



Anemias Hemolíticas

María López Pavía

Servicio Hematología y Hemoterapia



Índice

- Conceptos Generales
- Clasificación
- Clínica y laboratorio
- Algoritmo diagnóstico

Introducción



Definición

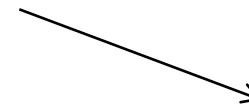
El termino anemia hemolítica agrupa a un conjunto de trastornos en los que se produce una destrucción acelerada de los hematíes (**HEMOLISIS**), con disminución de su supervivencia (< 120 días)



MECANISMO COMPESTATORIO



Aumento de la eritropoyesis



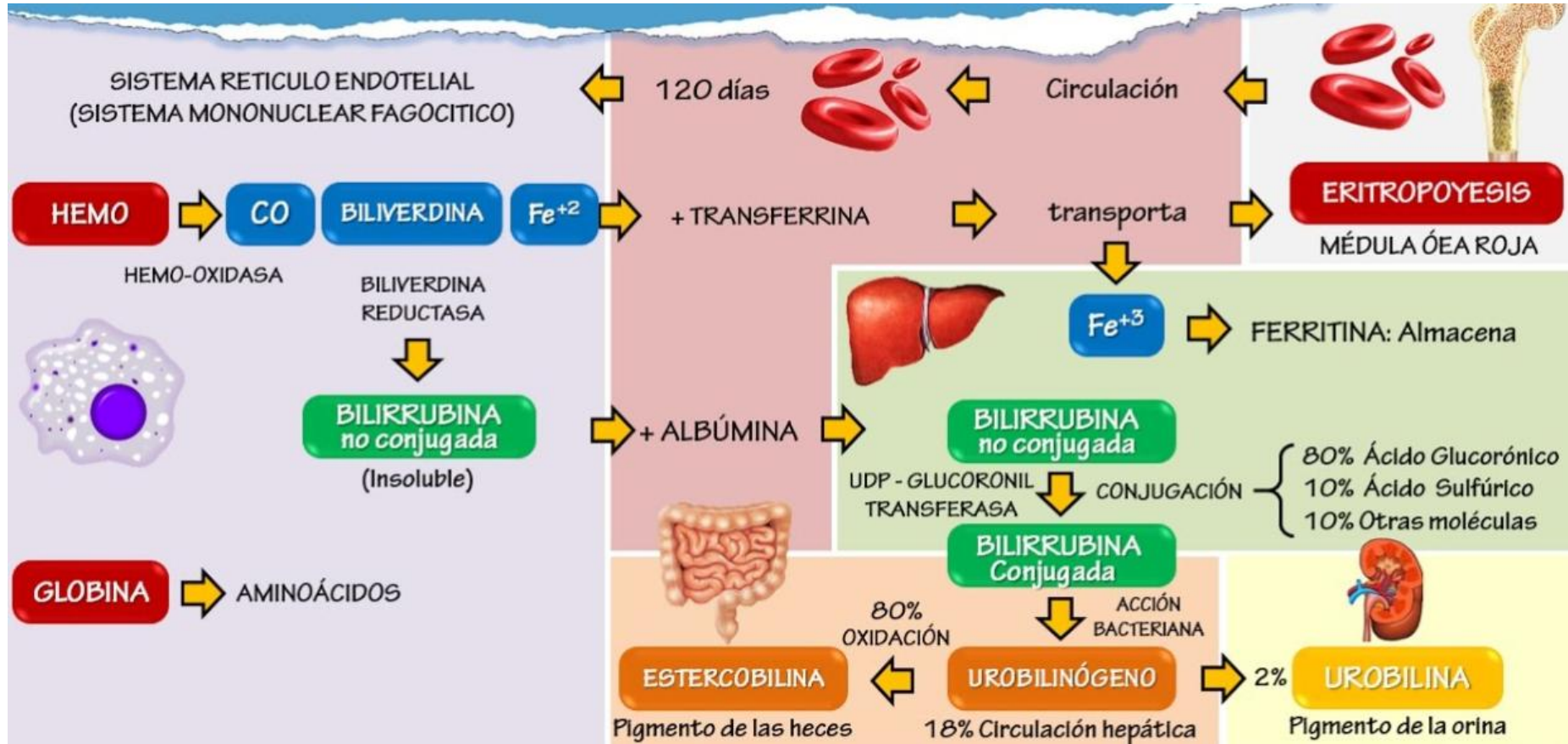
> Destrucción y < producción



ANEMIA



Fisiología



Clasificación



Clasificación

- **Herencia:** congénitas vs. adquiridas
- **Defecto eritrocito:** intrínseco (intracorporculares vs. extrínseco (extracorporculares
- **Lugar de la hemólisis:** extravascular vs. intravascular
- **Inmunidad:** inmune vs. no inmune



Clasificación

- **Herencia:** congénitas vs. adquiridas
- Defecto eritrocito: intrínseco (intracorporculares vs. extrínseco (extracorporculares
- Lugar de la hemólisis: extravascular vs. intravascular
- Inmunidad: inmune vs. no inmune



Clasificación

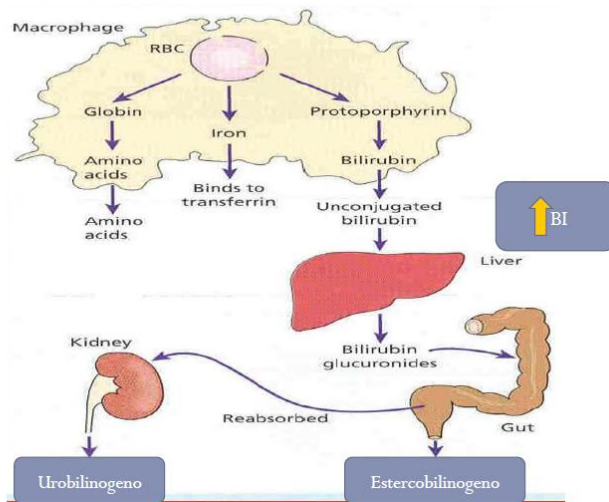
- **Herencia:** congénitas vs. adquiridas
- **Defecto eritrocito:** intrínseco (intracorporculares vs. extrínseco (extracorporculares)
- **Lugar de la hemólisis:** extravascular vs. intravascular
- **Inmunidad:** inmune vs. no inmune



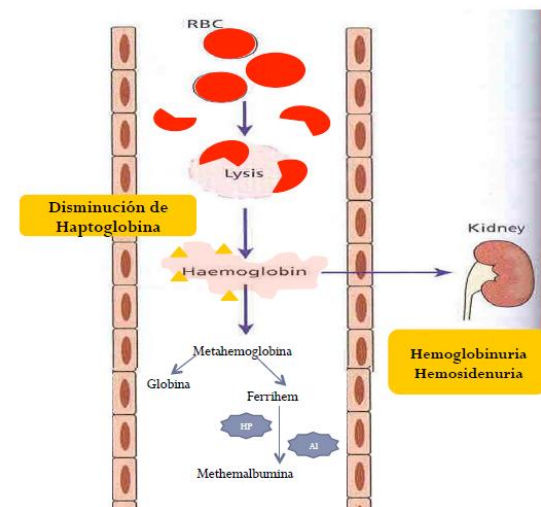
Clasificación

- **Herencia:** congénitas vs. adquiridas
- **Defecto eritrocito:** intrínseco (intracorporculares vs. extrínseco (extracorporculares
- **Lugar de la hemólisis:** extravascular vs. intravascular
- **Inmunidad:** inmune vs. no inmune

HEMOLISIS EXTRAVASCULAR



HEMOLISIS INTRAVASCULAR





Clasificación

- **Herencia:** congénitas vs. adquiridas
- **Defecto eritrocito:** intrínseco (intracorporculares vs. extrínseco (extracorporculares
- **Lugar de la hemólisis:** extravascular vs. intravascular
- **Inmunidad:** inmune vs. no inmune



Clasificación

Anemias hemolíticas corpusculares (por anomalías intrínsecas de los hematíes)

- Congénitas:
 - Alteraciones de la membrana eritrocitaria:
 - Esferocitosis hereditaria (extravascular)
 - Eliptocitosis hereditaria (extravascular)
 - Estomatocitosis hereditaria (extravascular)
 - Acantocitosis hereditaria (síndrome de McLeod, abetalipoproteinemia) (extravascular)
 - Alteraciones enzimáticas del metabolismo eritrocitario:
 - Deficiencia de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (intravascular)
 - Deficiencia de pirimidina-5-nucleotidasa (extravascular)
 - Deficiencia de piruvatoquinasa (extravascular)
 - Otros defectos enzimáticos
 - Alteraciones en la síntesis de hemoglobinas:
 - Hemoglobinopatías estructurales (extravascular fundamentalmente)
 - Síndromes talasémicos (extravascular)
- Adquiridas:
 - Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) (intravascular)

Anemias hemolíticas extracorpúsculares (por anomalías extrínsecas a los hematíes, adquiridas)

- Destrucción inmune (mediada por anticuerpos):
 - Anemia hemolítica autoinmune (AHAI) (autoanticuerpos):
 - AHAI por anticuerpos calientes (extravascular)
 - AHAI por anticuerpos fríos (extravascular o intravascular)
 - Hemoglobinuria paroxística “al frío” por hemolisinas bifásicas (intravascular)
 - Anemia hemolítica aloinmune (aloanticuerpos):
 - Reacción postransfusional (intravascular o extravascular)
 - Enfermedad hemolítica del recién nacido (extravascular)
 - Anemia hemolítica inmune mediada por anticuerpos a fármacos
- Causas no inmunes:
 - Mecánicas:
 - Microangiopatías: CID, PTT, SHU (intravascular)
 - Prótesis valvulares (intravascular)
 - Hemoglobinuria de la marcha y del deporte (intravascular)
 - Agentes físicos o químicos (intravascular)
 - Gérmenes-parásitos (malaria, *Clostridium welchii*) (intravascular)
 - Activación excesiva del sistema monocito-macrófago (hiperesplenismo) (extravascular)

CID: coagulación intravascular diseminada; PTT: púrpura trombocitopénica trombótica; SHU: síndrome urémico hemolítico.

Clínica y Laboratorio



Clínica y laboratorio

Tabla II. Manifestaciones clínicas del síndrome hemolítico

- Síndrome anémico (astenia, disnea, taquicardia, mareo)
- Ictericia mucocutánea
- Esplenomegalia
- Hemoglobinuria e insuficiencia renal (en hemólisis intravascular)
- Complicaciones por hemólisis crónica:
 - Alteraciones del desarrollo óseo
 - Infecciones de repetición
 - Litiasis biliar
 - Úlceras en miembros inferiores
 - Crisis aplásicas (por parvovirus B19)
 - Crisis hemolíticas
 - Hemosiderosis
 - Trombosis



Clínica y laboratorio

Tabla III. Datos diagnósticos del síndrome hemolítico

- Aumento de eritropoyesis:
 - Aumento de reticulocitos
 - Frotis de sangre periférica con macrocitosis y policromatofilia (indicativos de reticulocitosis) y, en ocasiones, presencia de eritroblastos, trombocitosis y leucocitosis por aumento del estímulo de producción en médula ósea

- Anomalías morfológicas en los hematíes:
 - Esferocitos, poiquilocitos, esquistocitos, drepanocitos
 - Alteraciones en la fragilidad osmótica

- Aumento de destrucción eritrocitaria:
 - Aumento de bilirrubina indirecta
 - Aumento de lactatodeshidrogenasa
 - Disminución de haptoglobina
 - Hemoglobinemia (hemoglobina libre en plasma)
 - Hemoglobinuria (hemoglobina libre en orina)
 - Hemosiderinuria (acúmulos de hemosiderina en sedimento urinario)
 - Metahemalbuminemia



Clínica y laboratorio

- **Bilirrubina**
- **LDH y haptoglobina**
- **Recuento reticulocitario**
- Estudios de autoinmunidad (test de Coombs)
- Hemoglobina libre en suero/orina y hemosiderinuria
- Hemograma y frotis de SP



Clínica y laboratorio

- **Bilirrubina**
- **LDH y haptoglobina**
- **Recuento reticulocitario**
- Estudios de autoinmunidad (test de Coombs)
- Hemoglobina libre en suero/orina y hemosiderinuria
- Hemograma y frotis de SP



Clínica y laboratorio

GRADO DE HEMOLISIS	Moderada (Vm Hematíe): 20-40 Días	Grave (Vm hematíe): 5-20 Días
SANGRE		
EXAMEN DEL FROTIS (la mayoría comportan un cambio en la morfología del hematíe, la esferocitosis la más común)	Policromasia	Policromasia
Recuento de reticulocitos	Aumentado	Aumentado
Examen de médula ósea (no indicada en evaluación inicial salvo que se sospeche enfermedad asociada)	Hiperplasia eritroide Ratio mieloide/eritroide disminuida, un reflejo de esta hiperplasia es el incremento del receptor soluble de la transferrina*	Hiperplasia eritroide
PLASMA O SUERO		
Bilirrubina No conjugada	↑	↑
Haptoglobina	↓ o ausente	Ausente
Hemopexina	Normal, ↓	↓, ausente
Hemoglobina libre	0, ↑	↑↑
LDH	↑	↑↑
Methemalbumina	0	+ en hemolisis intravascular
HbCO	↑	↑
Hb glicosilada (HbA _{1c})	↓	↓
ORINA		
Bilirrubina	0	0
Urobilinógeno	variable	variable
Hemosiderina	0	+
Hemoglobina	0	+en hemólisis intravascular
Hallazgos específicos		
Prueba de antiglobulina directa → Positiva en AHAI		



Clínica y laboratorio

Observaciones analíticas

- **Bilirrubina : INDIRECTA**
- LDH y haptoglobina
- Recuento reticulocitario
- Estudios de autoinmunidad (test de Coombs)
- Hemoglobina libre en suero/orina y hemosiderinuria
- Hemograma y frotis de SP



Clínica y laboratorio

Observaciones analíticas

- Bilirrubina : INDIRECTA
- **LDH y haptoglobina**
- Recuento reticulocitario
- Estudios de autoinmunidad (test de Coombs)
- Hemoglobina libre en suero/orina y hemosiderinuria
- Hemograma y frotis de SP



Clínica y laboratorio

Observaciones analíticas

- La LDH puede estar elevada por daño tisular inespecífico
- La haptoglobina puede estar elevada como reactante de fase aguda o descendida en cirróticos
 - \uparrow LDH + \downarrow haptoglobina: 90% especificidad para hemólisis
 - LDH normal + haptoglobina >25 mg/dL: 92% sensibilidad para descartar hemólisis



Clínica y laboratorio

Observaciones analíticas

- Bilirrubina : INDIRECTA
- LDH y haptoglobina
- **Recuento reticulocitario**
- Estudios de autoinmunidad (test de Coombs)
- Hemoglobina libre en suero/orina y hemosiderinuria
- Hemograma y frotis de SP



Clínica y laboratorio

Observaciones analíticas

- Uno de los principales hallazgos de la anemia hemolítica es el incremento en el recuento reticulocitario, reflejo de la respuesta medular a la anemia
- Porcentaje de Reticulocitos: 1 – 2 % (1 ± 0.5)
- Recuento Absoluto de Reticulocitos (**ARC**): 25 - 75,000/ μ L
- Índice de Producción Reticulocitaria (**RPI**)

$$\text{RPI} = \text{Reticulocytes (\%)} \times (\text{HCT} \div 45) \times (1 \div \text{RMT})$$

- Normal: $\cong 1$
- Adequate response to anemia: $> 2-3$
- inadequate response to anemia: < 2



Clínica y laboratorio

Observaciones analíticas

- **Hemólisis sin anemia:** si la respuesta medular consigue compensar la tasa de destrucción (20-30% de las esferocitosis hereditaria)
 - Hemólisis detectada por aumento de reticulocitos, bilirrubina indirecta y LDH y descenso de haptoglobina
- **Hemólisis sin reticulocitosis**
 - **Supresión directa de MO**— P.e.: en anemias hemolíticas hereditarias y supresión medular por parvovirus B19.
 - **Supresión indirecta de MO** — En déficit de hierro, ácido fólico o eritropoyetina (enfermedad renal terminal)



Clínica y laboratorio

Observaciones analíticas

- Bilirrubina : INDIRECTA
- LDH y haptoglobina
- Recuento reticulocitario
- **Estudios de autoinmunidad (test de Coombs)**
- Hemoglobina libre en suero/orina y hemosiderinuria
- Hemograma y frotis de SP



Clínica y laboratorio

Observaciones analíticas

- Bilirrubina : INDIRECTA
- LDH y haptoglobina
- Recuento reticulocitario
- Estudios de autoinmunidad (test de Coombs)
- **Hemoglobina libre en suero/orina y hemosiderinuria**
- Hemograma y frotis de SP



Clínica y laboratorio

Observaciones analíticas

- Si se sospecha hemólisis intravascular:
 - Hb libre en plasma (hemoglobinemia)
 - Hb libre en orina (hemoglobinuria)
 - Hemosiderina en orina (hemosiderinuria)





Clínica y laboratorio

Observaciones analíticas

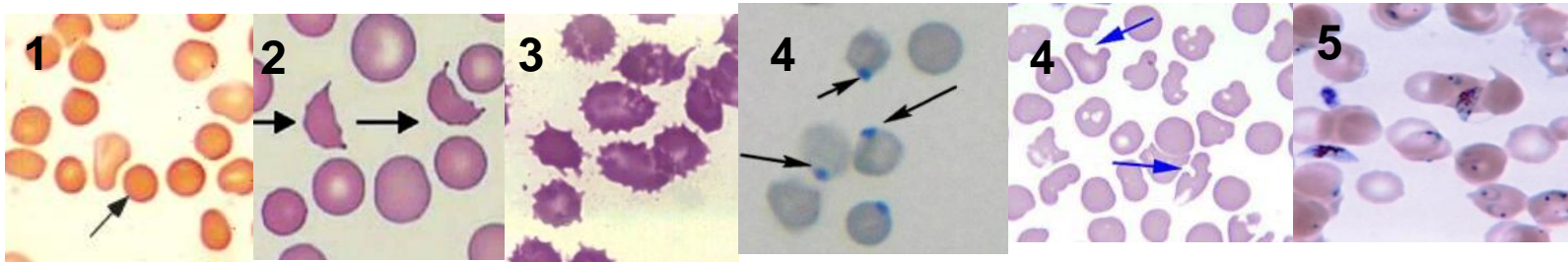
- Bilirrubina : INDIRECTA
- LDH y haptoglobina
- Recuento reticulocitario
- Estudios de autoinmunidad (test de Coombs)
- Hemoglobina libre en suero/orina y hemosiderinuria
- **Hemograma y frotis de SP**



Clínica y laboratorio

Frotis SP

1. Esferocitos, microesferocitos y eliptocitos
2. Esquistocitos (anemia hemolítica microangiopática)
3. Acantocitos (hepatopatía)
4. “Bite cells” o célula mordida por procesamiento en el bazo de los hematíes con cuerpos de Heinz
5. Inclusiones eritrocitarias (malaria, babesiosis, Bartonella)



