecciones víricas.

Diagnóstico: Identificación de la hemolisina mediante el test de Donath-Landsteiner y demostrar su naturaleza bifásica → incubar el suero del paciente con hematíes a 4 °C y posteriormente incubar la mezcla a 37 °C, tras lo cual se produce una intensa hemólisis

AHAI inducidas por fármacos



MECANISMO AUTOINMUNE: Anticuerpos independientes del fármaco → el autoanticuerpo se une al hematíe en ausencia del fármaco

- El fármaco induce la formación de autoanticuerpos (IgG) contra Ag de membrana eritrocitaria → se unen a la superficie del hematíe en ausencia del fármaco → hemólisis extravascular (bazo).
- La posibilidad de desarrollar el IgG es proporcional a la dosis y el tiempo de tratamiento.
- Clínica: 3-6m de inicial el fármaco. Hemólisis gradual y moderada.
- PAD + IgG. PAI + (con o sin el fármaco)
- Tratamiento: retirar el fármaco. Remite a las pocas semanas.

ALFA-METILDOPA

MECANISMO INMUNE: Anticuerpos dependientes del fármaco → se necesita el anticuerpo y el fármaco para que se desarrolle la hemólisis

Mecanismo hapteno

- El fármaco se une a proteínas de la membrana del hematíe e induce la formación de anticuerpos (IgG) → el anticuerpo se une al fármaco sin entrar en contacto con el hematíe → hemólisis extravascular (bazo)
- Se produce a dosis altas del fármaco
- Clínica: a los 7-10 días de iniciar el tratamiento. Hemólisis gradual y moderada
- PAD + IgG y complemento. PAI+ a hematíes recubiertos con el fármaco.
- Tratamiento: retirar el fármaco. Remite 1-2 semanas

