



ANEMIAS HEMOLÍTICAS

GLORIA SANTOS GORDILLO

R1 HEMATOLOGÍA CAULE

ÍNDICE

- ♦ 1. CONCEPTO DE HEMÓLISIS
 - ♦ Clasificación de Anemias hemolíticas
- ♦ 2. FISIOPATOLOGÍA
- ♦ 3. FROTIS
- ♦ 4. ANEMIAS HEMOLÍTICAS.
 - ♦ AHAI
 - ♦ Tratamiento.
 - ♦ Criterios de transfusión.
- ♦ 5. URGENCIA HEMATOLÓGICA
 - ♦ PTT
 - ♦ Tratamiento

2. CONCEPTO HEMÓLISIS

Reducción de la vida media normal del hematíe (120 días).



Si la respuesta medular es insuficiente, aparece la anemia

CLASIFICACIÓN ANEMIAS HEMOLÍTICAS

Según herencia

- **Congénitas**
 - Alteración en la membrana: esferocitosis, eliptocitosis.
 - Alteración metabolismo: déficit de piruvato kinasa, déficit de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa.
 - Defecto de la Hb: hemoglobinopatías (HbS, HbC...) o alteración de la globina (talasemias).
- **Adquiridas**
 - Anemias hemolíticas alo y autoinmunes
 - Hiperesplenismo
 - Microangiopatías
 - HPN
 - Etc

Según mecanismo

- **Corpusculares**
- **Extracorpusculares**

Según lugar donde se produzca

- **Intravasculares**
- **Extravasculares**

3. FISIOPATOLOGÍA

♦ Extravascular

- ♦ Exageración del proceso normal de la hemólisis: La Hb se cataboliza por el sistema mononuclear fagocítico en globina (aa que se reutilizan), hierro (se reutiliza) y protoporfirina.
- ♦ Protoporfirina → Biverdina → Bil indirecta (aumento en plasma).
- ♦ Bil indirecta se conjuga con ácido glucurónico en hepatocitos → al llegar a intestino → estercobilinógeno y urobilinógeno → urobilinógeno se reabsorbe y pasa a plasma.
 - ♦ Urobilinógeno dos vías de eliminación: bilis u orina.

♦ Intravascular

- ♦ Destrucción de los hematíes en los vasos → Liberación de Hb → haptoglobina capta Hb
- ♦ Si hemólisis grave → haptoglobina indetectable → Hb libre en plasma
- ♦ Hb libre → oxidación a metahemoglobina → globina y ferrihem.
- ♦ Ferrihem → captado por hemopexina (si hemólisis muy grave tb por albúmina → methemalbúmina) → si no disponibilidad → hemoglobinuria
- ♦ En esa situación Hb metabolizada por células túbulo renal → hemosiderina → hemosiderinuria

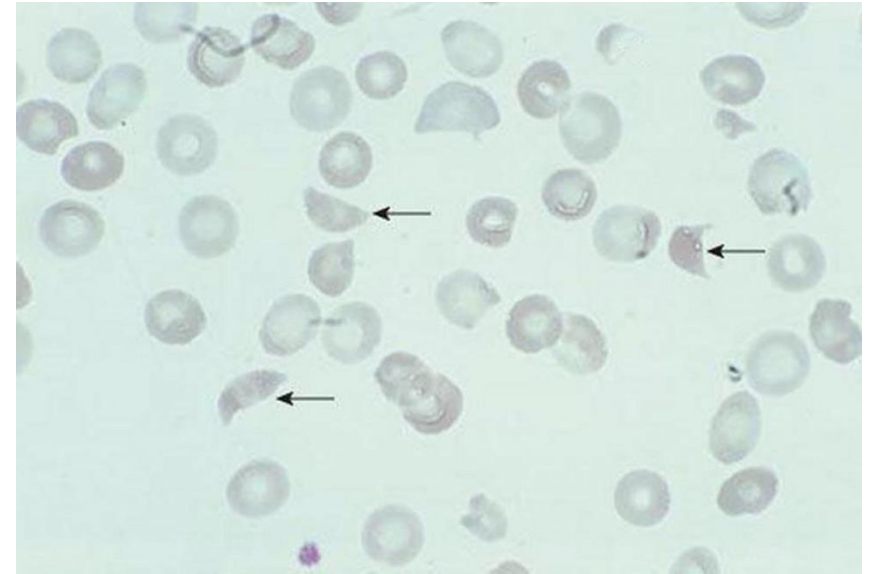
CONSECUENCIAS

- ♦ **Disminución Hb**
- ♦ **Daño eritrocitario**
 - ♦ Morfológicos: microesferocitos, esquistocitos
 - ♦ Funcionales: autohemólisis, aumento de la fragilidad osmótica, acortamiento de la vida eritrocitaria
- ♦ **Aumento eritropoyesis**
 - ♦ Aumento de reticulocitos (aumento VCM)
 - ♦ Aumento LDH (turnover celular)
 - ♦ MO: hiperplasia eritroide.
- ♦ **Hemólisis**
 - ♦ **Extravascular**: aumento bil indirecta y urobilinógeno
 - ♦ **Intravascular**: descenso haptoglobina y aumento metahemoglobina con hemoglobinuria, hemosiderinuria y siderocitos en sedimento urinario