Algoritmo diagnóstico

Algoritmo diagnóstico

Anemia con datos de hemólisis:

↑ B, LDH, reticulocitos,
↓ haptoglobina

Test de Coombs

Negativo

Positivo

Anemias hemolíticas
de origen no inmunológico

Anemias hemolíticas
de origen inmunológico

Aloanticuerpos

Autoanticuerpos

Inmunomedicamentosa

EHRN

Reacción
postransfusional

Calientes
- Infección
- Autoinmune
- SLPc

Fríos
- Infección
- SLPc

A frigore
(anticuerpo bifásico
de Donath-Landsteiner)
Infección

Algoritmo diagnóstico

Anemia con datos de hemólisis:
↑ B, LDH, reticulocitos,
↓ haptoglobina

Test de Coombs

Negativo

Positivo

Anemias hemolíticas
de origen no inmunológico

Anemias hemolíticas
de origen inmunológico

Aloanticuerpos

Autoanticuerpos

Inmunomedicamentosa

EHRN

Reacción
posttransfusional

Calientes
- Infección
- Autoinmune
- SLPc

Fríos
- Infección
- SLPc

A frigore
(anticuerpo bifásico
de Donath-Landsteiner)
Infección

Anemias hemolíticas inmunes



Técnicas inmunohematología

AHA: pruebas para el diagnóstico de laboratorio

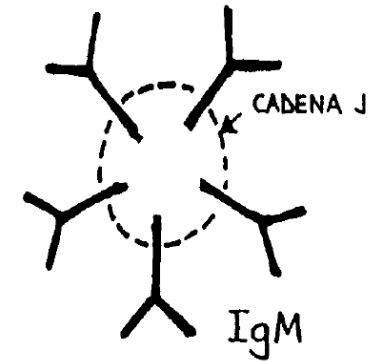
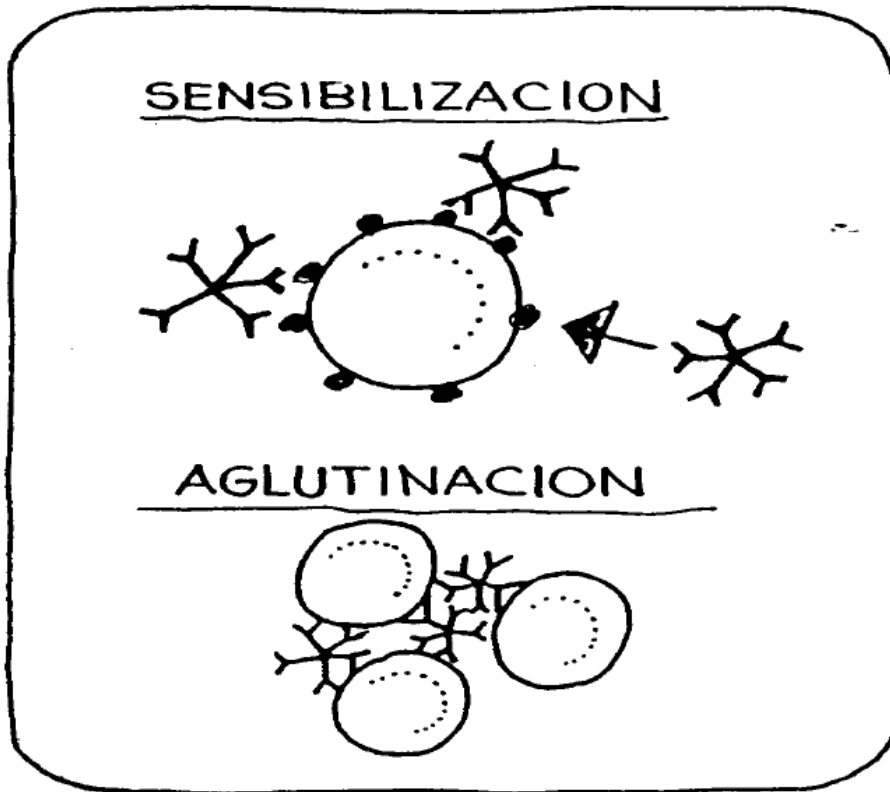
Principal:	Test de Coombs directo.
Objetivo:	<i>Demostrar la presencia de IgG y/o Complemento (C3b/C3d) sobre la membrana del hematíe</i>

Complementarias:

<u>Eluido:</u>	Confirmar que la IgG es un autoanticuerpo
<u>Test de Coombs indirecto:</u>	Presencia de anticuerpos en el suero (plasma)
<u>Prueba de Crioaglutininas:</u>	Presencia de crioaglutininas en suero (plasma)
<u>Test de Donath-Landsteiner:</u>	Hemolisinas bifásicas (HPF)



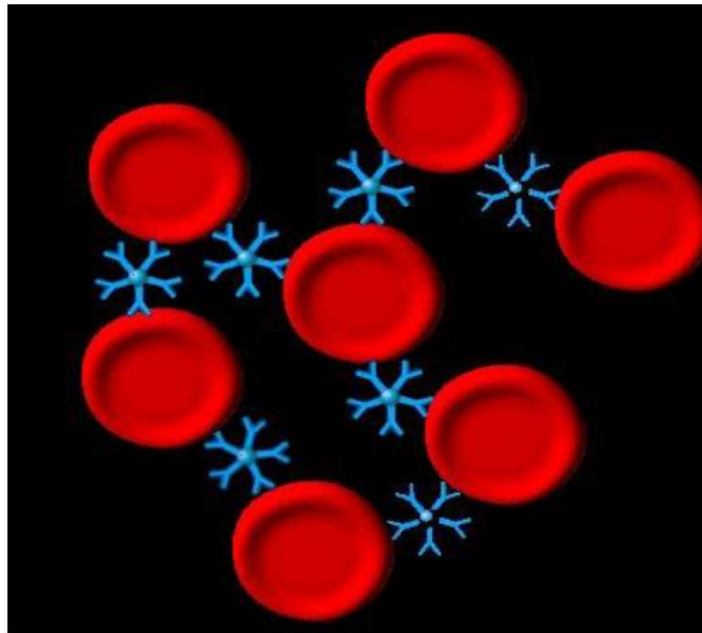
Técnicas inmunohematología





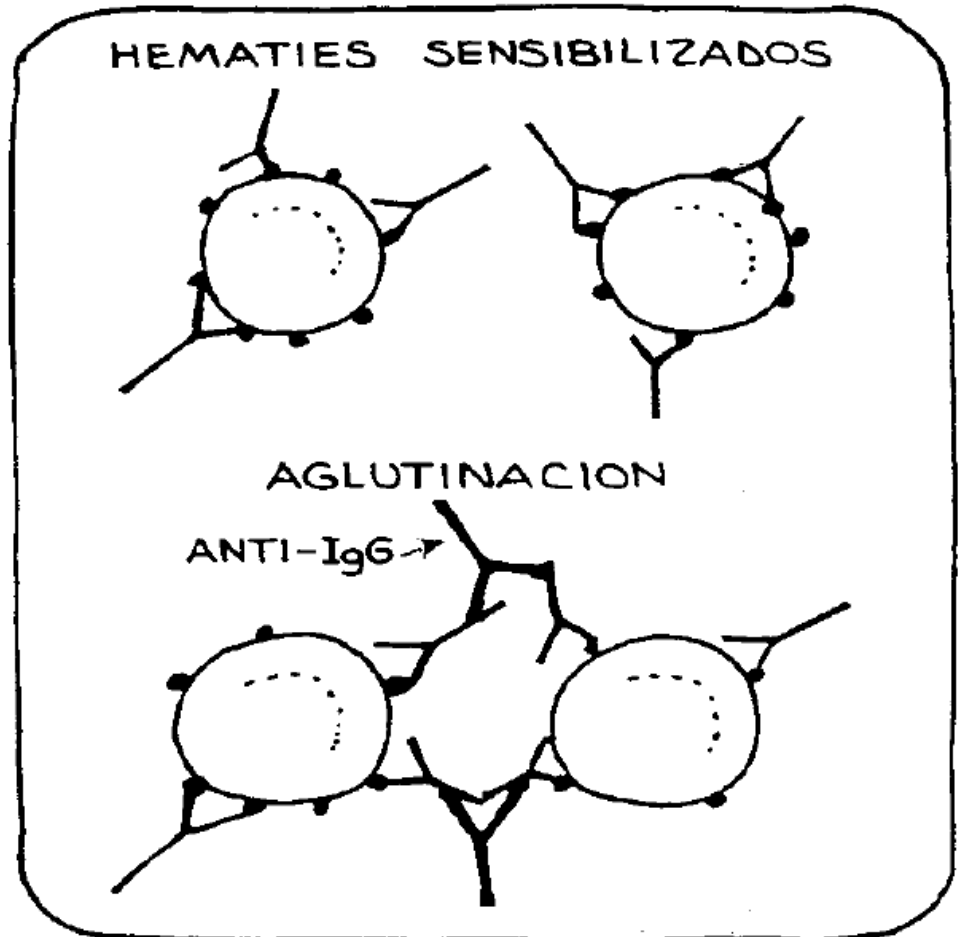
Técnicas inmunohematología

Anticuerpo de clase IgM





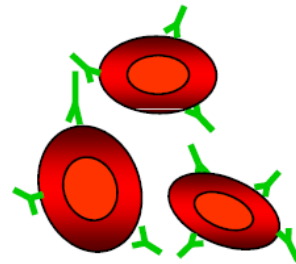
Técnicas inmunohematología





Técnicas inmunohematología

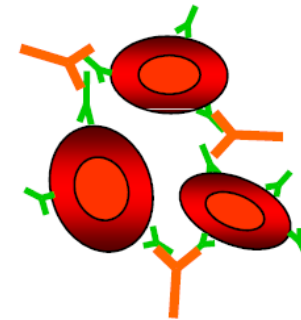
Test de Coombs directo



Hematíes del paciente



Anti-IgG / -C₃b/C₃d



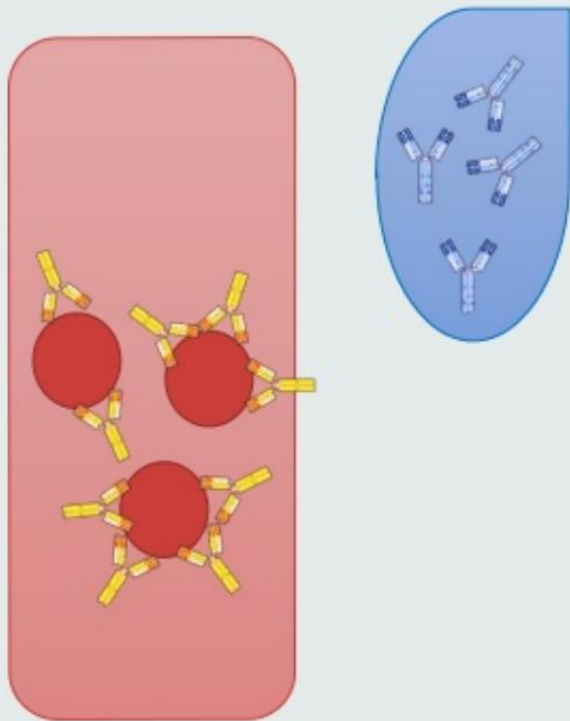
Aglutinación





Técnicas inmunohematología

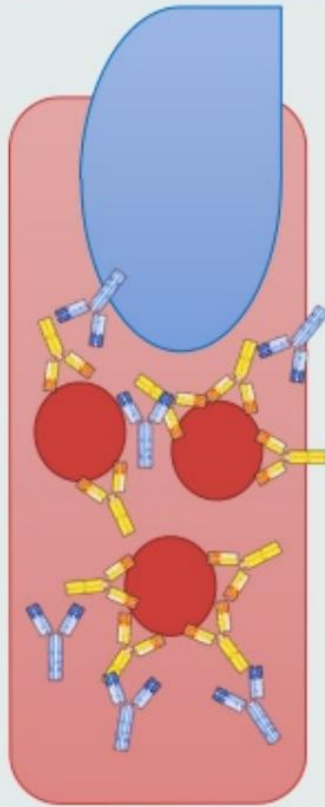
Prueba de Coombs directa





Técnicas inmunohematología

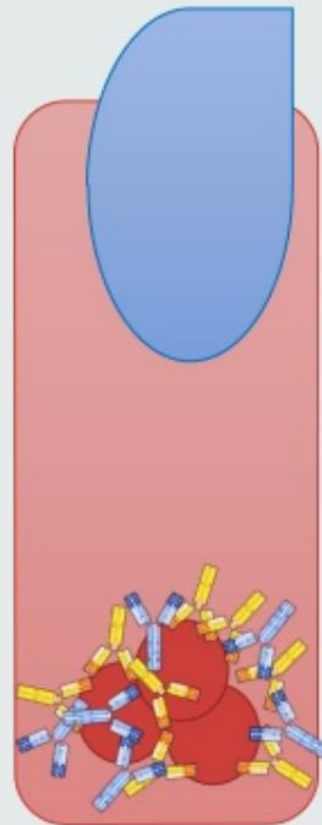
Prueba de Coombs directa





Técnicas inmunohematología

Prueba de Coombs directa



Coombs positiva



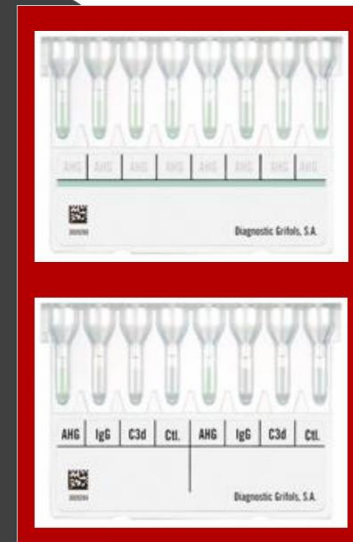
Técnicas inmunohematología

- Reactivo poliespecífico: IgG + C3d + proteínas
- Reactivo monoespecífico
- Elución

Tipos de reactivos antiglobulina

-- POLIESPECIFICO:
Anti IgG + anti C3d
+ otras proteínas

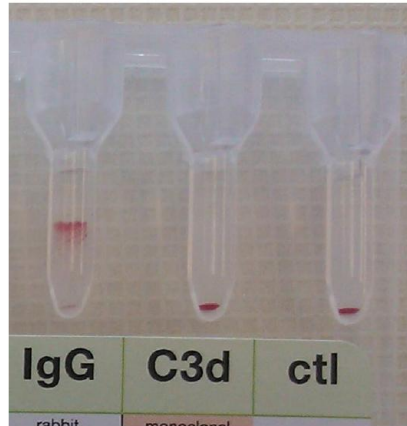
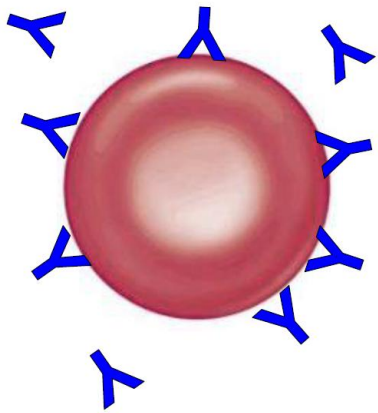
-- MONOESPECIFICO:
Anti IgG:
Anti C3d
Anti- IgM, IgA



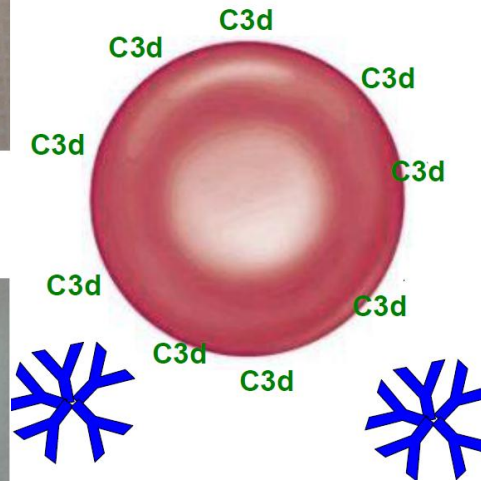


Técnicas inmunohematología

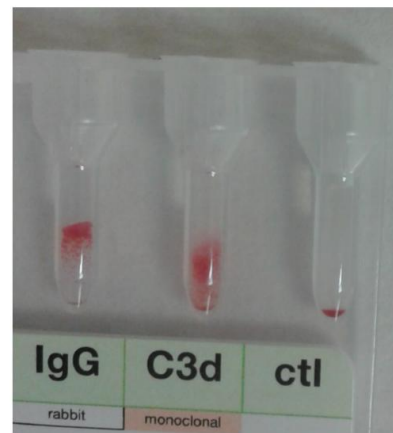
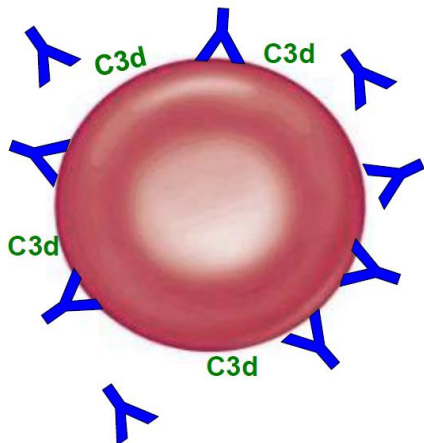
Hematíes sensibilizados con IgG