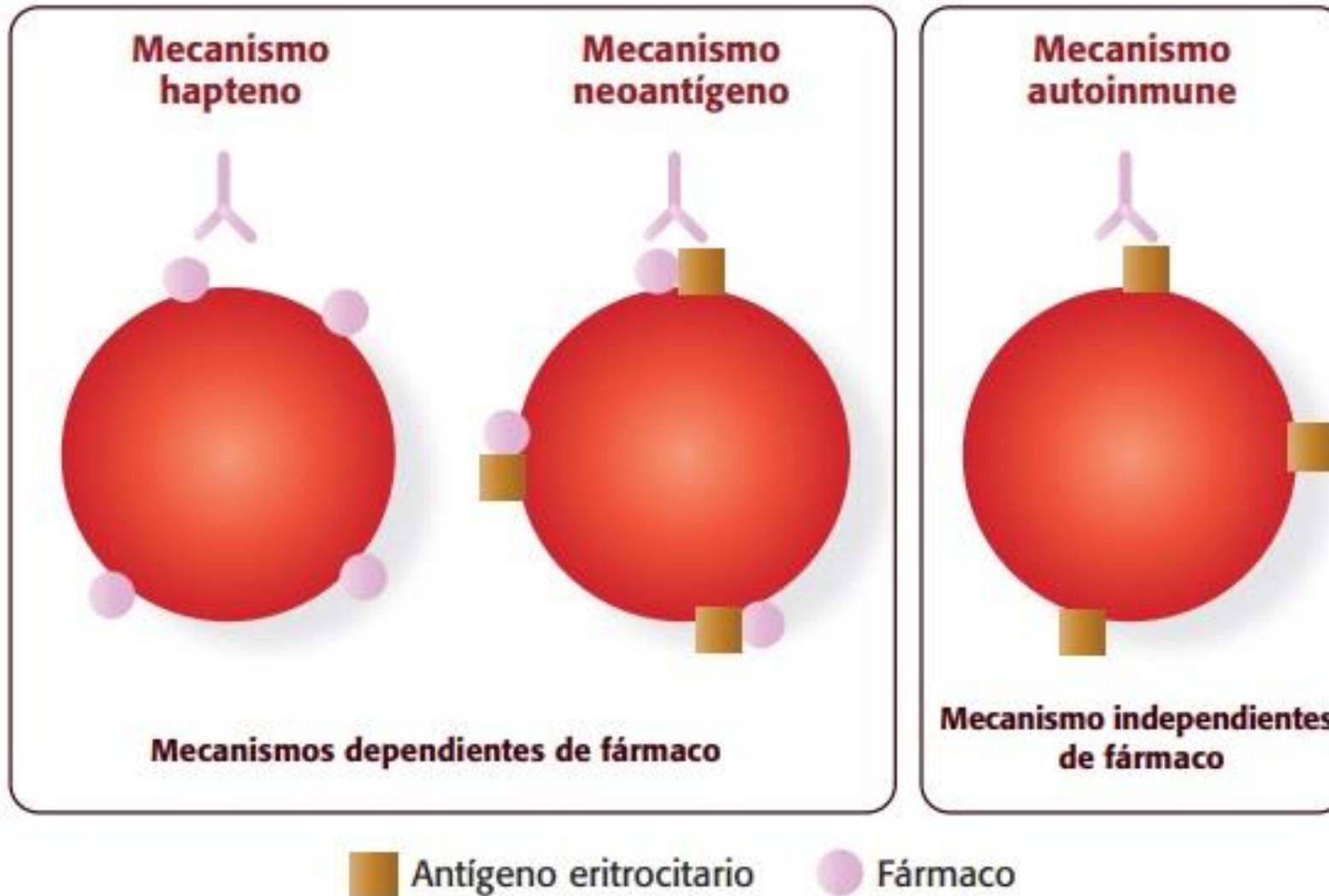
PENICILINA

Mecanismo neoantígeno

- El fármaco se une a proteínas de la membrana del hematíe e induce la formación de anticuerpos (IgG/IgM) → se unen al neoantígeno (fármaco + proteína de membrana del hematíe) → hemólisis intravascular (complemento)
- No es necesario dosis altas del fármaco
- Clínica: aguda. Crisis hemólisis intravascular, con hemoglobinuria e IR.
- PAD + complemento (el anticuerpo es de baja afinidad). PAI + a hematíes recubiertos con el fármaco
- Tratamiento: retirada del fármaco. Transfusiones. Corticoides.

QUINIDINA

AHAI inducidas por fármacos



Anemia hemolítica autoinmune (anticuerpos independientes del fármaco)

- Alfa-metildopa
- Levodopa
- Fludarabina
- Antiinflamatorios no esteroideos

Anemia hemolítica inmune (anticuerpos dependientes del fármaco)

Mecanismo hapteno:

- Penicilina
- Tetraciclinas
- Cefalosporinas
- Eritromicina

Mecanismo neoantígeno:

- Antipalúdicos (quinina, quinidina)
- Analgésicos (ácido acetilsalicílico, paracetamol)
- Sulfamidas
- Diuréticos (tiacidas)
- Neurolépticos (clorpromacina)
- Antihistamínicos

AH aloinmunes

ALOANTICUERPO: anticuerpo contra antígenos que el paciente no presenta.

REACCIÓN POST-TRANSFUSIONAL HEMOLÍTICA → Hemólisis de sangre transfundida
(Ac del receptor contra antígenos eritrocitarios del donante)