4. FROTIS



Esferocitosis → AHAI vs Esferocitosis



Esquistocitos → MAT

5. ANEMIAS HEMOLÍTICAS

Test de
Coombs
directo
+

- AHAI anticuerpos calientes
- AHAI anticuerpos fríos
- Fármacos

Test de
Coombs
directo
—

- MAT
- G6PD
- Mecánica
- Infecciosa

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE

Autoanticuerpos que reaccionan con hematíes → destrucción

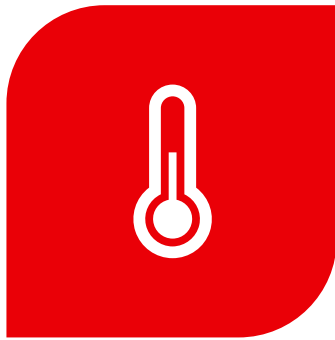
Cualquier edad, pero más del 70% en > 40 años. Ligero predominio en sexo femenino

Mientras más edad más probabilidad de que curse asociada a un síndrome linfoproliferativo

Tabla 1. Clasificación de las anemias hemolíticas autoinmunes

AHAI por anticuerpos calientes (IgG)
Primaria o idiopática Secundaria o asociada • Neoplasias: linfoma, carcinoma, quistes dermoides de ovario, sarcoma de Kaposi • Enfermedades autoinmunes: lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide • Inmunodeficiencias: virus de inmunodeficiencia humana
AHAI por anticuerpos fríos (IgM)
<i>Síndrome de aglutininas frías</i> Primario (idiopático) Secundario o asociado • Síndromes linfoproliferativos: leucemia linfocítica crónica, linfoma de células B, macroglobulinemia de Waldeström • Infecciones: mononucleosis infecciosa, <i>Mycoplasma pneumoniae</i>, y menos frecuentemente otros virus (adenovirus, citomegalovirus, virus influenza, varicela zóster) o bacterias (<i>Listeria monocitogenes</i>, <i>Treponema pallidum</i>) <i>Hemoglobinuria paroxística a frigore</i> Primaria o Idiopática Secundaria o asociada • Infecciones víricas de vías respiratorias altas, sarampión, parotiditis, varicela, y menos habitualmente el virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, adenovirus, influenza A, o bacterianas por <i>Haemophilus influenza</i> y <i>Escherichia coli</i>. • Sífilis (raro)
AHAI Mixta (IgG e IgM)

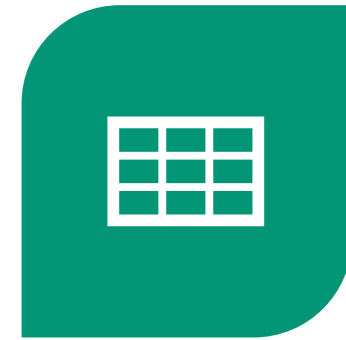
ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE



70-80% AHAI POR AC
CALIENTES.



15% AHAI AC FRÍOS.



FORMAS MIXTAS →
LO MÁS
INFRECLENTE.

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE

- ♦ **Ac caliente**

- ♦ Ac principal: IgG (se une a 37°C a los hematíes).
 - ♦ La mayoría son IgG1 o IgG3
- ♦ Hemólisis extravascular principalmente en el sistema retículo endotelial
- ♦ Coombs directo positivo para IgG y podría serlo para C3d
- ♦ Coombs indirecto podría ser positivo

AHAI AC CALIENTES

- ♦ **Forma aguda**

- ♦ Sd hemolítico de inicio rápido
 - ♦ Disnea intensa, insuficiencia cardiaca
- ♦ Anemización
- ♦ Dolor lumbar.
- ♦ Necesidad de transfusión si no tolerancia al sd anémico

- ♦ **Forma crónica**

- ♦ Hepatoesplenomegalia hasta en un 50% de los casos.
- ♦ Aparición insidiosa: síndrome anémico de manera gradual con fiebre e ictericia.
- ♦ Anemia puede ser persistente o recurrente, con episodios de hemólisis intermitentes.
- ♦ Evolución de la enfermedad: remisión y recaída.

TRATAMIENTO AHAI AC CALIENTES

- ♦ **Tratamiento de primera línea**

- ♦ Glucocorticoides a dosis altas de inicio (1-2 mg/kg/día)
- ♦ Terapia de mantenimiento: disminuir dosis de glucocorticoides de manera progresiva.
- ♦ Plantear tto profiláctico para ETEV

- ♦ **Tratamiento de segunda línea:**

- ♦ Rituximab combinado con glucocorticoides.