Hematíes sensibilizados con C3d



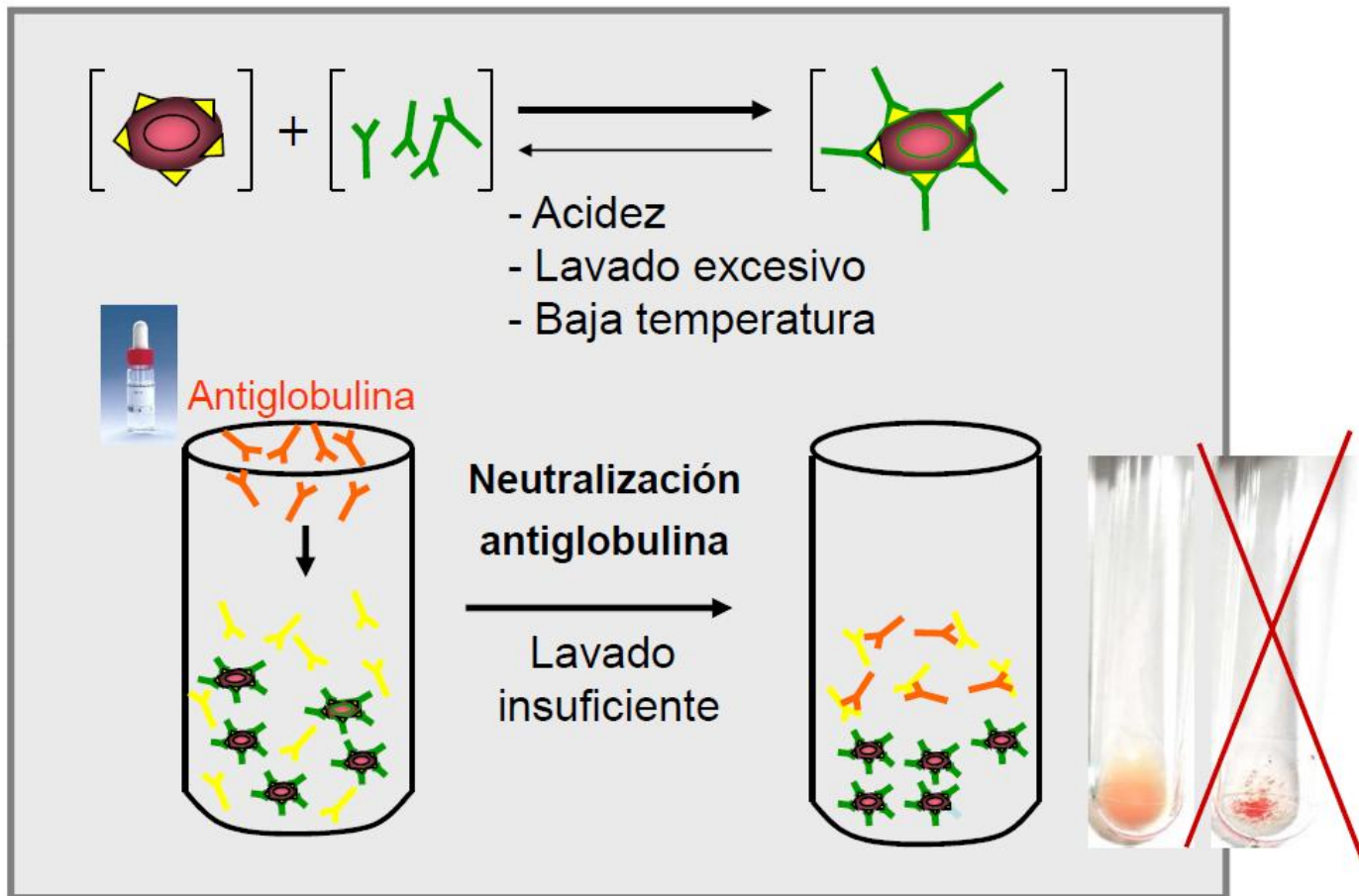
Hematíes sensibilizados con C3d+IgG





Técnicas inmunohematología

TCD: resultado falso negativo

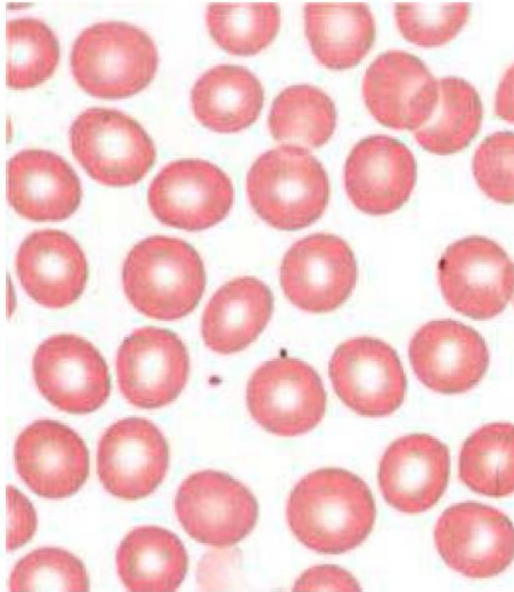




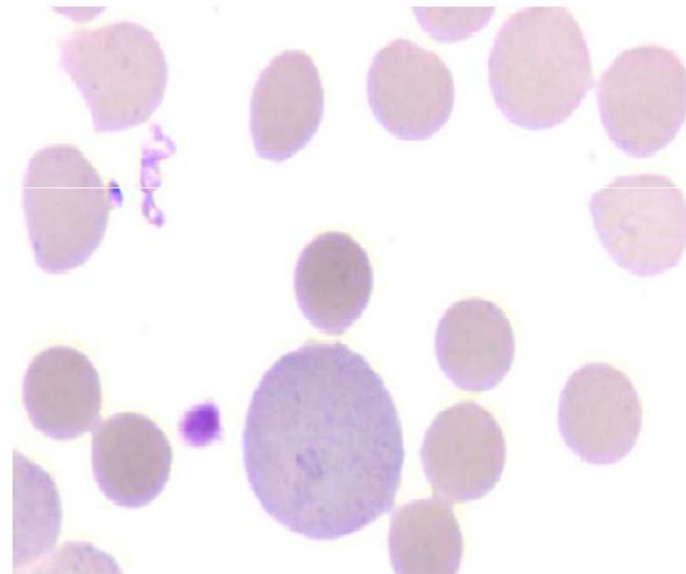
Técnicas inmunohematología

TCD: resultado falso negativo

Sospechar si datos de hemólisis y microesferocitos en sangre



Normal

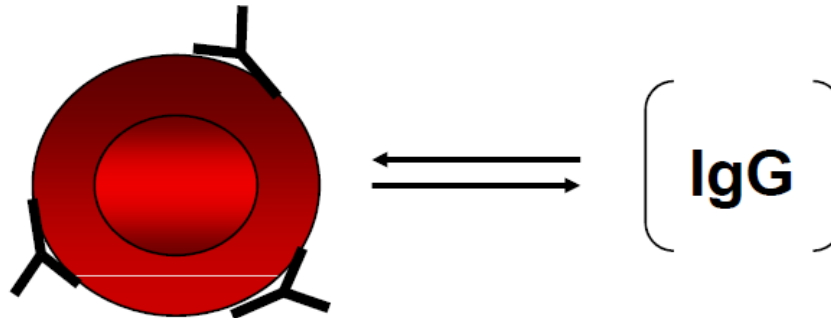


Esferocitos y policromasia



Técnicas inmunohematología

TCD falsamente positivo: adsorción inespecífica de IgG



Alteración membrana

- Medicamentos
 - Ribavirina
 - Cis-DTT
 - Cefalosporinas
- Talasemia, drepanocitosis,
- Otros

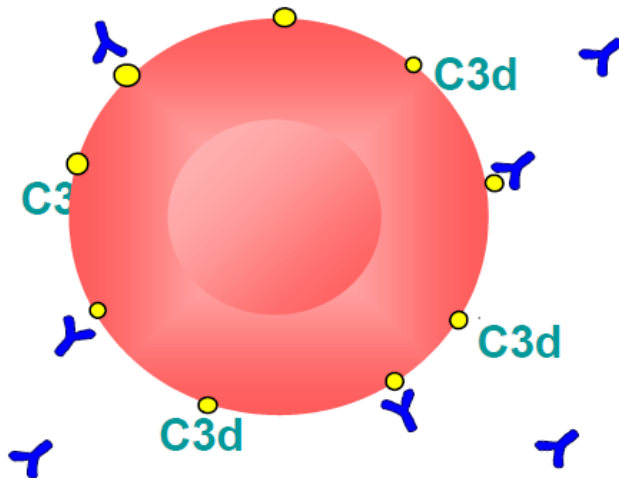
Hipergammaglobulinemia

- Cirrosis hepática
- Enf. infecciosas crónicas
- Enf. inflamatorias crónicas



Técnicas inmunohematología

Una **prueba directa de antiglobulina positiva** se debe a la unión de inmunoglobulinas y/o complemento a la membrana de los hematíes



No siempre se asocia a hemólisis!!

No siempre tiene significación clínica !!

1-15% pacientes

0.01-0.1% donantes

Algoritmo diagnóstico

Anemia con datos de hemólisis:
↑ B, LDH, reticulocitos,
↓ haptoglobina

Test de Coombs

Negativo

Positivo

Anemias hemolíticas
de origen no inmunológico

Anemias hemolíticas
de origen inmunológico

Aloanticuerpos

Autoanticuerpos

Inmunomedicamentosa

EHRN

Reacción
postransfusional

Calientes
- Infección
- Autoinmune
- SLPc

Fríos
- Infección
- SLPc

A frigore
(anticuerpo bifásico
de Donath-Landsteiner)
Infección



Anemias hemolíticas autoinmunes



A. Hemolíticas inmunes

Autoinmunes

Anemia Hemolítica Autoinmune (AHAI)

Por "anticuerpos calientes" (IgG).

- Idiopática (mayoría)
- Secundaria
 - Síndrome linfoproliferativos (LLC, ...)
 - Conectivopatías (LES,...)
 - Fármacos

Por crioaglutininas (IgM).

- Idiopática (*crónica*)
- Secundaria
 - Síndrome linfoproliferativos (*crónica*)
 - Infecciones (*aguda y transitoria*)
 - *Mycoplasma pneumoniae*
 - Virus de Epstein-Barr, etc.

Hemoglobinuria paroxística "a frigore" (IgG)

- Asociada a la lues (crónica; muy rara)
- Postviral (aguda; en niños)



A. Hemolíticas inmunes

Autoinmunes

Anemia Hemolítica Autoinmune (AHAI)

Por "anticuerpos calientes" (IgG).

- Idiopática (mayoría)
 - Secundaria
 - Síndrome de Evans (LLC, ...)
 - (LES, ...)
 - Mielodisplasias
- FRECUENTE**

Por crioaglutininas (IgM).

- Idiopática (*crónica*)
 - Secundaria
 - Síndrome de Evans (*crónica*)
 - Infecciones (*transitoria*)
 - *Coccidia pneumoniae*
 - Virus de Epstein-Barr, etc.
- RARA**

Hemoglobinuria paroxística "a frigore" (IgG)

- Asociada a Mielodisplasias (*muy rara*)
 - Postviral (Epidemiología)
- MUY RARA**



A. Hemolíticas inmunes

Autoinmunes

Tabla 2. Posibles mecanismos de autoinmunidad en la AHAI

Reactividad cruzada o mimetismo molecular

- Los polipéptidos del grupo Rh constituyen la mayoría de los antígenos en la AHAI-C
- En el modelo murino NZB existe una alta homología entre el autoepítipo de la banda 3 y secuencias bacterianas
- En modelos murinos NZB *knock-out* con ausencia de la banda 3 también se desarrolla una AHAI
- El CD47 sirve como marcador de autoidentidad de los hematíes en modelos murinos
- La interacción de CD47 y de la SIRP- α no juega un papel importante en la hemolisis en humanos

Alteraciones en el sistema del complemento

- Disminución de la expresión del CD55 (DAF), CD59 (MIRL), CD35 (CR1) y CD (MCP) en pacientes con enfermedades autoinmunes

Pérdida en la efectividad de presentación de autoantígenos

- Alteración en el procesamiento enzimático endosomal de los epítipos de las estructuras moleculares de los autoantígenos
- Unión débil al complejo mayor de histocompatibilidad en su membrana
- Presencia de linfocitos T autorreactivos quiescentes
- Presentación de epítipos crípticos en el procesamiento de autoantígenos

Anormalidad funcional de linfocitos B y T

- Activación policlonal de los linfocitos B como consecuencia a la exposición de superantígenos o mitógenos
- Mutaciones somáticas en la secuencia de la región variable de los autoanticuerpos contra la banda 3 en el modelo murino NZB
- El tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-CD4 determina un retraso en la generación de autoanticuerpos en modelos murinos
- La depleción de las células T en ratones impide la inducción de la AHAI en respuesta a la inmunización por hematíes de rata
- Altos niveles del receptor de la interleucina 2 (CD25 +) en linfocitos Treg de pacientes con AHAI y otras enfermedades autoinmunes frente a controles sanos
- Modelos murinos *knock-out* CD25 desarrollan enfermedades autoinmunes
- La transferencia de linfocitos Treg CD4 y CD25 purificados de ratones inmunizados previene el desarrollo de la AHAI

Pérdida de la regulación en la producción de citocinas

- La estimulación *in vitro* de las células mononucleadas con autoantígenos Rh determina la proliferación de linfocitos Th1 que producen INF- γ e IL-2
- Niveles altos de IL-4 y 10 y bajos de INF- γ en pacientes con AHAI en comparación con controles sanos

A. Hemolíticas inmunes

Autoinmunes

	Autoanticuerpos calientes	Autoanticuerpos fríos (crioaglutininas)	Hemolisinas bifásicas (anticuerpos de Donath Landsteiner)
Inmunoglobulina	IgG; a veces IgM e IgA	IgM	IgG
Especificidad antigénica	Anti-Rh	Anti-I-i	Anti-P
Fijación de complemento	Raro	Sí	Sí
Activación completa de cascada de complemento	Raro	Sí	Sí
Temperatura óptima de reacción	37 °C	<20 °C (4 °C)	0-20 °C (fijación en frío y hemólisis a 37 °C)
Frecuencia	+++	++	+
Hemólisis	Esplénica	Hepática o intravascular	Intravascular
Etiología	<p>Idiopática</p> <p>Secundaria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SLP: LLC, LNH. • Enfermedades autoinmunes: LES, AR, colitis ulcerosa • Tumores: timoma, quiste desmoide de ovario • Fármacos 	<p>Aguda (infecciosa)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Mycoplasma pneumoniae</i> • Mononucleosis infecciosa • Otros <p>Crónica</p> <ul style="list-style-type: none"> • Idiopática • SLP: linfomas, Macroglobulinemia de Waldenström • Neoplasias 	Sífilis terciaria vífica (rubeola, sarampión)
Diagnóstico	<p>Esferocitos</p> <p>TCD: anti-IgG (+) o anti-IgG + C (+) o sólo para anti-C (+).</p> <p>TCl: (+) en 2/3 (autoanticuerpo en suero; panaglutinina IgG)</p> <p>Autoaglutinación: rara</p> <p>Autohemólisis: rara</p>	<p>Esferocitos</p> <p>TCD: anti-C (+)</p> <p>Autoaglutinación: +++</p> <p>Autohemólisis: ++</p> <p>Crioaglutininas positivas</p>	<p>Esferocitos</p> <p>TCD: Anti-C (+)</p> <p>Autoaglutinación: +++</p> <p>Autohemólisis: ++</p> <p>Crioaglutininas bifásicas positivas</p>

Anemias hemolíticas

Autoinmunes

Ac. calientes



A. Hemolíticas inmunes

AHAI Ac. calientes

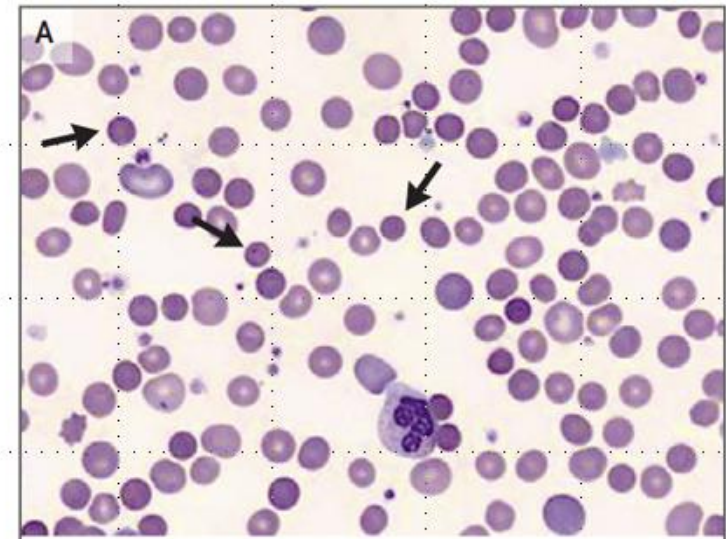
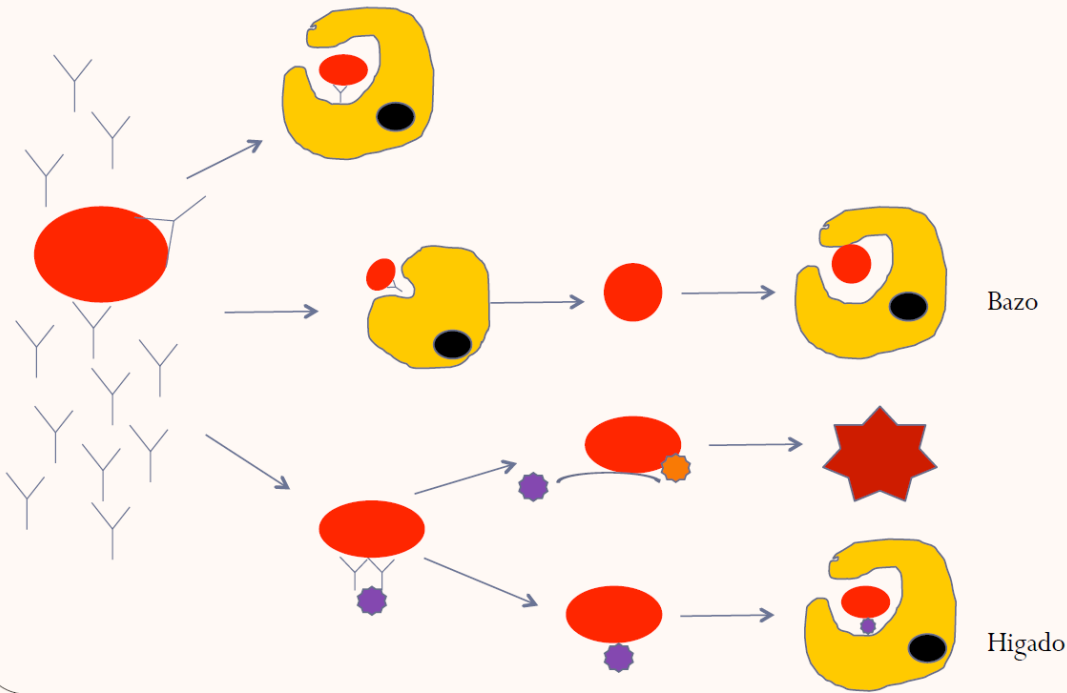
- IgG1 subclase más frecuencia implicada
- IgG3 complemento: intravascular
- IgG4 menor grado de hemólisis
- Especificidad Rh: difícil sangre compatible



A. Hemolíticas inmunes

AHAI Ac. calientes

Anemia Hemolítica Autoinmune por anticuerpos calientes: AHAIc





A. Hemolíticas inmunes

AHAI Ac. calientes

- Incidencia anual estimada de 1-3 casos/100.000
- Edad media 52 años
- Idiopáticas
- RC con primera línea de tratamiento
- Casos secundarios: AHAI preceder al proceso



A. Hemolíticas inmunes

AHAI Ac. calientes

- Aumento del riesgo absoluto de eventos trombóticos (TEP/TVP).



