

Anemias hemolíticas hereditarias (excluidas las hemoglobinopatías)

M. Leporrier

Todas las anemias hemolíticas hereditarias se deben a un defecto constitucional de los hematíes que afecta a su membrana, a su contenido enzimático o a la estructura de la hemoglobina. Sólo se consideran en este artículo las enfermedades de la membrana, la más frecuente de las cuales es la esferocitosis hereditaria, y los déficits enzimáticos, entre los que predomina por su frecuencia el déficit de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa. El diagnóstico de estas enfermedades no es demasiado difícil ante signos de hemólisis crónica más o menos compensada o si existe un accidente hemolítico agudo en caso de déficit de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa. Sin embargo, no son infrecuentes las formas de revelación engañosas, especialmente en caso de eritroblastopenia transitoria o de complicaciones del tipo de la litiasis pigmentaria en los niños. El estudio cuidadoso del frotis sanguíneo y de los antecedentes familiares constituye el mejor argumento de la orientación diagnóstica, cuya confirmación depende de pruebas especializadas y de la competencia del hematólogo.

© 2014 Elsevier Masson SAS. Todos los derechos reservados.

Palabras clave: Hemólisis constitucional; Anemia hemolítica corpuscular; Enfermedades de la membrana eritrocítica; Esferocitosis hereditaria; Enzimopatías eritrocíticas; Déficit de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa

Plan

■ Introducción	1
■ Fisiopatología	1
■ Patologías de la membrana	2
Diagnóstico	2
Esferocitosis hereditaria	3
Otras patologías de la membrana	3
■ Enzimopatías	4
Glucosa 6-fosfato deshidrogenasa	4
Enzimopatías de la vía de Embden-Meyerhof	4
Déficits enzimáticos del metabolismo de los nucleótidos	5
■ Otras hemólisis corpusculares hereditarias	5
■ En la práctica	6

■ Introducción

Las anemias hemolíticas hereditarias son el resultado de una anomalía intrínseca de los hematíes (que aún se denomina corpuscular), que afecta a su membrana, su arsenal enzimático o la estructura de la hemoglobina. Estas anomalías disminuyen la capacidad de supervivencia normal de los hematíes (normalmente 120 días como media). Este artículo se dedica a las anemias hemolíticas hereditarias, excluidos los casos que resultan de anomalías de la hemoglobina (hemoglobinopatías, talasemias, hemoglobinas inestables).

■ Fisiopatología

El hematíe es el producto final de un proceso (eritropoyesis) que se desarrolla en el hígado y el bazo antes del nacimiento, en la médula ósea de todo el esqueleto después del nacimiento y, a continuación, sólo en los huesos planos en condiciones fisiológicas a partir de la pubertad.

La estructura definitiva del hematíe es el resultado de la maduración progresiva de los eritroblastos. La expulsión del núcleo de los eritroblastos acidófilos (particularidad propia de los mamíferos) genera una célula anucleada que incrementa su deformabilidad y franquea los senos que separan la médula ósea de la sangre. Estos hematíes jóvenes o reticulocitos pueden identificarse durante 24-48 horas mediante tinción vital.

Durante los 120 días en los que circula por la sangre, el hematíe se somete a tensiones reológicas y metabólicas sobre la membrana y la hemoglobina. La dotación enzimática de la que dispone, limitada en ausencia de mitocondrias y de ciclo de Krebs a la glucólisis anaeróbica, le permite mantener la integridad de la membrana y del contenido eritrocítico. Sin embargo, en ausencia de núcleo, esta dotación enzimática no es renovable y el agotamiento progresivo de las enzimas conduce a la senescencia de los hematíes. El efecto más tangible se observa en la membrana: como las lesiones bioquímicas ya no se reparan, fragmentos de membrana alterada son fagocitados siempre que los hematíes entran en contacto con los macrófagos, sobre todo en los senos esplénicos. Resulta de ello la reducción de la relación superficie/volumen del hematíe, que desemboca en la formación de esferocitos poco deformables, expresión del envejecimiento eritrocítico que prelude la hemólisis fisiológica.

Estas condiciones aclaran los dos principales mecanismos patológicos que acortan la vida de los hematíes, es decir, las enfermedades que afectan a la estructura de la membrana y aquellas que reducen la capacidad funcional de las enzimas eritrocíticas.

Otras formas de hemólisis hereditaria, mucho menos frecuentes, dependen de una anomalía metabólica que afecta a la síntesis del hemo (porfirias), el metabolismo de los nucleótidos (deficiencia de pirimidina 5'-nucleotidasa) o el metabolismo del cobre (enfermedad de Wilson).

■ Patologías de la membrana ^[1]

La forma del hematíe y, por lo tanto, su deformabilidad dependen de la estructura de la membrana (Fig. 1). Esquemáticamente, está constituida por una capa fosfolipídica doble (común a todas las membranas celulares desde la ameba hasta el ser humano) y una armadura formada por proteínas fibrilares, las cadenas de espectrina, unidas entre sí por moléculas de actina. Otras proteínas, en particular la proteína de 4.2, la anquirina, sirven como puntos de unión entre las estructuras transmembranas de la capa doble (banda 3, glucoforina) y las fibras de espectrina. Cualquier anomalía de estructura de estas proteínas puede dar lugar a inestabilidad de la membrana. En el caso de la esferocitosis hereditaria, las mutaciones de las cadenas de espectrina o de sus puntos de anclaje (anquirina, proteína 4.2) (Fig. 1) (Cuadro 1) provocan un defecto de cohesión y la aparición de fragmentos membranosos flotantes en la superficie de los hematíes. Estos fragmentos se eliminan rápidamente por fagocitosis en el tránsito esplénico de los hematíes, lo que provoca la disminución de la relación superficie/volumen y conduce a la aparición de un exceso de esferocitos. De modo general, las alteraciones que afectan a la estabilidad «vertical» generan esferocitosis, y las que conducen a una desorganización «horizontal» provocan más bien eliptocitosis.