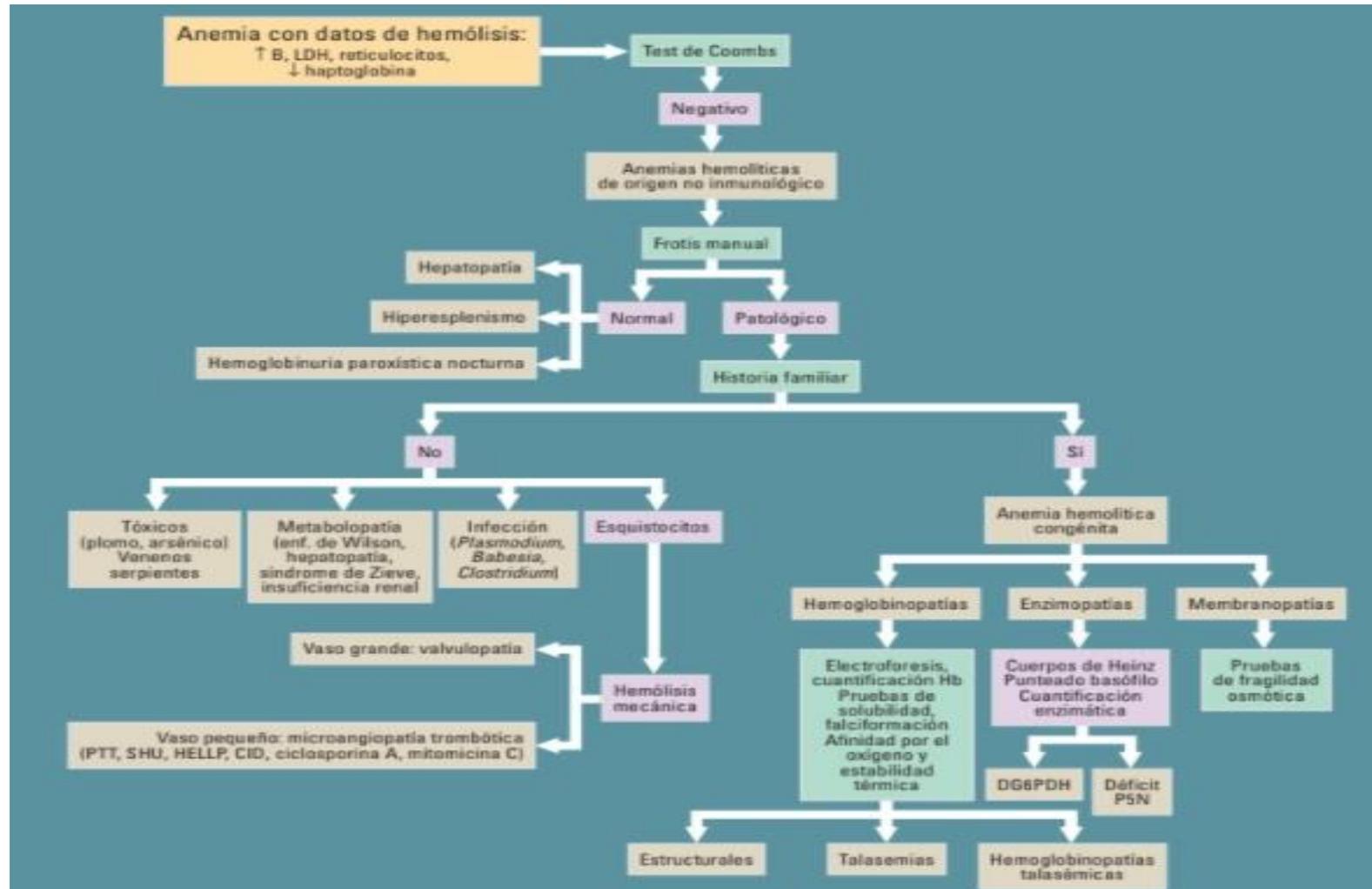
Aguda

- Incompatibilidad ABO
- Clínica: a la hora del inicio de la transfusión → crisis hemolítica aguda (intravascular).

Tardía

- Pacientes inmunizados (embarazo o transfusiones previas) en los que el aloanticuerpo ha disminuido con el paso del tiempo → indetectable en las pruebas de compatibilidad transfusional.
- Clínica: a los 5-10 días de la transfusión → caída del hematocrito + signos de hemólisis. Cede tras la hemólisis de todos los hematíes transfundidos
- Sospecha: pacientes con soporte transfusional crónico en los que las necesidades transfusionales aumenten.

DIAGNÓSTICO

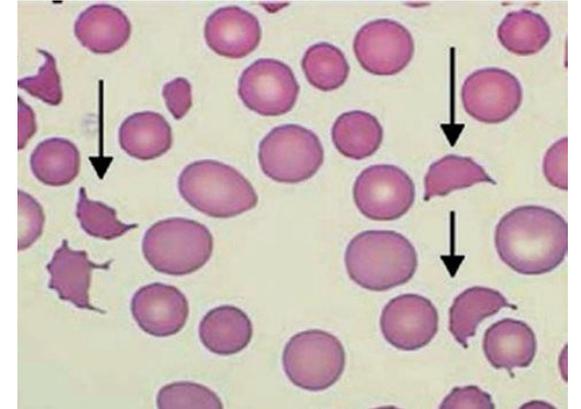


AH no inmune

- **HIPERESPLENISMO** (extravasular)

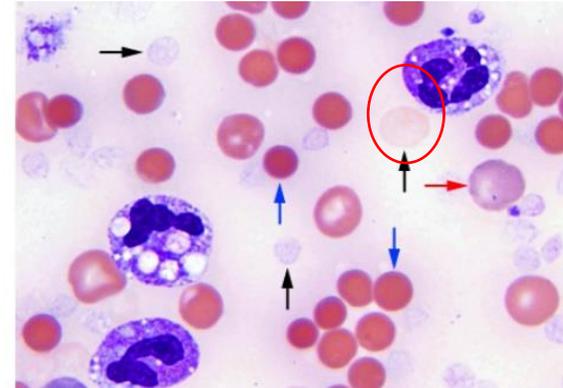
- **HEMÓLISIS MECÁNICA** (intravasular) →

- Hemoglobinuria de la marcha y del deporte
- Prótesis valvulares
- Anemias hemolíticas microangiopáticas: PTT, SHU, síndrome HELLP, etc.



- **INFECCIONES**

- *Malaria* (extravasular)
- *Clostridium perfringens* (intravasular). →



- **OTRAS** (intravasculares)

- Hepatopatías crónicas
- Hipofosfatemia
- Intoxicaciones (arsénico, plomo, cobre, compuestos clorados , venenos de insectos).