RESEARCH ARTICLE

Venous thromboembolic events during warm autoimmune hemolytic anemia

Sylvain Audia¹*, Benoit Bach¹, Maxime Samson¹, Daniela Lakomy², Jean-Baptiste Bour³, Bénédicte Burlet⁴, Julien Guy⁴, Laurence Duvillard⁵, Marine Branger⁶, Vanessa Leguy-Seguin¹, Sabine Berthier¹, Marc Michel⁷, Bernard Bonnotte¹

1 Department of Internal Medicine and Clinical Immunology, Constitutive Referral Center for Autoimmune Cytopenias, University Hospital, Dijon, France, **2** Immunology laboratory, University Hospital, Dijon, France, **3** Department of Virology, University Hospital, Dijon, France, **4** Hematobiology, University Hospital, Dijon, France, **5** Biochemistry laboratory, University Hospital, Dijon, France, **6** French National Blood Service, Dijon, France, **7** Department of Internal Medicine, Referral Center for Autoimmune Cytopenias, Henri Mondor University Hospital, Creteil, France

* These authors contributed equally to this work.





A. Hemolíticas inmunes

AHAI Ac. calientes

- AHAI con Coombs directo negativo
- Causas:
 - Nivel de inmunoglobulinas y/o complemento adherido a los hematíes, por debajo del umbral del método utilizado
 - Inmunoglobulinas de clase IgA o IgM no detectables habitualmente por los reactivos de rutina
 - Autoanticuerpos IgG de baja afinidad, que se eliminan durante la fase de lavado

Anemias hemolíticas

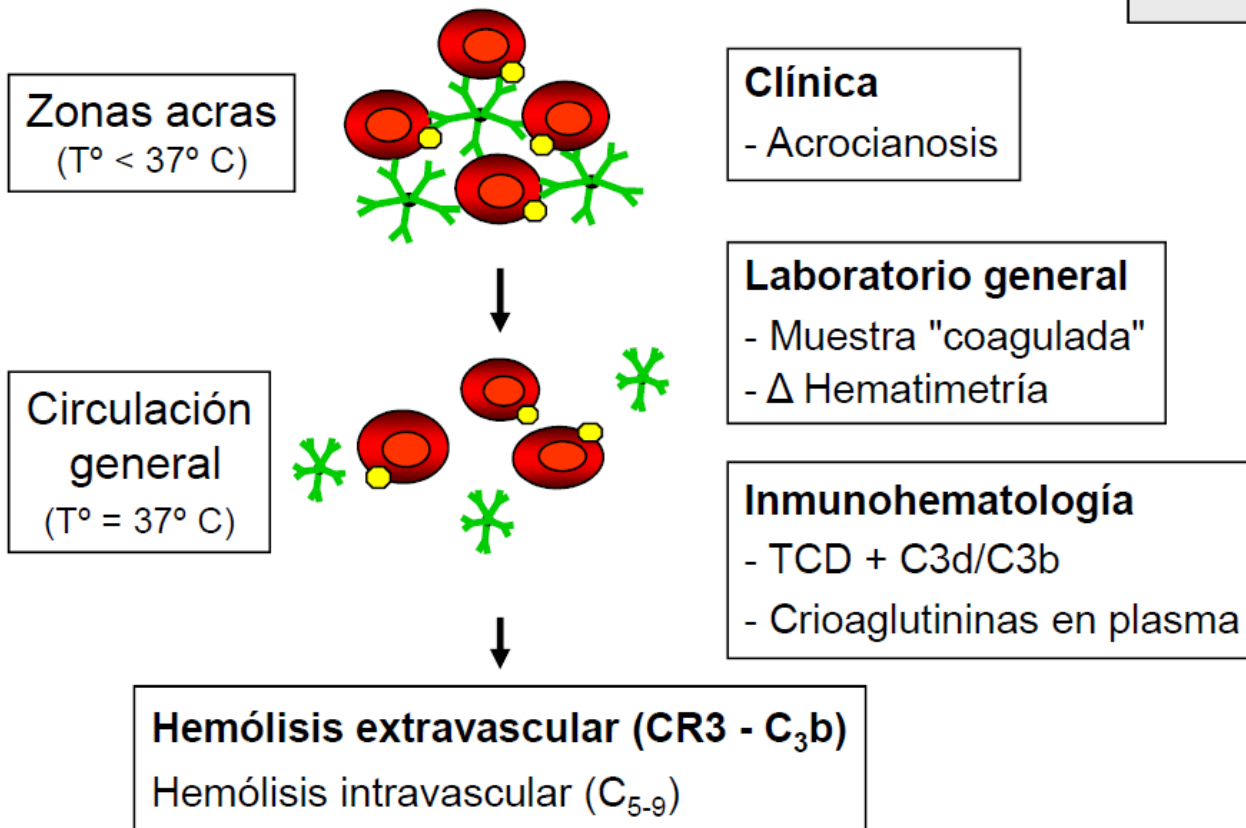
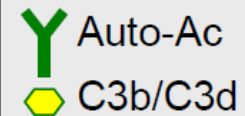
Autoinmunes

Ac. fríos

A. Hemolíticas inmunes

AHAI Ac. fríos

AHAI por crioaglutininas



A. Hemolíticas inmunes

AHAI Ac. fríos

Anemia Hemolítica Autoinmune por anticuerpos fríos

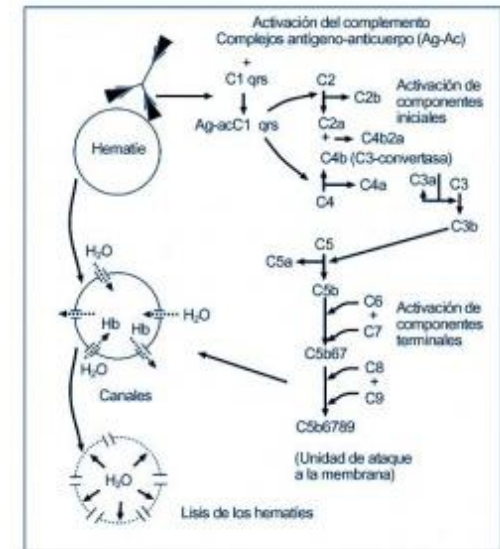
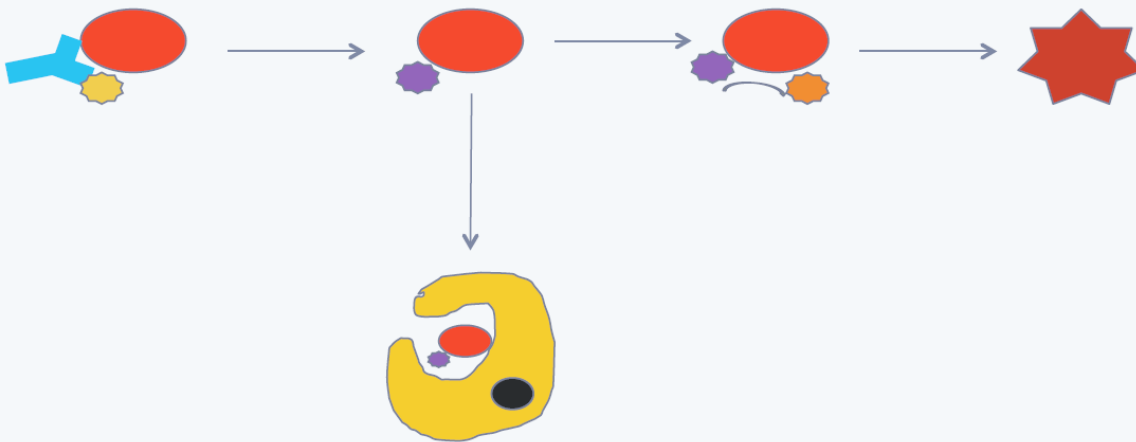


Fig. 220.7. Hemólisis intravascular. Los anticuerpos (IgG₁, IgG₃ o IgM) que recubren los hematies activan el complemento. El complejo final resultante de la activación en cascada del complemento se inserta en la pared del hematie, creando canales a través de los cuales sale la hemoglobina y penetra el agua en el interior de la célula, lo que provoca la «lisis» de los hematies.



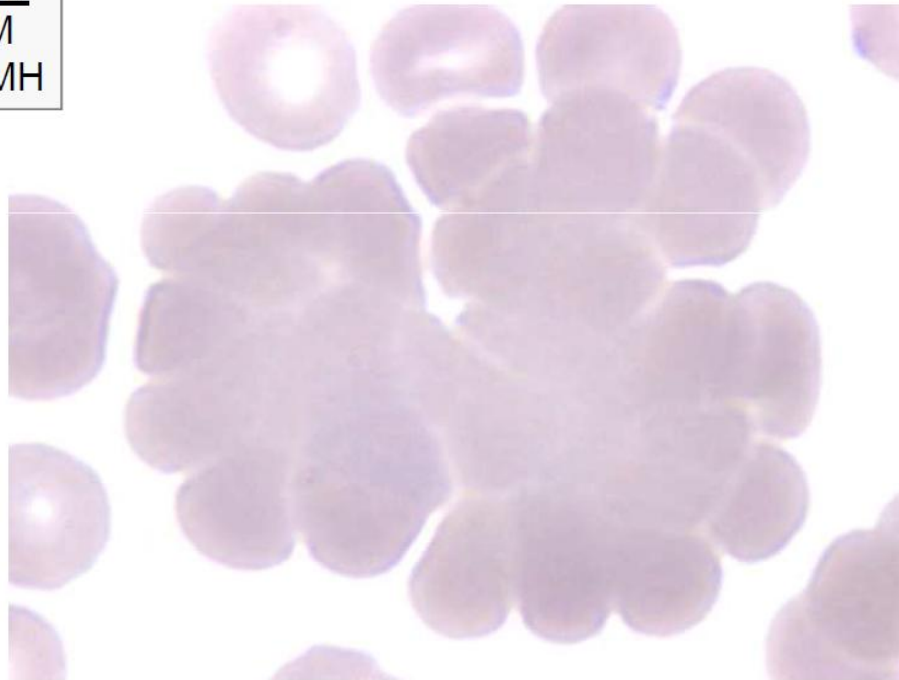
A. Hemolíticas inmunes

AHAI Ac. fríos

AHAI por crioaglutininas: extensión de sangre

Artefactos

- ↑↑↑ VCM
- ↑↑↑ CCMH





A. Hemolíticas inmunes

AHAI Ac. fríos

- 15-30% AHAI
- Forma crónica: AH + acrocianosis (reversible)
- Forma aguda: infecciones, curso autolimitado, hemoglobinuria

IMAGES IN CLINICAL MEDICINE

Chana A. Sacks, M.D., *Editor*

Livedo Reticularis in Cold Agglutinin
Disease



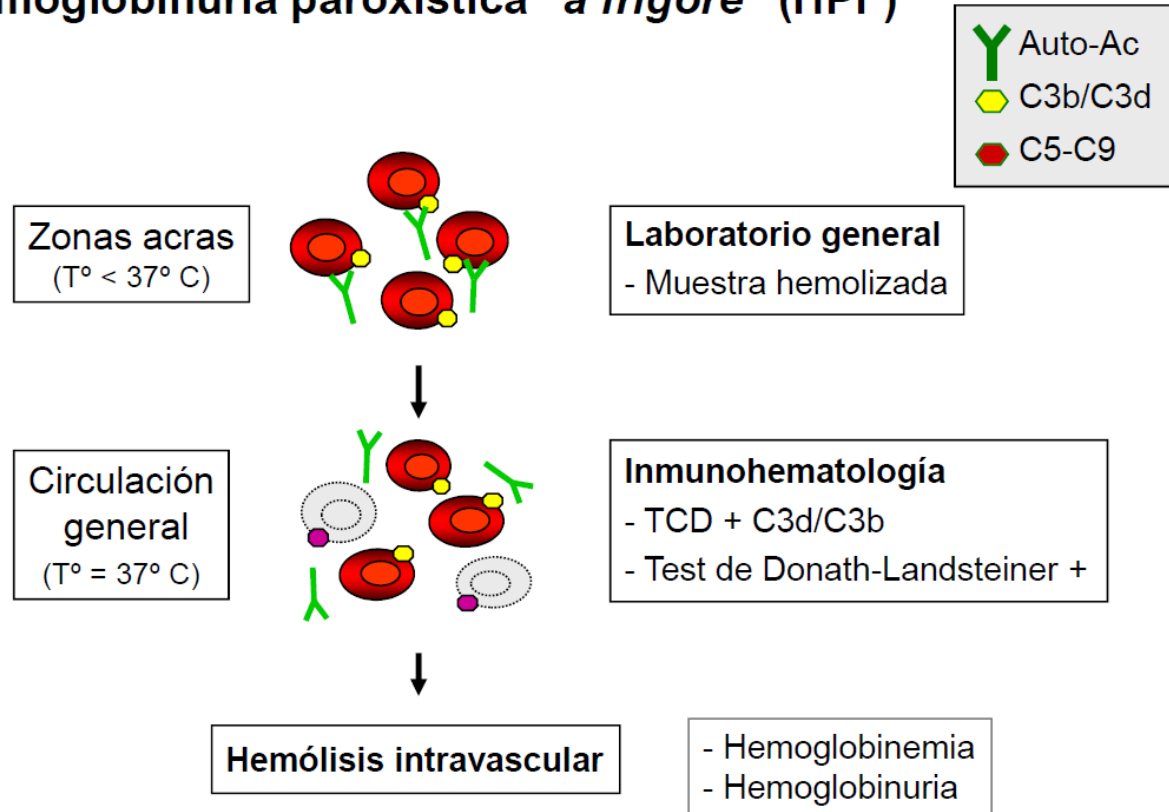
Anemias hemolíticas
Autoinmunes
hemolisinas bifásicas



A. Hemolíticas inmunes

Hemoglobinuria paroxística *a frigore*

Hemoglobinuria paroxística "a frigore" (HPF)





A. Hemolíticas inmunes

Hemoglobinuria paroxística *a frigore*

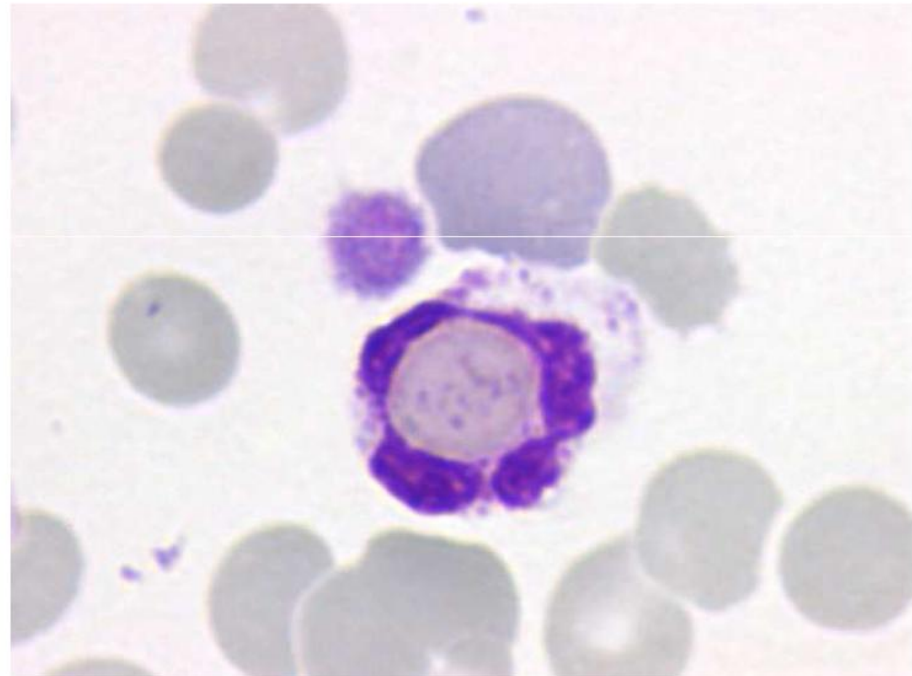
- Entidad rara
- Formas crónicas asociadas a sífilis terciaria
- Forma aguda: niños con infecciones víricas
- Episodio infeccioso respiratorio previo, el niño desarrolla una anemia intensa por hemólisis intravascular con hemoglobinuria algunas horas después de la exposición al frío



A. Hemolíticas inmunes

Hemoglobinuria paroxística *a frigore*

- SP: eritrofagocitosis mediada por neutrófilos
- Curso autolimitado: soporte transfusional/corticoides



Algoritmo diagnóstico

Anemia con datos de hemólisis:
↑ B, LDH, reticulocitos,
↓ haptoglobina

Test de Coombs

Negativo

Positivo

Anemias hemolíticas
de origen no inmunológico

Anemias hemolíticas
de origen inmunológico

Aloanticuerpos

Autoanticuerpos

Inmunomedicamentosa

EHRN

Reacción
posttransfusional

Calientes
- Infección
- Autoinmune
- SLPc

Fríos
- Infección
- SLPc

A frigore
(anticuerpo bifásico
de Donath-Landsteiner)
Infección

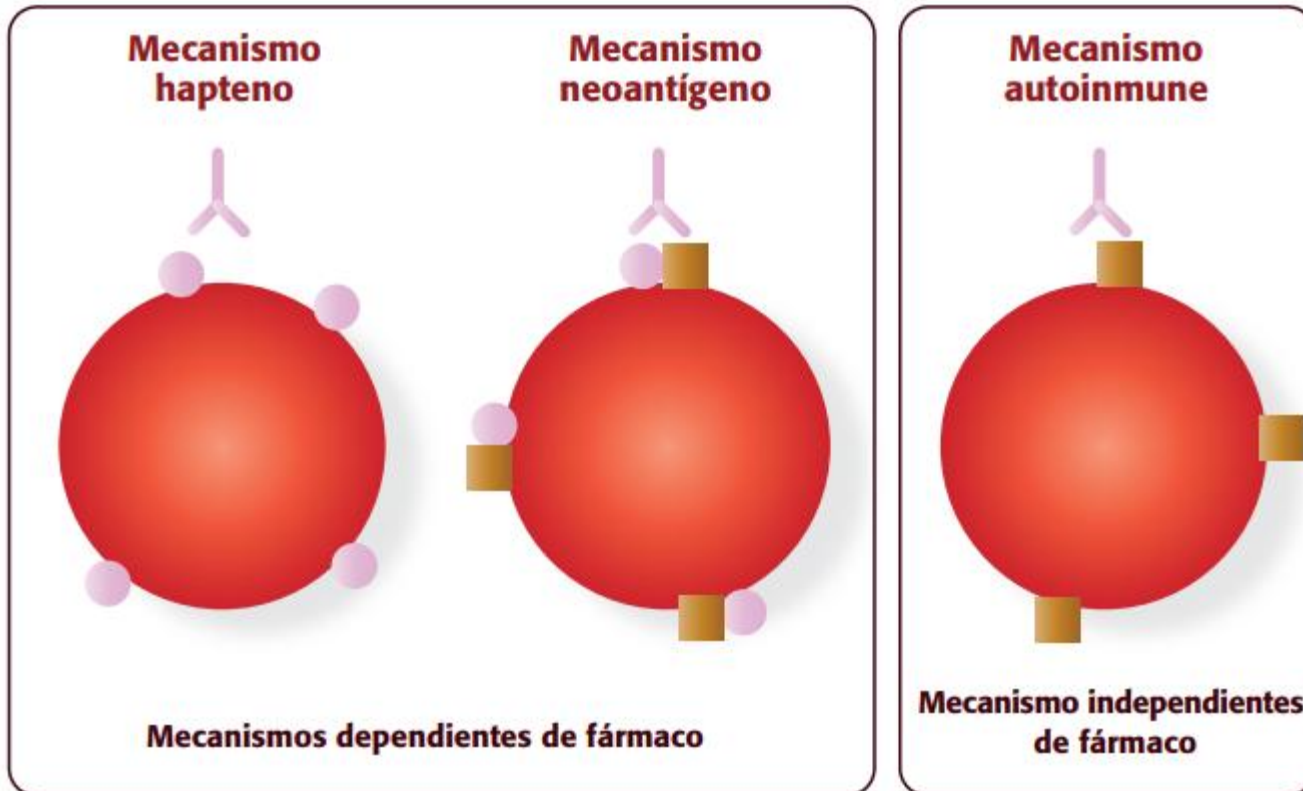


Anemias hemolíticas inmune por fármacos



A. Hemolíticas inmunes

Inmunomedicamentosas



■ Antígeno eritrocitario ● Fármaco



A. Hemolíticas inmunes

Inmunomedicamentosas

- Suponen el 13 – 18% de las AHAI
- Según el mecanismo de acción se distinguen:

Mecanismo	Hapteno (adsorción)	Inmunocomplejos (espectador inocente) ¹	Autoinmune (modificación de Ag)
Fármacos	Penicilina ² , cefalosporinas ³ , eritromicina, tolbutamida	Cefalosporinas ³ , estreptomicina, estibofeno, fenacetina, isoniacida, PAS, quinina, quinidina, rifampicina, sulfamidas, tetraciclina, tiazidas, triamtirene	Alfa-metil-dopa ⁴ , L-dopa, alfa-interferón, ácido mefenámico, fludarabina, indometacina
PAD	IgG/C3d	C3d	IgG
Anticuerpo	Reacciona con el fármaco. Eluido sólo activo contra la combinación de fármaco y hematíes	Reacciona con la combinación de fármaco y hematíes. Eluido inactivo	Actúa como un autoanticuerpo. Eluido activo contra los hematíes
Manifestaciones clínicas	Hemólisis extravascular de intensidad variable	Hemólisis, intravascular brusca. Fallo renal (1/3) y CID	Hemólisis extravascular leve-moderada
Tratamiento	Retirar el fármaco. Otras medidas raras vez requeridas	Retirar el fármaco. Manejo del fallo renal y de la CID	Retirar el fármaco y el propio de una AHAI

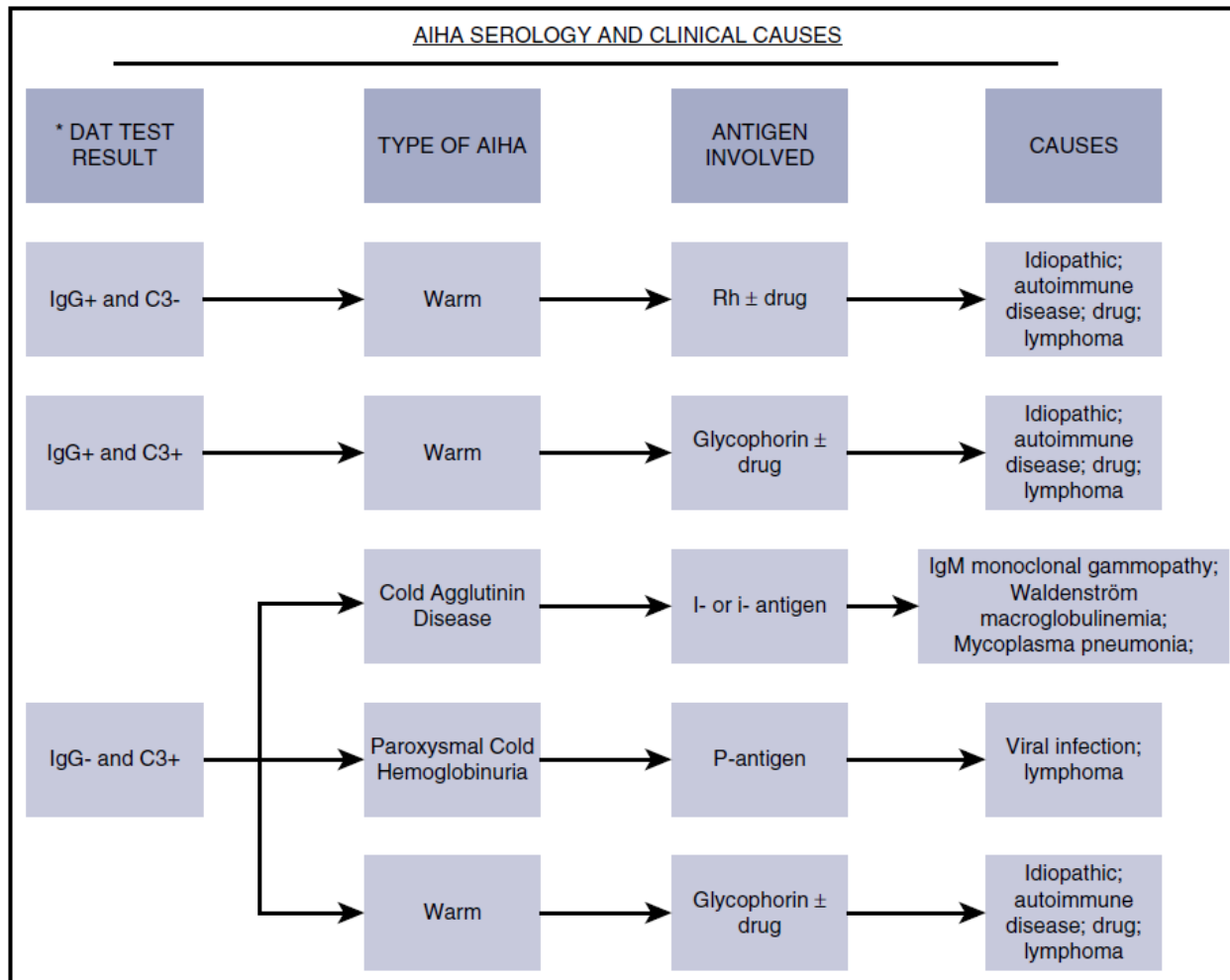


A. Hemolíticas inmunes

Tabla 3. Significado diagnóstico de los patrones de la prueba directa de la antiglobulina (PDA)

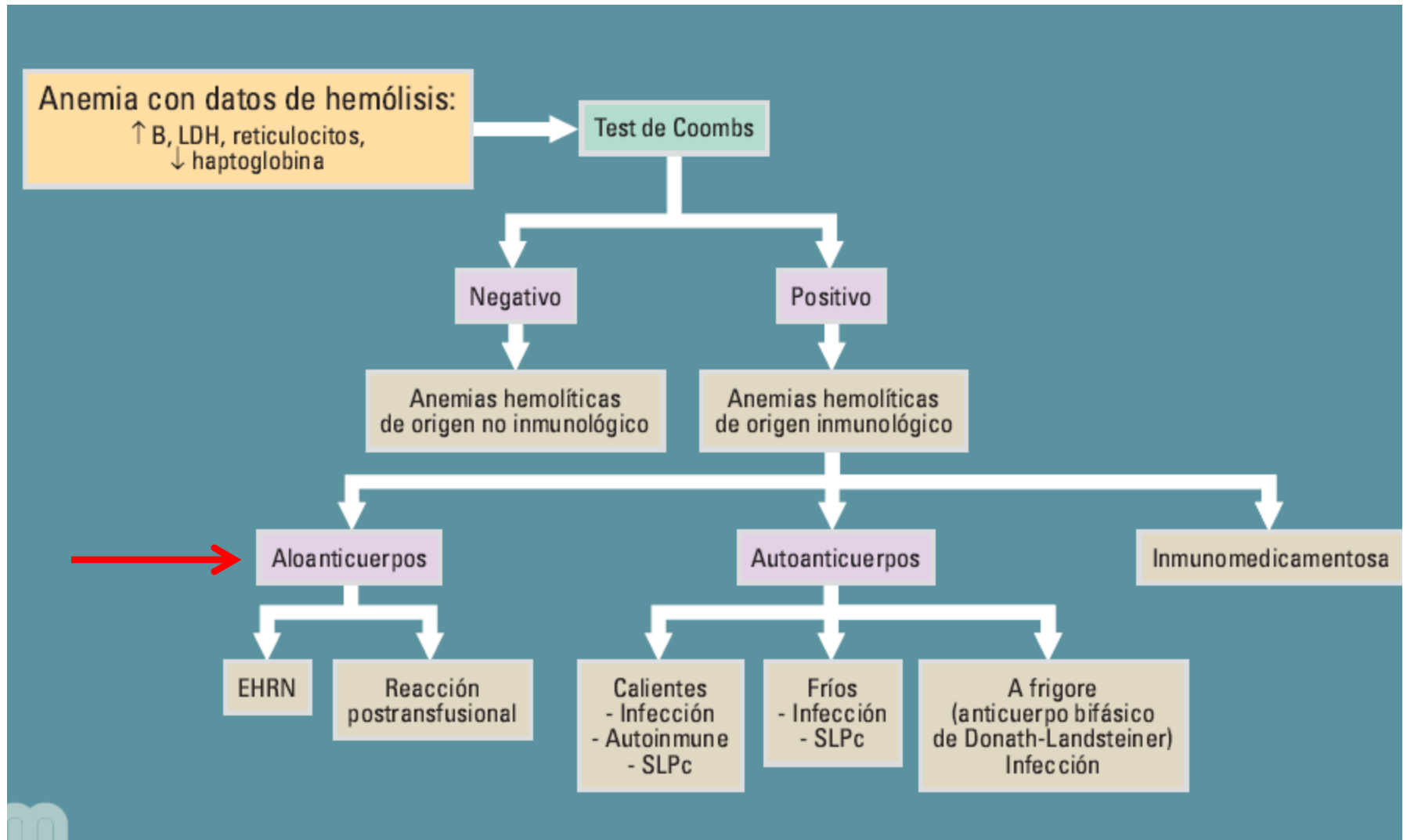
Resultado de PDA	Diagnóstico diferencial
Sólo IgG	1) AHAI por anticuerpos calientes
	2) secundaria a fármacos (por hapteno o autoanticuerpos)
Sólo complemento	1) AHAI por anticuerpos calientes con baja afinidad
	2) AHAI por anticuerpos fríos
	3) Hemoglobinuria paroxística <i>a frigore</i>
	4) secundaria a fármacos (por inmunocomplejos)
IgG y complemento	1) AHAI por anticuerpos calientes
	2) secundaria a fármacos (por autoanticuerpos)

A. Hemolíticas inmunes



A. Hemolíticas inmunes

Aloanticuerpos



**Anemias hemolíticas
inmunes
Aloanticuerpos**



A. Hemolíticas inmunes

Alloanticuerpos

Tabla I. Efectos adversos AGUDOS de la transfusión

De origen inmunológico	De origen no inmunológico
Reacción hemolítica aguda	Contaminación bacteriana
Reacción febril no hemolítica	Sobrecarga circulatoria
Reacción alérgica/anafiláctica	Disnea asociada a la transfusión
Lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (LPART/TRALI)	Hemólisis no inmune
Aloinmunización con destrucción plaquetar inmediata	Reacciones hipotensivas

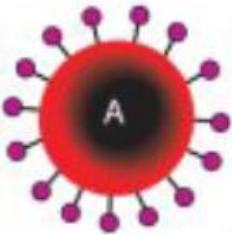
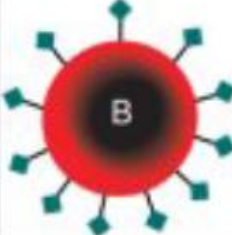
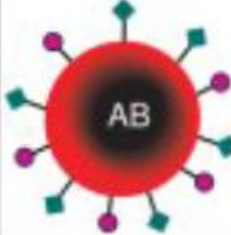
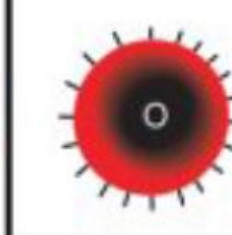






Tabla II. Efectos adversos RETARDADOS de la transfusión

De origen inmunológico	De origen no inmunológico
Reacción hemolítica retardada	Transmisión de agentes infecciosos
Reacción de injerto contra huésped postransfusional (EICH-T)	Hemosiderosis transfusional
Púrpura postransfusional	Transmisión de priones
Aloinmunización frente a antígenos eritrocitarios, leucocitarios, plaquetarios o proteínas plasmáticas	Formación de inhibidores

La comunicación de los efectos adversos de la transfusión es de obligado cumplimiento en la Comunidad Valenciana y está regulada por el Decreto 147/2002 de 10 de Septiembre (DOGV 4.336).

A. Hemolíticas inmunes

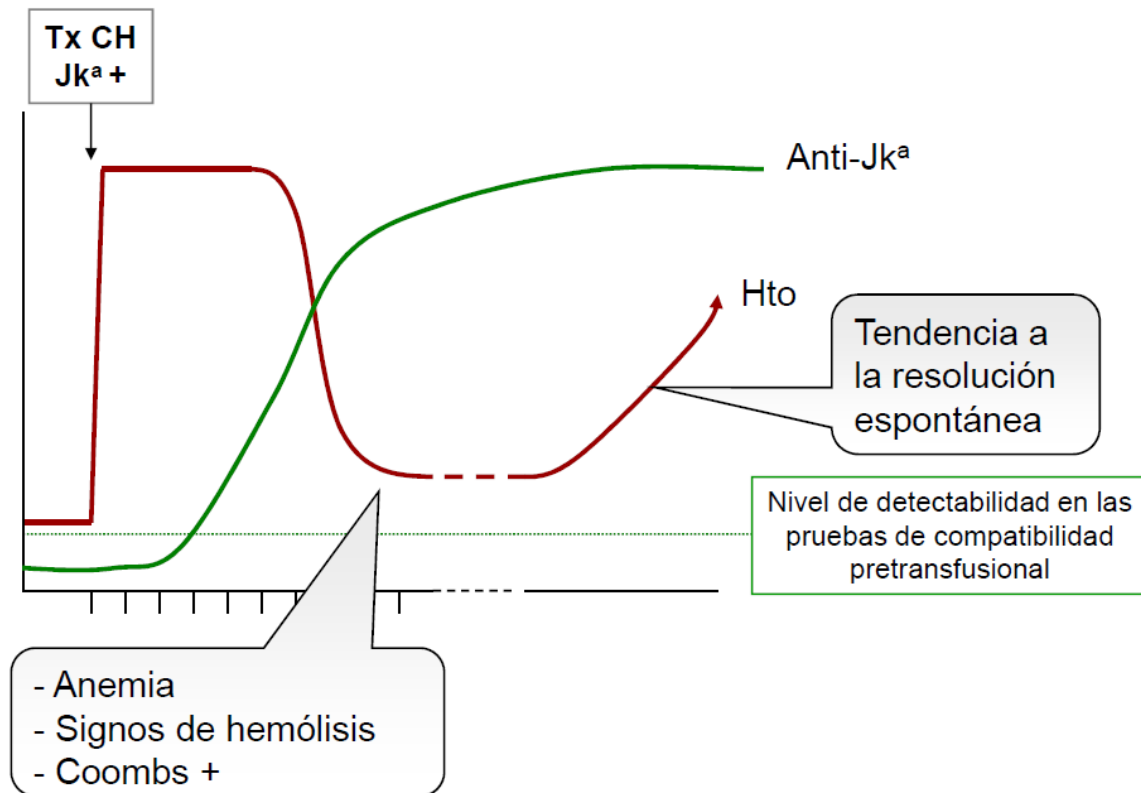
Reacción hemolítica aguda

	Grupo A	Grupo B	Grupo AB	Grupo O
Sangre roja célula	 <p>A</p>	 <p>B</p>	 <p>AB</p>	 <p>O</p>
Anticuerpos	 <p>Anti-B</p>	 <p>Anti-A</p>	Ningunos	 <p>Anti-A y Anti-B</p>
Antígenos	 <p>A antígeno</p>	 <p>B antígeno</p>	 <p>A y B antígeno</p>	No antígenos

A. Hemolíticas inmunes

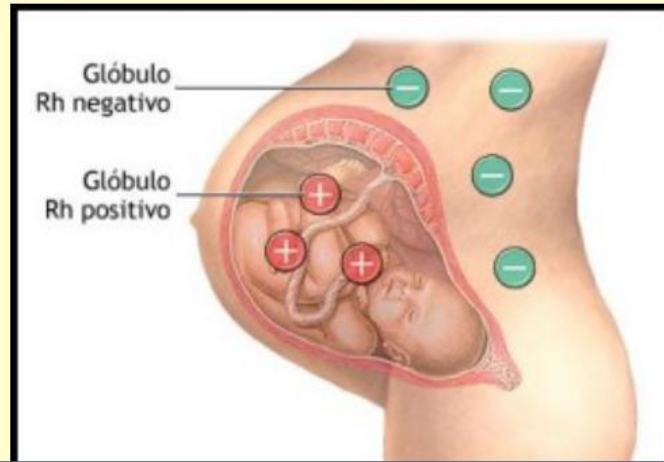
R. Hemolítica retardada

Reacción transfusional hemolítica retardada

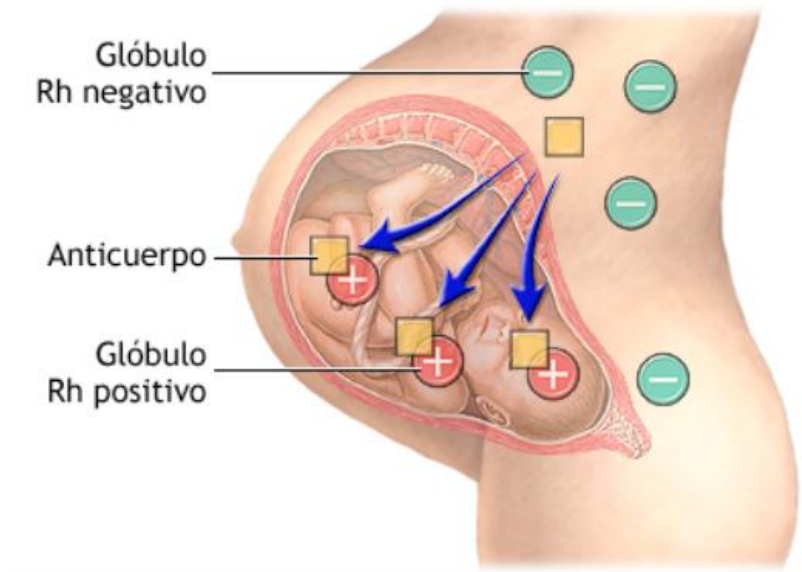
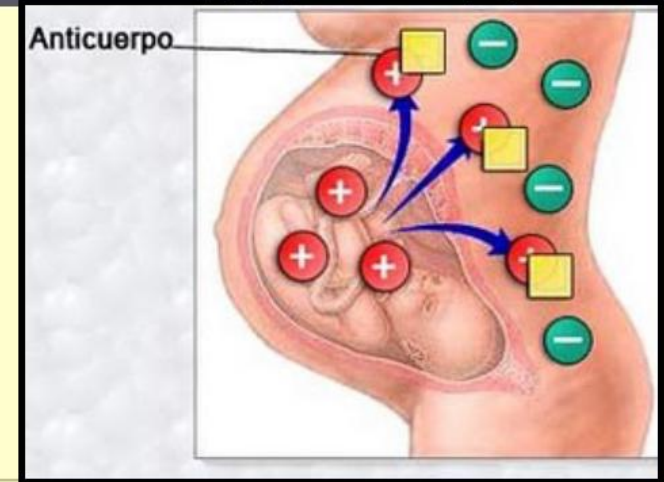