El modo de transmisión de estas enfermedades es variable. En el caso de la esferocitosis y la eliptocitosis hereditarias, la mayoría de las mutaciones que afectan a las proteínas de membrana se transmite de modo autosómico dominante, cuya constatación constituye un poderoso argumento diagnóstico. En otros casos, la herencia es autosómica recesiva.

Diagnóstico

Manifestaciones reveladoras

De modo general, las enfermedades de la membrana eritrocítica son responsables de hemólisis extravascular crónica (principalmente por los macrófagos esplénicos), tal como atestigua la ictericia por bilirrubina libre (que, sin pruebas, no debe relacionarse con una colemia de Gilbert) y la constitución de esplenomegalia. Según el grado de equilibrio entre la hemólisis excesiva y la regeneración medular, la importancia de la anemia es muy variable y, a veces, no existe si la compensación

eritropoyética, que traduce la reticulocitosis, es suficiente. De este modo, estos signos pueden ser claros desde una edad temprana o, por el contrario, no ser aparentes y manifestarse tarde en las formas perfectamente compensadas. Sin embargo, mientras que la intensidad de la hemólisis es bastante constante a lo largo del tiempo, la eficacia de la compensación reticulocítica puede fallar temporalmente en determinadas circunstancias y causar así «crisis agudas de deglobulización». Éste es particularmente el caso de las infecciones por parvovirus B19 (megalocitosis epidémica, quinta enfermedad). El tropismo electivo de este virus por los eritroblastos provoca destrucción eritroblástica (eritroblastopenia) con falta de producción de hematíes durante unos 10 días, que es inaparente en una persona normal, cuyos hematíes tienen una vida media de 120 días, pero más manifiesta si la vida media de los hematíes es anormalmente corta ^[2]. Este modo de revelación es más engañoso porque el carácter regenerativo de la anemia, que suele orientar el diagnóstico, falta durante este período.

Aportación del frotis sanguíneo

El estudio del frotis sanguíneo es un elemento clave en el diagnóstico de cualquier hemólisis, sobre todo por anomalía de la membrana. Las anomalías detectables no tienen de hecho traducción en los resultados proporcionados automáticamente. La lectura del frotis sanguíneo, tan importante en estos casos, requiere una cierta experiencia citológica.

Si bien estos aspectos tienen un valor de orientación, no constituyen un elemento suficientemente específico para un diagnóstico de certeza.

Exploraciones clásicas

Dos exploraciones clásicas apoyan el diagnóstico de enfermedad de la membrana. La resistencia globular a las soluciones salinas hipotónicas, que desarrolló P. Ribierre ^[3] en 1903, detecta fragilidad de la membrana debida a la menor resistencia a la hemólisis en presencia de hipotonía progresiva del medio de

Cuadro 1.

Distribución y frecuencia de las anomalías de las proteínas de membrana de los hematíes.

Proteínas ^a	Esferocitosis	Eliptocitosis	Ovalocitosis
Anquirina	50%	-	-
Espectrina	20%	α: 65%; β: 30%	-
Banda 3	15%	-	100%
Proteína 4.2	<5%	-	-
Complejo Rhesus	<1%	-	-
Proteína 4.1	-	5%	-
No identificada	10%	-	-

^a La disposición de cada una de estas proteínas en la membrana y sus interacciones se esquematizan en la Figura 1.

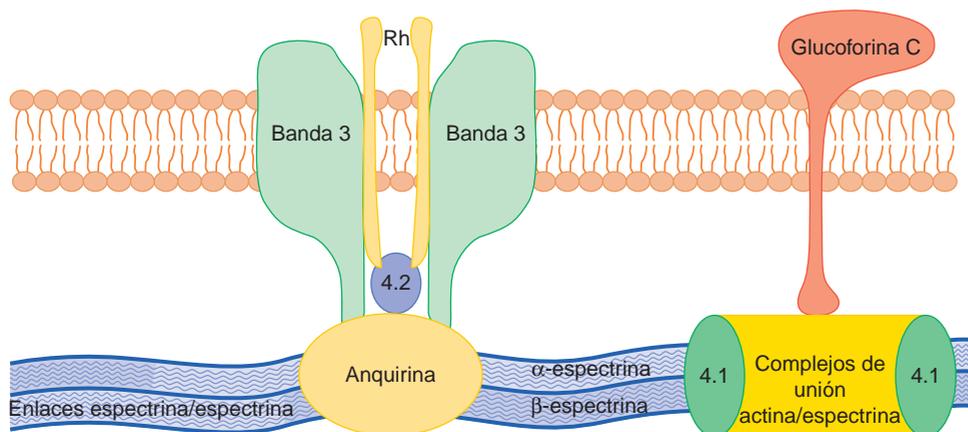


Figura 1. Representación esquemática de la membrana de los hematíes. Se muestran las principales proteínas de las cuales depende la forma y la estabilidad de la membrana y cuyas alteraciones causan fragilidad membranosa: anquirina, espectrina α y β, antígeno Rhesus (Rh), proteínas 4.1 y 4.2.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3465416>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3465416>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)