AH no inmune: HPN



INTRACORPUSCULAR

- Alteración de la síntesis GPI → Molécula que ancla a la superficie del hematíe proteínas inhibidoras del complemento (CD55, CD59) → Activación excesiva del complemento → hemólisis intravascular y extravascular.
- Estado protrombótico

CLÍNICA → Curso crónico con brotes recurrentes

1. Anemia hemolítica crónica (anemia, ictericia, esplenomegalia, hemosiderinuria) + crisis hemólisis aguda.

- Crisis aguda asociadas a infecciones intercurrentes, estrés, cirugía, menstruación o ejercicio intenso.



Hemólisis intravascular: dolor lumbar y hemoglobinuria (orinas oscuras, de color “coca-cola”)

NOCTURNAS: incremento de la hemólisis durante el sueño por la acidificación del suero

- Ferropenia por la hemosiderinuria continua

2. Trombosis recurrentes: venas suprahepáticas (síndrome de Budd-Chiari), la vena porta o las mesentéricas.

3. Otros: Astenia. IRC. Astenia. HTP. Alteración del músculo liso (dolor abdominal, disfagia, etc.)

AH no inmune: HPN



DIAGNÓSTICO: Déficit de 2 proteínas ancladas a GPI en 2 líneas celulares.

Citometría de flujo → Ac contra las proteínas ancladas por GPI en los hematíes (CD55, CD59) y en los leucocitos

PRONÓSTICO → Puede haber remisión espontánea.
Complicaciones trombóticas

Aplasia medular, leucemia aguda o SMD!!

TRATAMIENTO

1. Sintomático:

- Transfusión CH
- Ácido fólico y hierro

2. ECULIZUMAB (Ac monoclonal que bloquea la fracción C5 del complemento)

3. Trasplante de médula ósea alogénico → pacientes jóvenes con mala evolución

Tabla VII. Indicaciones para el tratamiento con eculizumab

- Anemia hemolítica intravascular crónica con valores de LDH 1,5 veces por encima del límite superior normal (LSN) y sintomatología clínica debida a anemia hemolítica, pudiendo manifestarse, entre otros síntomas, como una importante afectación de la calidad de vida
- Trombosis atribuible a HPN
- Insuficiencia renal crónica atribuible a HPN o episodios repetidos de insuficiencia renal aguda
- Requerimiento transfusional regular debido a hemólisis
- Insuficiencia pulmonar: disnea y/o dolor torácico que provoquen una limitación de la actividad normal (New York Heart Association clase III o IV) y/o diagnóstico establecido de hipertensión pulmonar cuando hayan sido excluidas otras causas de la misma
- Afectación del músculo liso: episodios recurrentes de dolor intenso (abdominal, lumbar o espasmo esofágico con historia de disfagia) que requieran hospitalización o toma habitual de analgésicos opioides, cuando se hayan descartado otras causas
- Embarazo, dado el alto riesgo trombótico que representa, mayor aún en una paciente con HPN, tanto para la madre como para el feto, y la evidencia a favor de eculizumab para su prevención en la gestación. Su uso deberá valorarse de forma individualizada

CONCLUSIONES

1. SOSPECHA DE HEMÓLISIS: Aumento de BI + LDH + disminución haptoglobina .
2. Elevación de reticulocitos → ajustar a cifra de hemoglobina.
3. Crisis hemolíticas agudas: mal estado general, anemia, orinas oscuras, insuficiencia renal aguda.
4. Hemolisis crónica: anemia y esplenomegalia. Complicaciones crónicas.
5. Primer test diagnóstico a realizar ante sospecha de AH: TEST DE COOMBS.
6. Las anemias hemolíticas adquiridas más frecuentes son las autoinmunes, y entre ellas las mediadas por anticuerpos calientes.
7. Las AHAI por anticuerpos calientes pueden ser idiopáticas o asociadas a LES o LLC. Producen cuadros de hemólisis extravascular. Responden a corticoides y esplenectomía.
8. La crioglobulinemia idiopática es típica de ancianos y produce clínica de acrocianosis con el frío junto con crisis hemolíticas agudas. Si produce síntomas, el tratamiento de elección es Rituximab.
9. Ante test de Coombs negativo, valorar AH de origen no inmunes: realizar frotis sanguíneo y valorar antecedentes familiares y datos sugestivos de hemólisis crónica.
10. Anemia + plaquetopenia + esquistocitos en frotis = anemia microangiopática.
11. La HPN produce cuadros de anemia hemolítica crónica junto con crisis de hemolisis aguda. El tratamiento de elección es el Eculizumab.

The image features a classic hypnotic pattern of concentric circles. The outermost ring is black, followed by a red ring, then a black ring, and another red ring. At the center is a solid black circle. Overlaid on this pattern is the text "That's all Folks!" in a white, elegant cursive font. The text is positioned diagonally, starting from the lower-left and ending at the upper-right, with the central black circle partially obscuring the middle of the words.

That's all Folks!