A. Hemolíticas inmunes

EHRN

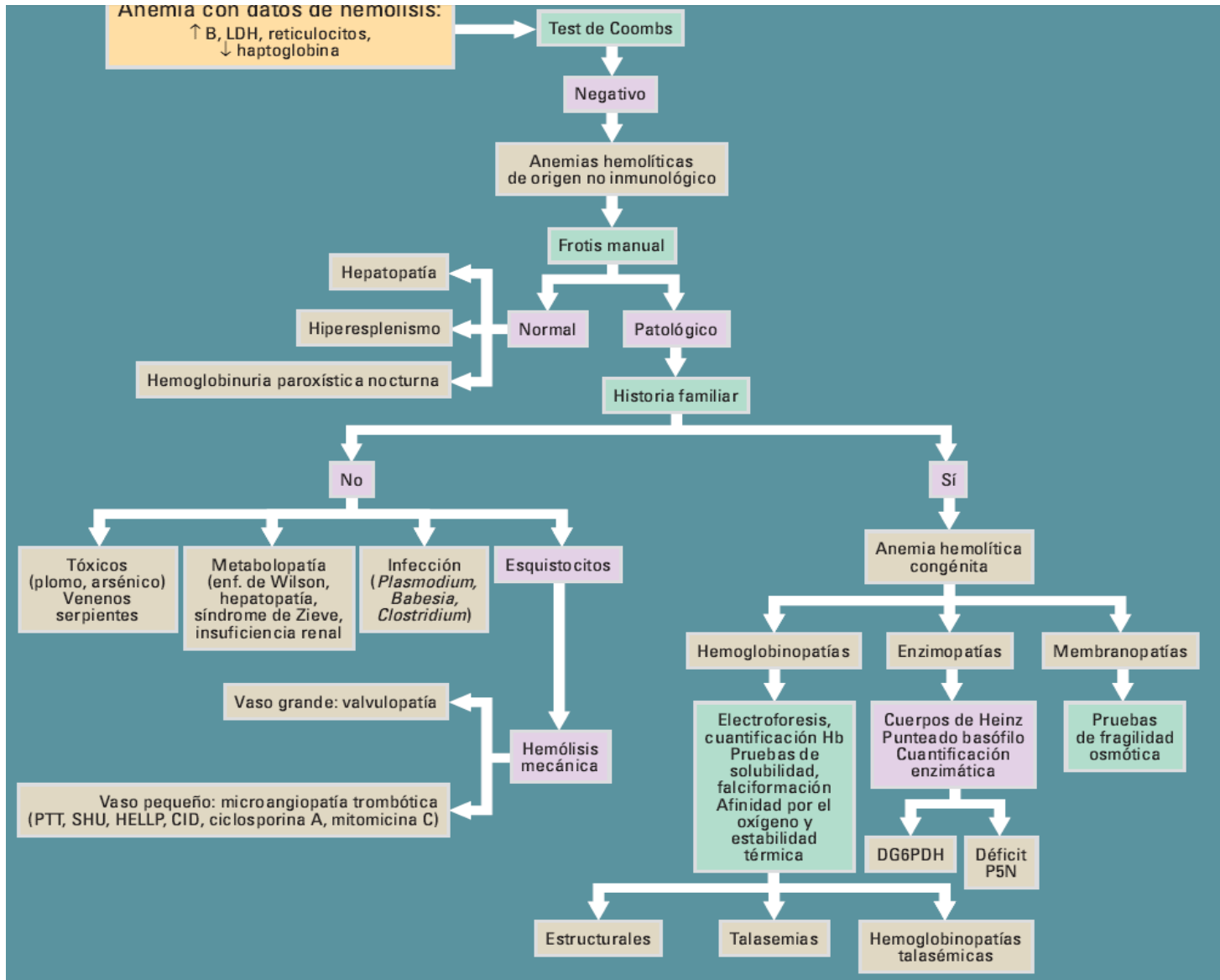


Madre Rh (-) y padre Rh (+): Feto Rh(+)

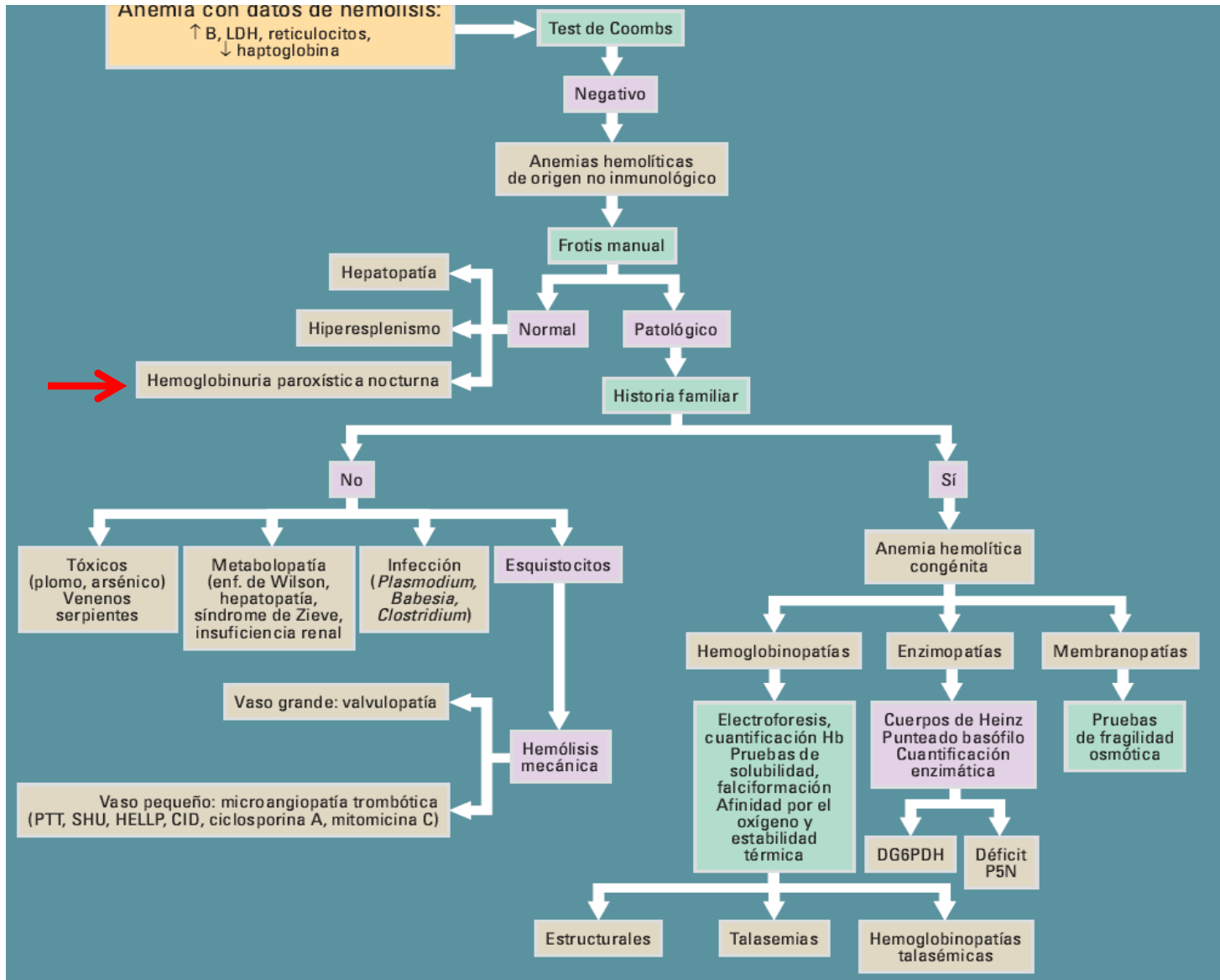


Anemias hemolíticas no inmunes

Algoritmo diagnóstico



Algoritmo diagnóstico



Hemoglobinuria Paroxística Nocturna



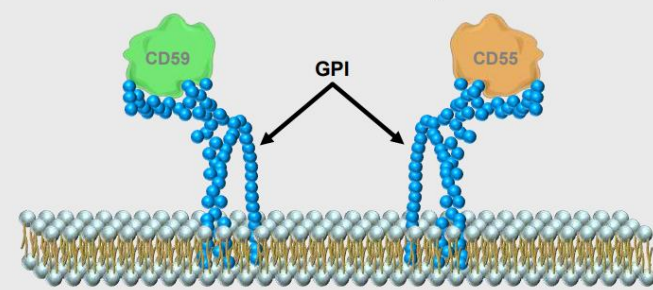
A. Hemolítica no inmune

Hemoglobinuria Paroxística Nocturna

- **No Hemoglobinuria:** $\frac{3}{4}$ pacientes no detectada
- **No Paroxística:** incluso sin síntomas hay hemólisis
- **No Nocturna:** constante a lo largo del día

Déficit de proteínas de membrana

- **CD59:** regula la formación del complejo terminal del complemento, inhibiendo la incorporación de C9 a C5b-8a
- **CD55:** regula la actividad de C3 y C5 convertasas controlando la primera parte de la cascada del complemento

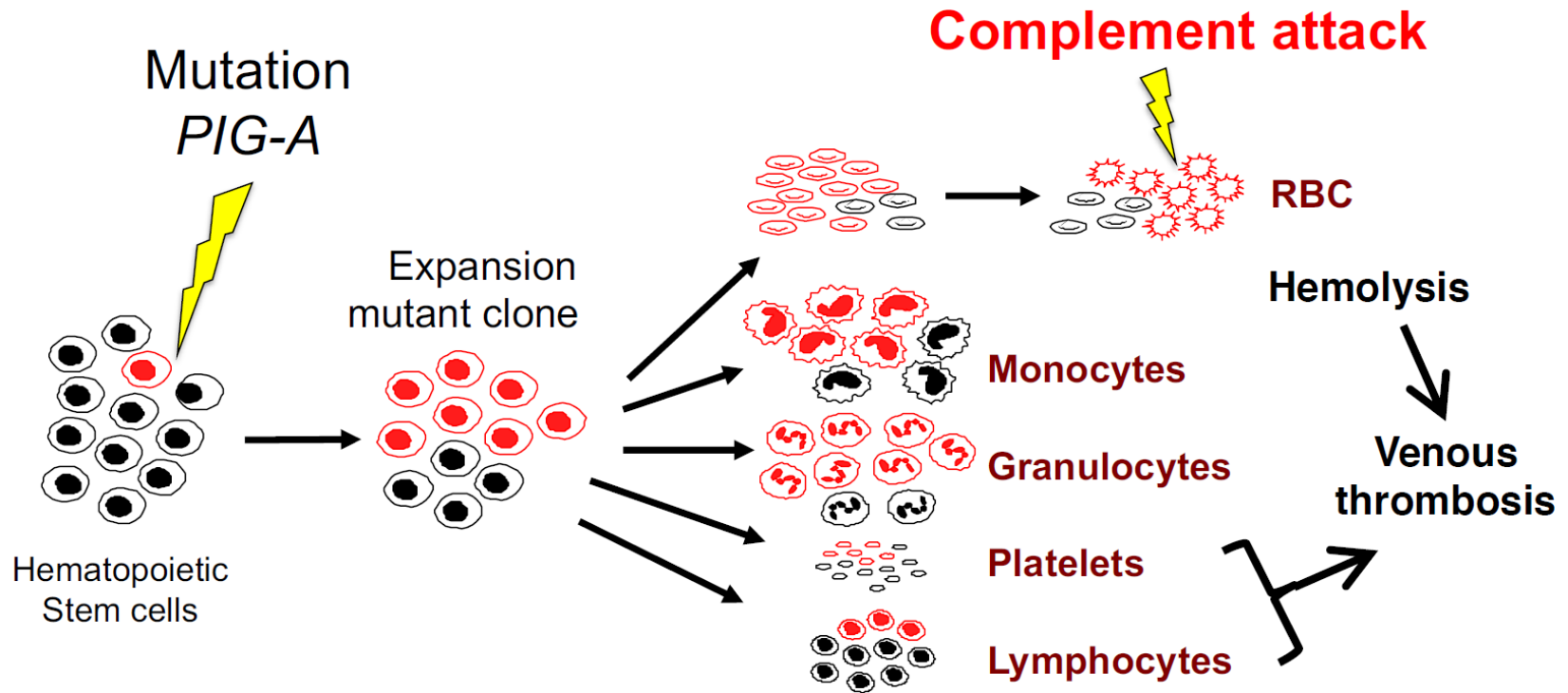


Adaptada de: 1. Johnson RJ et al. *J Clin Pathol: Mol Pathol*. 2002. 2. Brodsky R. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. En: Hematology - Basic Principles and Practices. 4th ed. R Hoffman; EJ Benz; S Shattil et al, eds. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingstone; 2005.



A. Hemolítica no inmune

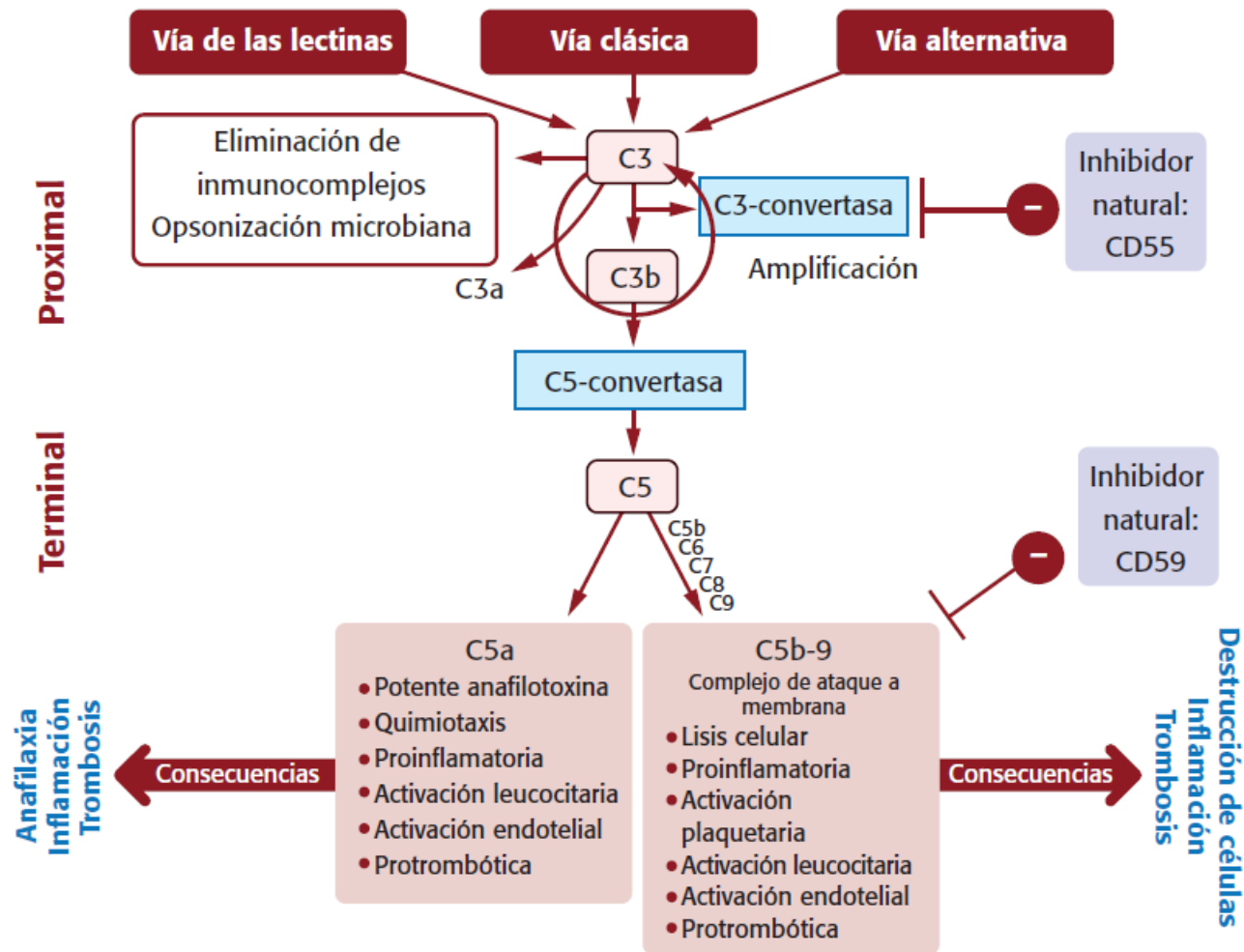
Hemoglobinuria Paroxística Nocturna





A. Hemolítica no inmune

Hemoglobinuria Paroxística Nocturna



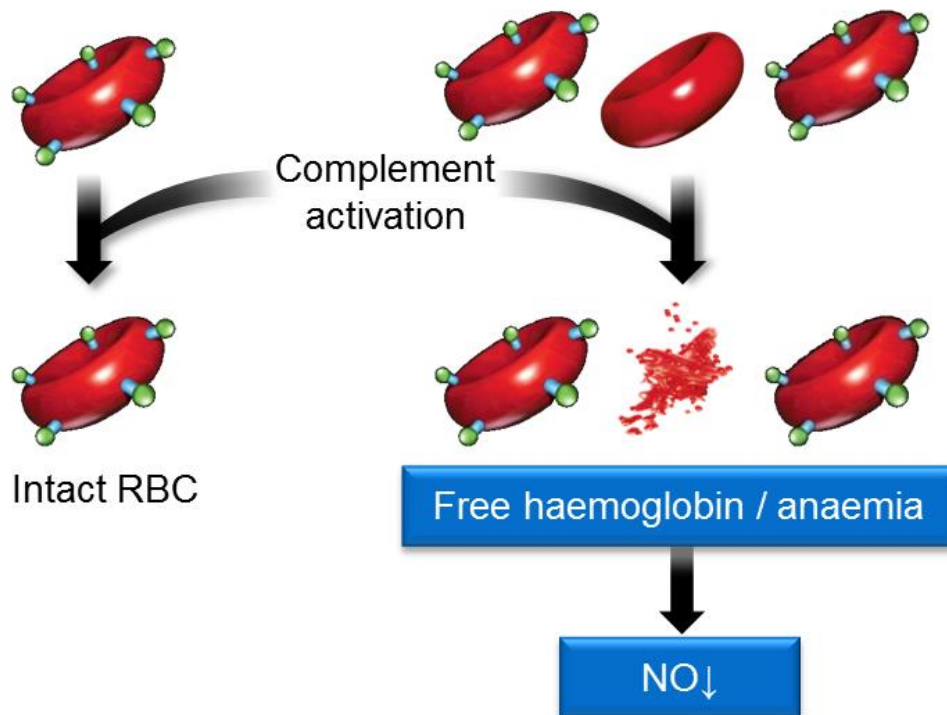


A. Hemolítica no inmune

Hemoglobinuria Paroxística Nocturna

Normal RBCs are protected from complement attack by a shield of terminal complement inhibitors