- ♦ **Tratamiento 3º línea y posteriores:**

- ♦ Inmunosupresores: azatioprina, micofenolato, ciclosporina, ciclofosfamida.
- ♦ Casos seleccionados: esplenectomía.

AHAI AC FRÍOS

- ♦ **Sd aglutininas frías**
 - ♦ Ac principal IgM (se une a temperaturas bajas, preferiblemente 4°C)
 - ♦ Hemólisis mediada por complemento → intravascular y extravascular.
 - ♦ Coombs directo positivo para C3d y negativo para IgG
 - ♦ Puede haber manifestaciones vasculares periféricas
 - ♦ Mejor pronóstico que ac calientes
 - ♦ Evitar exposición al frío
- ♦ **NO USAR GLUCOCORTICOIDES, NO ESPLENECTOMÍA**
- ♦ Tratamiento de primera línea:
 - ♦ Rituximab en monoterapia
- ♦ Tratamiento en casos refractarios:
 - ♦ Inhibidores del complemento.

AHAI AC FRIOS

- ♦ **Hemoglobinuria paroxística a frigore**

- ♦ <1% de AHAIs
- ♦ En niños fundamentalmente tras una infección.
- ♦ Hemólisis aguda.
- ♦ Autoac tipo IgG que reaccionan en zonas acras y frías del cuerpo → fijación irreversible de C3 → se disocia a temperaturas más elevadas.
- ♦ Test Coombs directo positivo para C3
- ♦ Suele autolimitarse tras unas semanas y no recaídas.
- ♦ Tratamiento: de soporte. NO glucocorticoides ni esplenectomía.

AHAI MIXTA

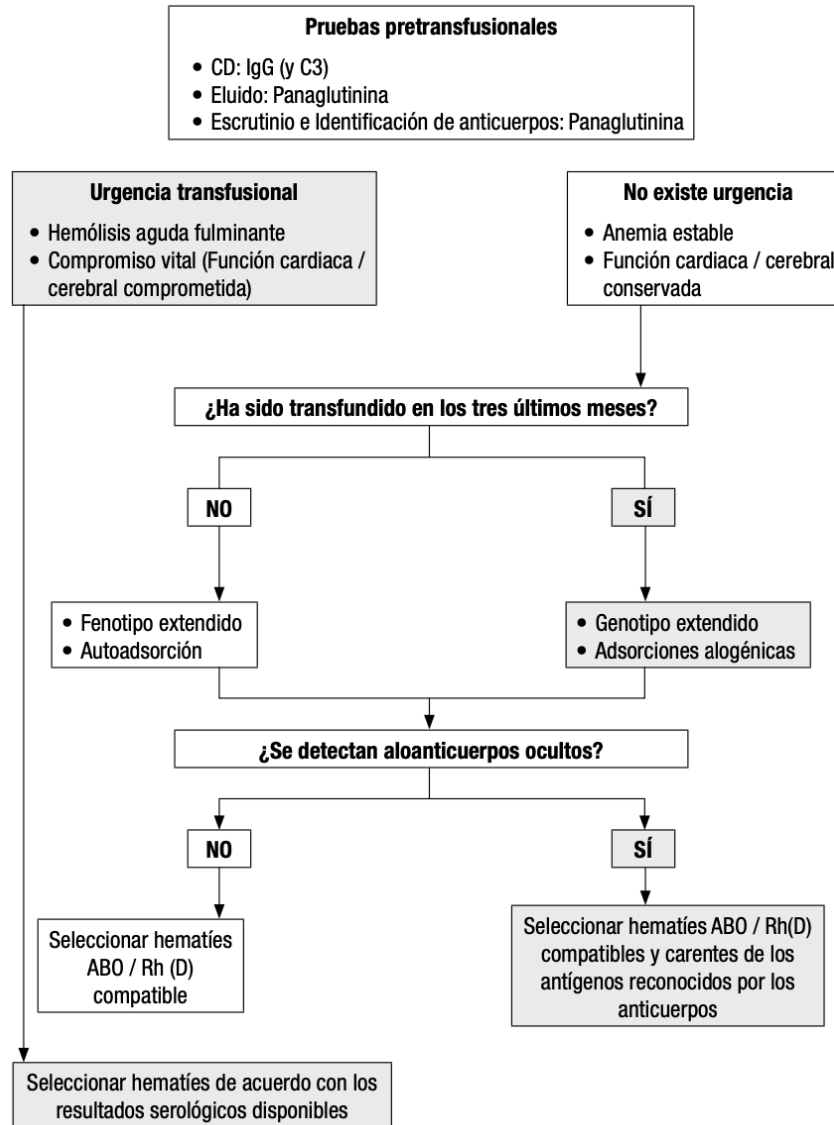
- ♦ AC IgG e IgM.
- ♦ 25-40% presentan LES.
- ♦ Suelen predominar síntomas AHAI por ac calientes.
- ♦ Curso de carácter crónico con exacerbaciones intermitentes.
- ♦ Test de Coombs directo positivo para IgG y C3.
- ♦ Tratamiento: corticoides.