Without this protective complement inhibitor shield, PNH RBCs are destroyed



1. Parker C et al. Blood 2005;106:3699-709;
2. Brodsky RA. In: Hematology: Basic Principles and Practice, 4th ed. 2005;419-27;
3. Rother RP et al. JAMA 2005;293:1653-62;
4. Socié G et al. Lancet 1996;348:573-7;
5. Hill A et al. Br J Haematol 2007;137:181-92;
6. Lee JW et al. Haematologica 2010;95(Suppl 2):abs 505;
7. Lee JW et al. Haematologica 2010;95(Suppl 2):abs 506;
8. Hill A et al. Br J Haematol 2010;149:414-25;
9. Hillmen P et al. Am J Hematol 2010;85:553-9

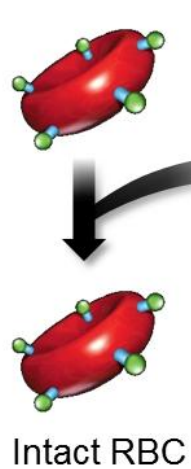


A. Hemolítica no inmune

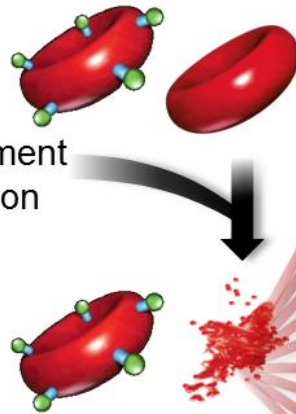
Hemoglobinuria Paroxística Nocturna

Normal RBCs are protected from complement attack by a shield of terminal complement inhibitors

Without this protective complement inhibitor shield, PNH RBCs are destroyed



Complement activation



Free haemoglobin / anaemia

NO↓

Thrombosis

Renal failure

Pulmonary hypertension

Abdominal pain

Dyspnoea

Dysphagia

Fatigue

Haemoglobinuria

Erectile dysfunction

Significant impact or survival

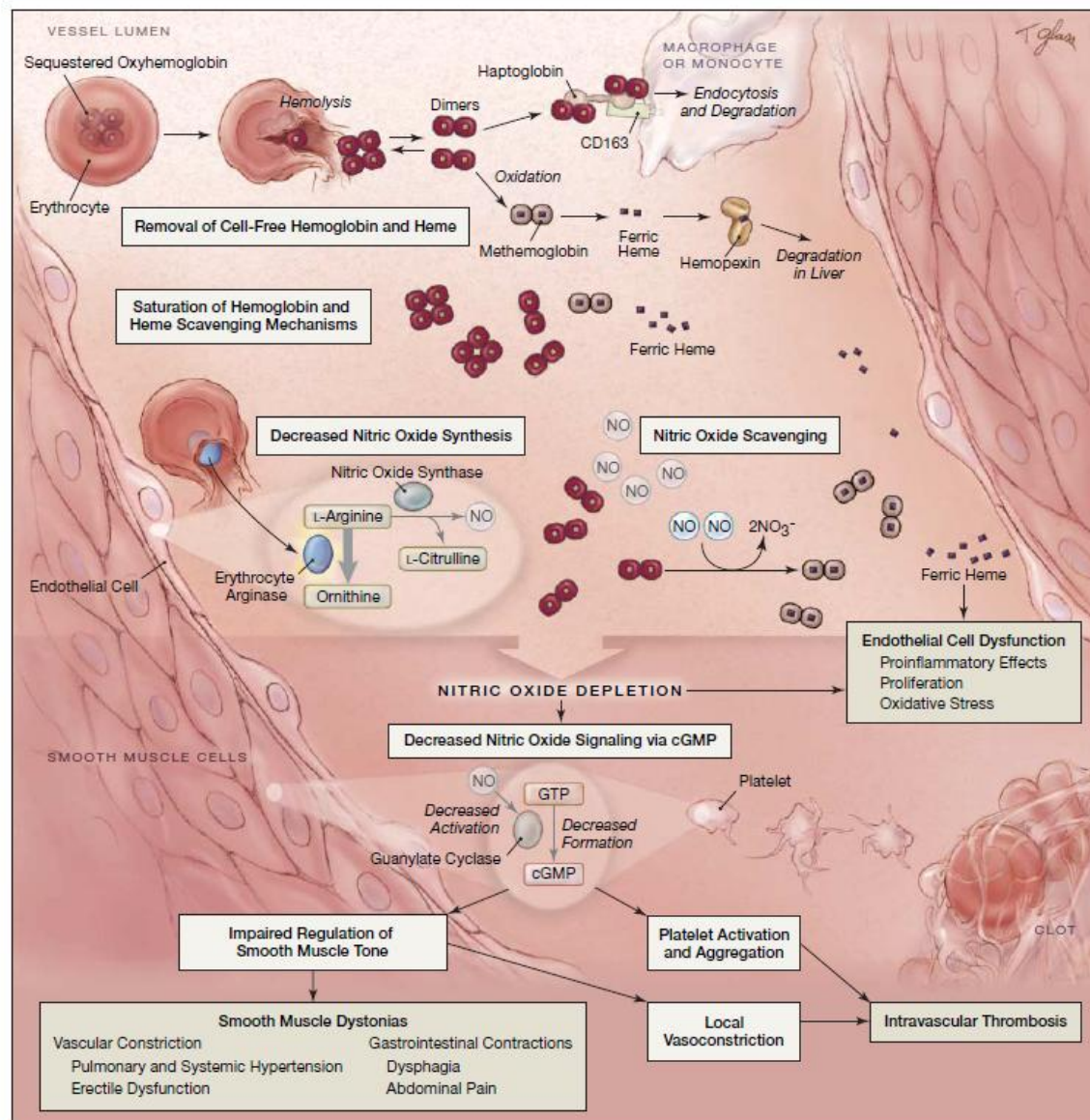
Significant impact or morbidity

1. Parker C et al. Blood 2005;106:3699-709;
2. Brodsky RA. In: Hematology: Basic Principles and Practice, 4th ed. 2005;419-27;
3. Rother RP et al. JAMA 2005;293:1653-62;
4. Socié G et al. Lancet 1996;348:573-7;
5. Hill A et al. Br J Haematol 2007;137:181-92;
6. Lee JW et al. Haematologica 2010;95(Suppl 2):abs 505;
7. Lee JW et al. Haematologica 2010;95(Suppl 2):abs 506;
8. Hill A et al. Br J Haematol 2010;149:414-25;
9. Hillmen P et al. Am J Hematol 2010;85:553-9



A. Hemolítica no inmune

Hemoglobinuria Paroxística Nocturna





A. Hemolítica no inmune

Hemoglobinuria Paroxística Nocturna

CALIDAD DE VIDA

Fatiga
Capacidad funcional reducida
Dolor abdominal
Disfagia
Disnea

ANEMIA

Astenia, disnea, angor
Transfusiones
Hemoglobinuria

DAÑO MULTIORGÁNICO

Insuficiencia renal
Hipertensión pulmonar
Disfunción cardíaca

DISTONÍA MUSCULATURA LISA

Dolor abdominal
Disfagia
Disfunción eréctil

TROMBOSIS

Venosa Arterial
TVP Ictus/AIT
CerebralCardiaca
Hepática/portal
Mesentérica





A. Hemolítica no inmune

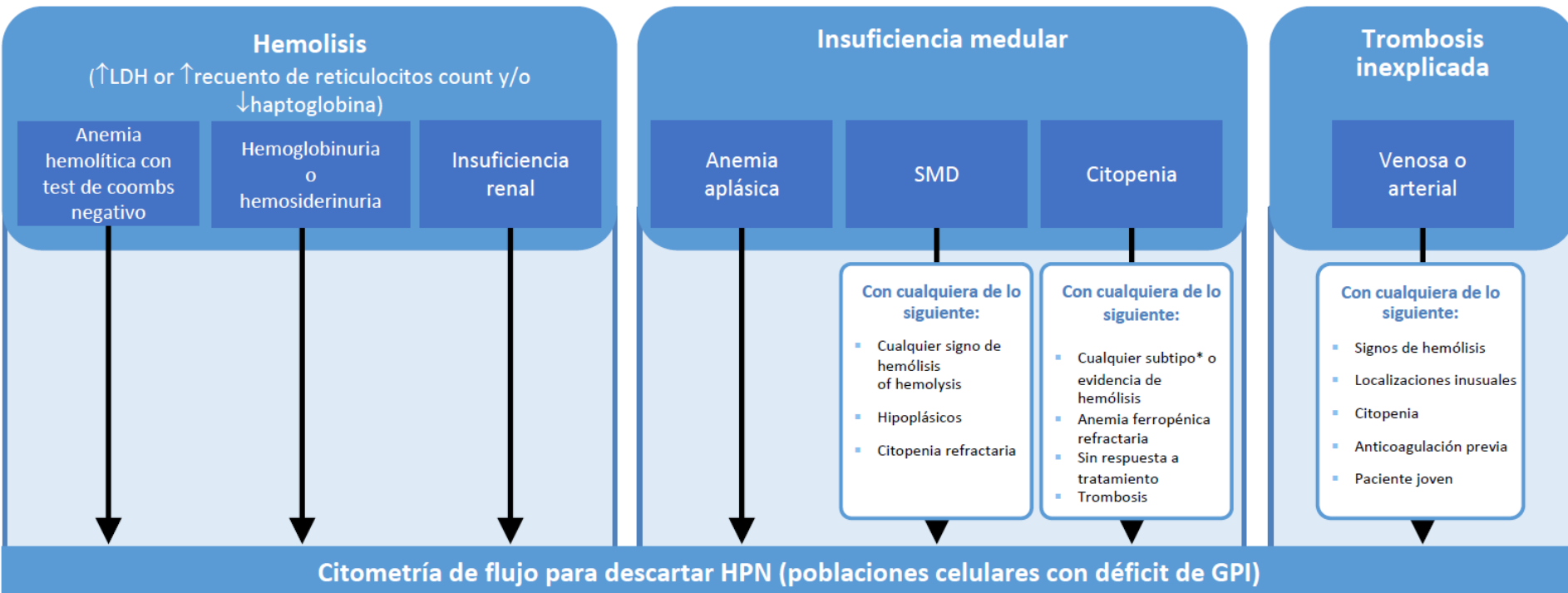
Hemoglobinuria Paroxística Nocturna

Categoría	Cuantía de la hemólisis intravascular	Médula ósea	Citometría de flujo	Beneficio del eculizumab
CLASICA	Importante hemoglobinuria macroscópica frecuente o persistente	Hiperplasia de serie roja y morfología normal o \pm normal	Marcada población de neutrófilos $>50\%$ deficientes en GPI-A	SI
HPN EN EL SENO DE OTROS FALLOS MEDULARES	Media o moderada (la hemoglobinuria macroscópica es intermitente o ausente)	Evidencia de sdr de fallo medular concomitante	El porcentaje de células deficientes de GPI-A, aunque es variable, es relativamente bajo $<30\%$	Depende de la cantidad de células HPN
SUBCLINICA	No evidencia clínica o bioquímica de hemólisis intravascular	Evidencia de sdr de fallo medular concomitante	Células deficientes en GPI-A en cantidad pequeña ($<1\%$) detectadas por CMF de alta resolución	No



A. Hemolítica no inmune

Hemoglobinuria Paroxística Nocturna



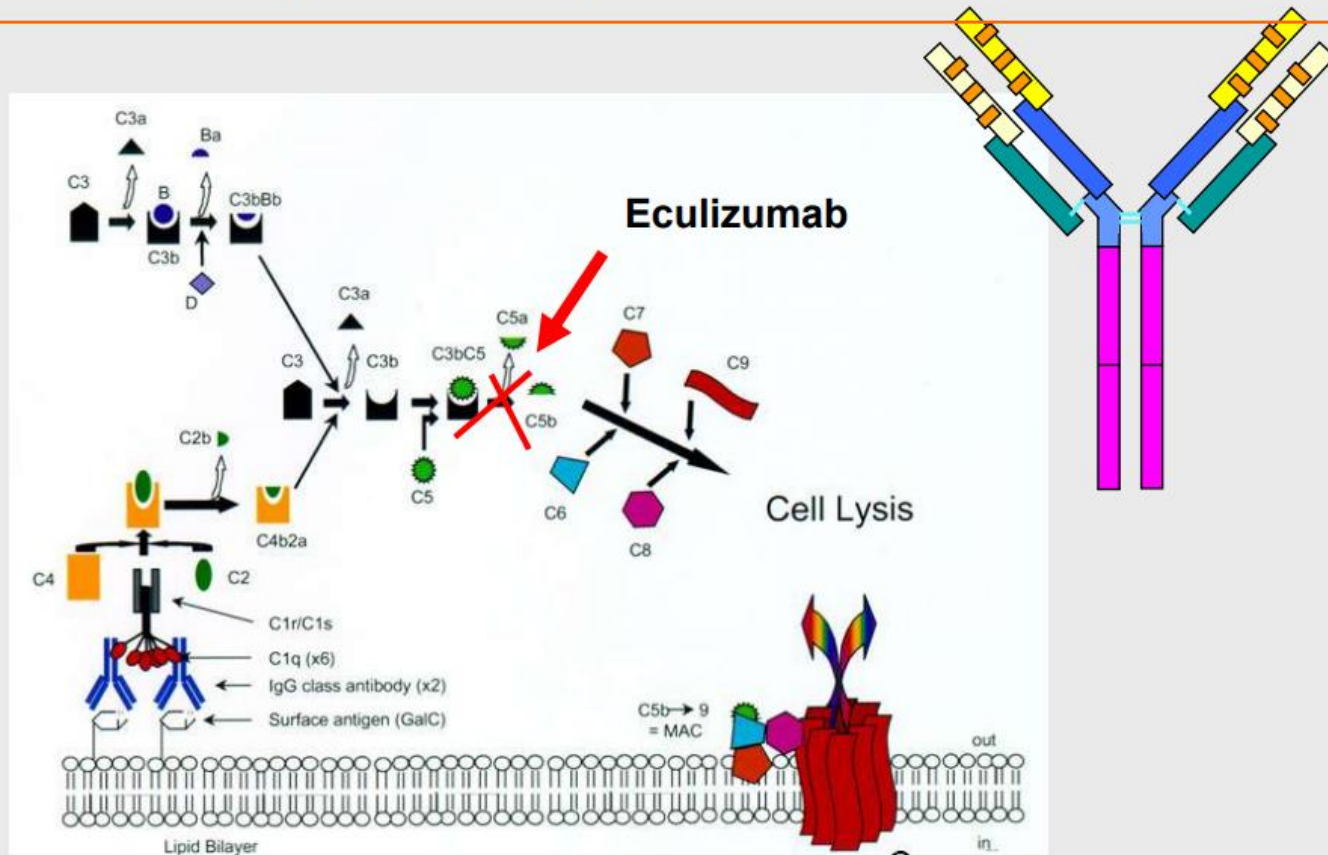
SMD: síndrome mielodisplásico



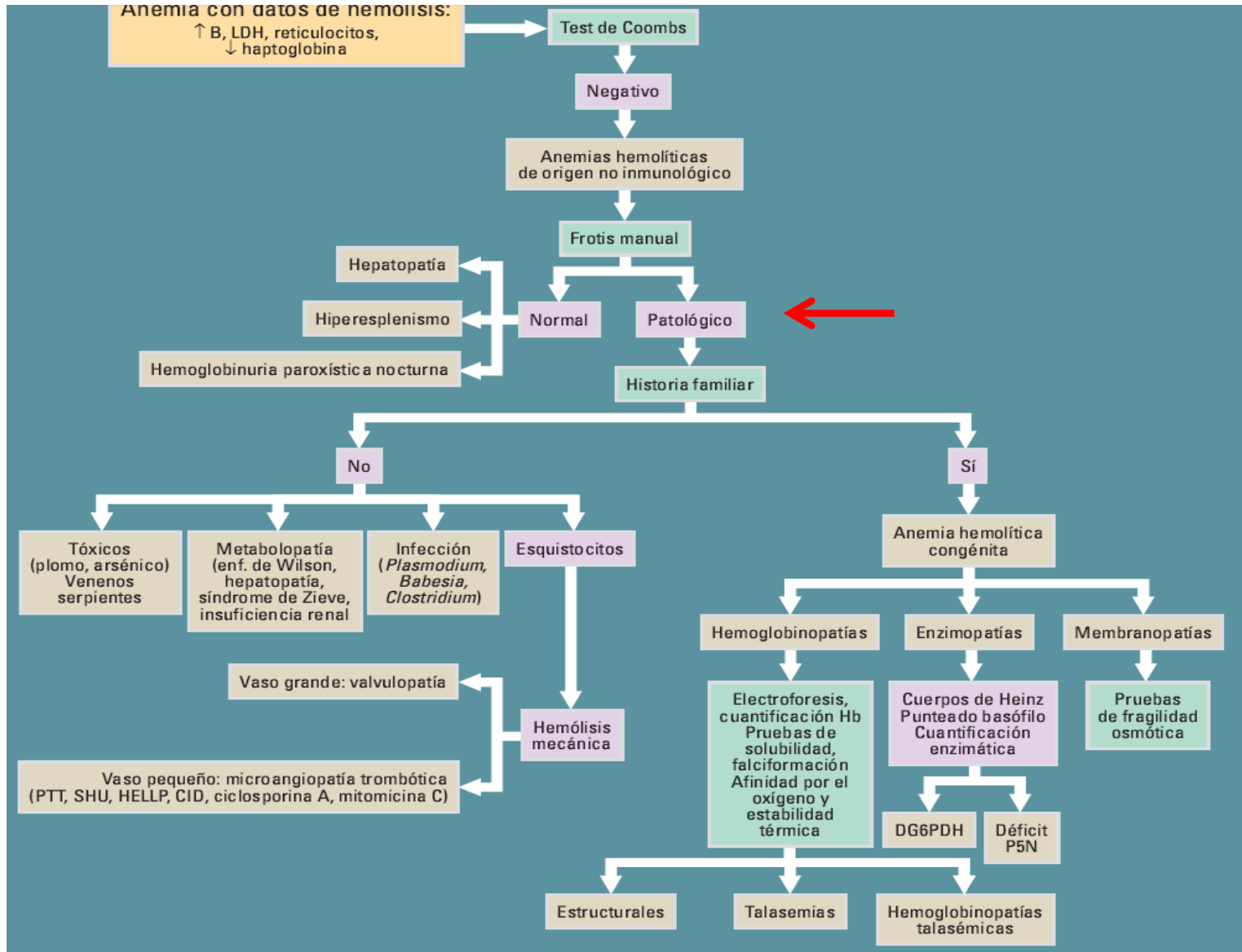
A. Hemolítica no inmune

Hemoglobinuria Paroxística Nocturna

Eculizumab (Soliris TM)