TRANSFUSIÓN

- ♦ NO transfundir si no es realmente necesario (transfusiones precoces tras el dx podrían conducir a un peor px y remisiones menos prolongadas además de incremento de producción de autoac)
 - ♦ Hb < 6 g/dL
 - ♦ Insuficiencia cardiaca
 - ♦ Isquemia cerebral
 - ♦ Hipoxia
 - ♦ Compromiso vital
- ♦ Procurar transfundir solo la cantidad necesaria para compensar el estado hemodinámico del paciente (4h) y vigilancia estricta sobre todo en los primeros minutos.
- ♦ Las unidades transfusionales deben de carecer el ag/ags contra el que va dirigido el/los ac detectados en el suero del paciente.

TRANSFUSIÓN

- ♦ Al realizar las pruebas de compatibilidad, se deberían realizar técnicas para descartar la presencia de un aloanticuerpo oculto por el autoanticuerpo.
 - ♦ Adsorciones, genotipado
- ♦ El estudio del eluido nos da información sobre la naturaleza autoinmune de las IgG fijadas en la membrana del hematíe.
 - ♦ Si el CD es positivo pero el eluido es negativo, podría deberse a algún fármaco.
- ♦ En casos urgentes, si seleccionamos la sangre con el fenotipo adecuado (ABO y Rh compatibles) puede ser suficiente (las pruebas cruzadas seguirán siendo positivas a no ser que se haga con el suero adsorbido)
- ♦ Si decidimos cruzar las unidades habrá que elegir las que sean menos incompatibles.
- ♦ La frecuencia de repetición de las pruebas será cada 3 días para descartar la presencia de nuevos aloanticuerpos.



6. URGENCIA HEMATOLÓGICA

PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA TROMBÓTICA

- ♦ Microangiopatía trombótica rara y mortal.
- ♦ Deficiencia de ADAMTS13 < 10% (proteasa que escinde el factor Von Willebrand)
 - ♦ Acumulación de multímeros de vWF no fragmentados → favorecen microtrombos.
- ♦ Síntomas y signos de aparición de PTT:
 - ♦ Síntomas isquémicos multiviscerales, principalmente neurológico. También hemorragias cutáneas y mucosas, debilidad, disnea, IAM, isquemia mesentérica
 - ♦ Anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia grave (<30.000 plaquetas). NO alteración en los tiempos de coagulación.
 - ♦ Frotis: esquistocitos (al menos un total de un 1% de los hematíes).
 - ♦ Laboratorio: Aumento de reticulocitos, haptoglobina indetectable, aumento de LDH y Coombs directo negativo.
- ♦ Condiciones clínicas asociadas:
 - ♦ Infecciones bacterianas.
 - ♦ Enfermedades autoinmunes (LES, Sd antifosfolípido)
 - ♦ Embarazo, fármacos (ciclosporina, clopidogrel...)
 - ♦ Infección por VIH, pancreatitis...
 - ♦ Tumores transplantados de órgano sólido.

TRATAMIENTO

- ♦ Primero, realizar A/S para ver niveles de ADAMTS13 y de inhibidores.
- ♦ El tratamiento de elección es la plasmaféresis → suministra ADAMTS13 al paciente.
 - ♦ Se realizará de forma diaria hasta resolverse manifestaciones clínicas y cuadro de hemólisis.
 - ♦ Remisión: se define como al menos 30 días con plaquetas en niveles normales, LDH normal y no nuevos episodios isquémicos o progresión de estos sin tratamiento de recambio plasmático.
 - ♦ Tratamiento concomitante: corticoides o inmunosupresores como rituximab. Caplacizumab (ac contra la unión de plaquetas a vWF) también se podría emplear.
 - ♦ Casos refractarios: altas dosis de corticoides e inmunosupresores.

7. MENSAJES FINALES

- ♦ Ante síndrome anémico y manifestaciones analíticas de anemia, plantear cuál podría ser el origen de esta anemia y tener en cuenta las anemias hemolíticas
- ♦ No todas las anemias de van a requerir de entrada una transfusión de CH.
- ♦ Saber reconocer la PTT ya que es una de las emergencias hematológicas con mayor mortalidad.
- ♦ Si diagnosticamos una anemia hemolítica, pensar que puede haber un proceso tumoral/linfoproliferativo de base que puede ser el causante de esa anemia hemolítica.



Muchas gracias