Algoritmo diagnóstico





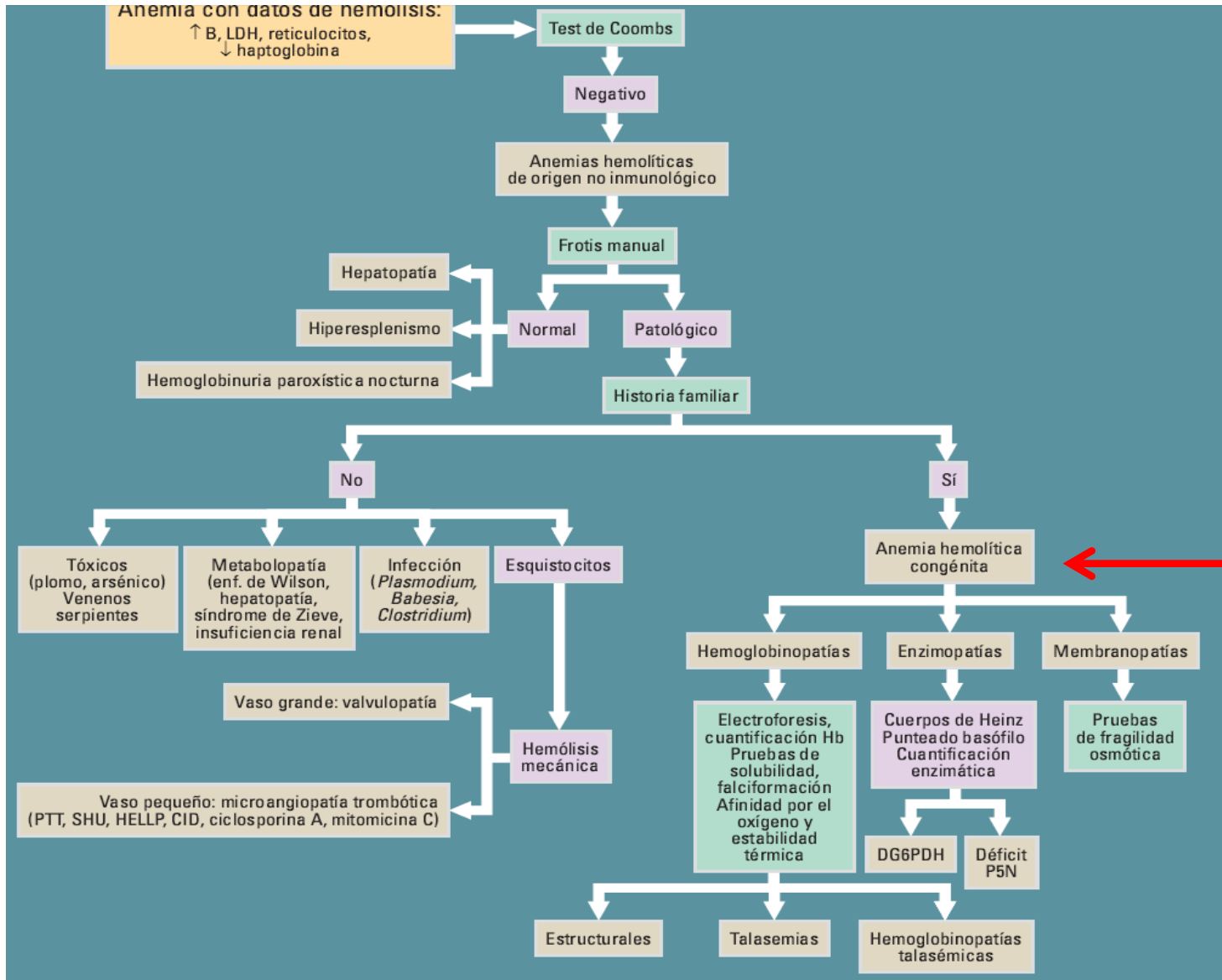
A. Hemolíticas NO inmunes

Tabla IV. Diagnóstico diferencial en alteraciones morfológicas del eritrocito

Morfología	Enfermedad congénita	Enfermedad adquirida
Esquistocitos		Anemias hemolíticas microangiopáticas, hemólisis por válvulas cardiacas, intoxicación por ciclosporina
Esferocitos	Esferocitosis hereditaria Eliptocitosis esferocítica	Anemia hemolítica inmune (por autoanticuerpos, aloanticuerpos o fármacos)
Eliptocitos	Eliptocitosis congénita	Anemia megaloblástica, ferropenia
Estomatocitos	Estomatocitosis congénita	Cirrosis hepática, hepatopatía de origen enólico
Excentrocitos	Deficiencia de G6PD	
Equinocitos	Deficiencia de piruvatocinasa	Uremia, hepatopatía neonatal, circulación extracorpórea
Punteado basófilo	Deficiencia de pirimidina-5-nucleotidasa, talasemias	Saturnismo (intoxicación por plomo), leucemia, anemia refractaria
Cuerpos de Heinz	Hemoglobinas inestables Deficiencia de G6PD	

G6PD: glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa

Algoritmo diagnóstico



Anemias hemolíticas congénitas



A. Hemolíticas congénitas

Tabla V. Datos fisiopatológicos, clínicos y diagnóstico, y tratamiento en anemias hemolíticas hereditarias por defectos intrínsecos

Entidad	Mecanismo	Clínica	Hallazgos diagnósticos	Tratamiento
Anemias hemolíticas hereditarias por trastornos de la membrana eritrocitaria				
Esferocitosis hereditaria	Deficiencia de proteínas de membrana de los hematíes (anquirina, banda 3, β -espectrina, α -espectrina, proteína 4.2)	Anemia leve-grave Ictericia, litiasis biliar Úlceras en extremidades Esplenomegalia	Esferocitos, Coombs directo negativo Aumento de fragilidad osmótica Análisis de las proteínas del esqueleto de membrana	Ácido fólico Esplenectomía en casos graves, con buena respuesta Transfusiones crónicas
Eliptocitosis congénita y trastornos relacionados	Deficiencia de proteínas de membrana de los hematíes (β -espectrina, α -espectrina, proteína 4.1, glicoforina C)	Anemia leve-grave Ictericia, litiasis biliar Úlceras en extremidades Esplenomegalia	Eliptocitos, esferocitos (forma esferocítica) Aumento de fragilidad osmótica en casos graves Análisis de las proteínas del esqueleto de membrana	Ácido fólico Esplenectomía en casos graves, con buena respuesta Transfusiones crónicas
Estomatocitosis hereditaria y trastornos relacionados	Alteraciones en la permeabilidad iónica de la membrana (sobre todo del sodio)	Anemia moderada-grave (en estomatocitosis y xerocitosis hereditaria)	Estomatocitos (fragilidad osmótica aumentada) Xerocitos (fragilidad osmótica disminuida)	Esplenectomía (resultado variable)
Anemias hemolíticas hereditarias por defectos de enzimas eritrocitarias				
Deficiencia de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G6PD)	Deficiencia enzimática de la vía del metabolismo oxidorreductor. Los agentes oxidantes producen desnaturalización de la hemoglobina, (cuerpos de Heinz) y destrucción de hematíes por el bazo	Hemólisis agudas, si exposición a agentes oxidantes, infecciones, ingesta de habas Anemia hemolítica crónica (excepcional)	Excentrocitos, cuerpos de Heinz Deficiencia de la enzima G6PD	Evitar sustancias oxidantes y la ingesta de habas frescas Tratamiento de las crisis agudas intravasculares

Membranopatías

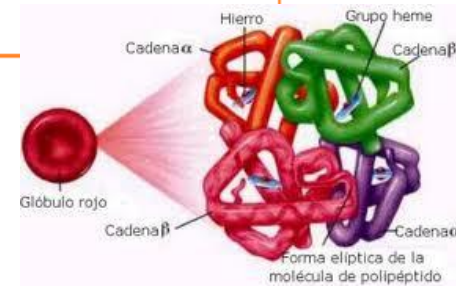
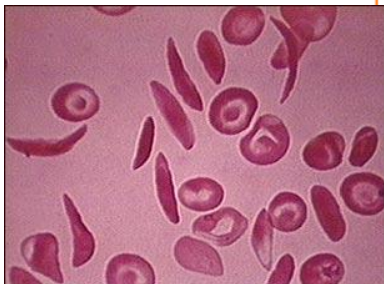
Enzimopatías



A. Hemolíticas congénitas

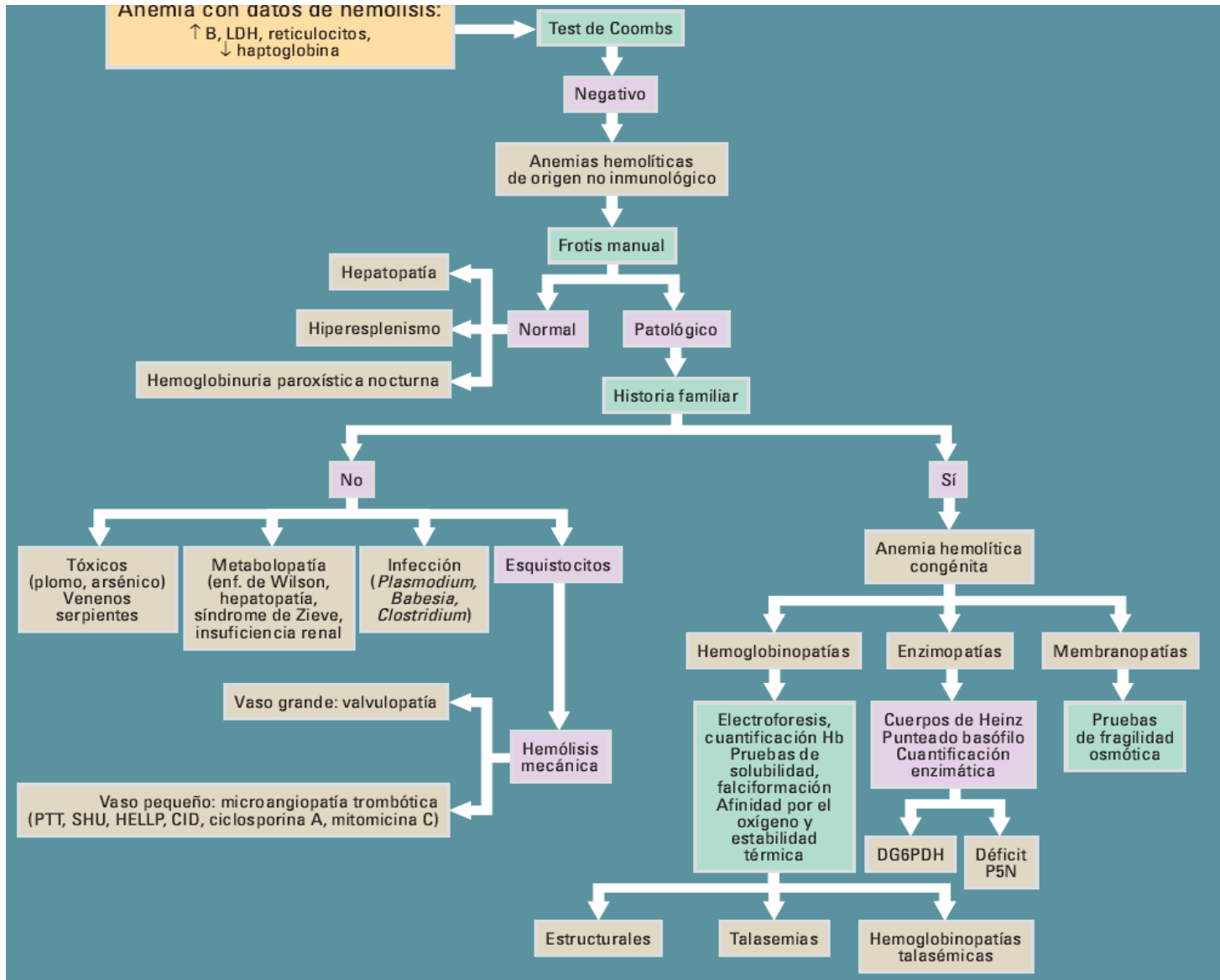
Hemoglobinopatías y Talasemias

Hemoglobinopatías estructurales anormales	Talasemias	
<ul style="list-style-type: none"> Anemia de células falciformes (HbSS) Hemoglobina S – β-talasemia Enfermedad de la Hb SC Enfermedad de la Hb SD y otros desórdenes falciformes 	α -talasemia	<ul style="list-style-type: none"> α-talasemia tipo 2 (portador silente silente) α-talasemia tipo 1 (rasgo α talasémico) Enfermedad de las Hb H Hydrops fetalis (Hb Bart's)
	β - talasemia	<ul style="list-style-type: none"> β talasemia mayor (Enfermedad de cooley) β talasemia intermedia β talasemia menor Variantes estructurales talasémicas.



Anemias hemolíticas no inmunes

Algoritmo diagnóstico





A. Hemolítica

Tóxicos

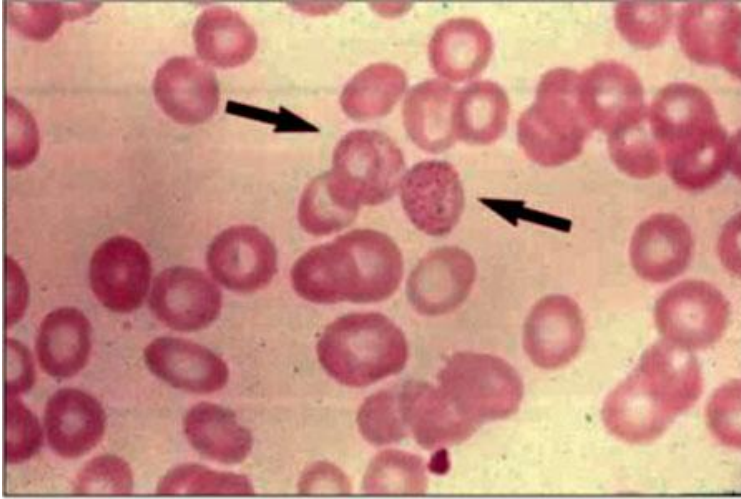


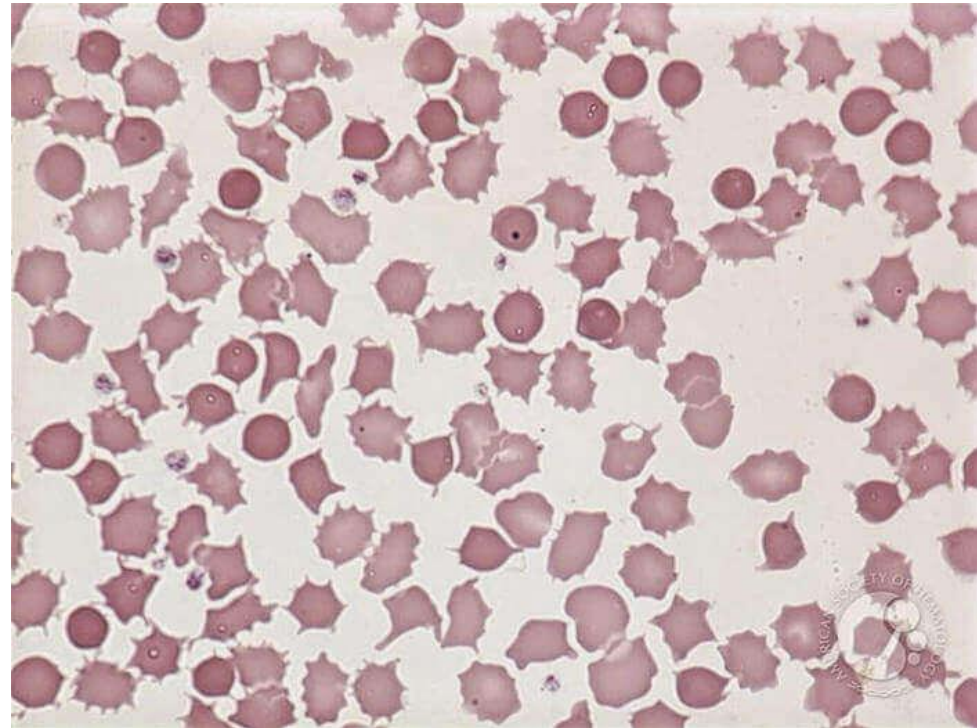
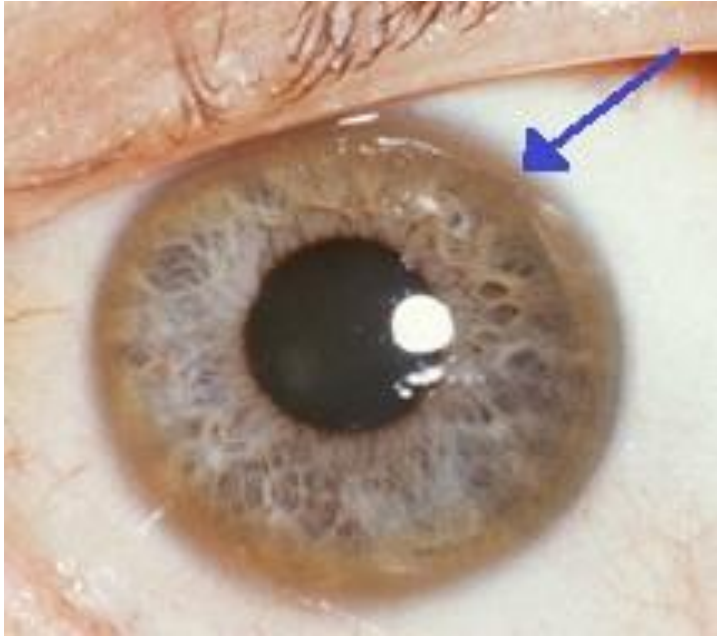
Figura 5. Eritrocitos con inclusiones basófilas.





A. Hemolítica

Otros





A. Hemolíticas

Infecciones

Tabla 1. Mecanismo fisiopatológico de la anemia hemolítica de las infecciones

Parasitación directa de los hematíes

Malaria y babesiosis

Mecanismo inmune

Aglutininas frías que causan hemólisis en la infección de mononucleosis infecciosa o *Mycoplasma pneumoniae*

Inducción de hiperesplenismo

Malaria, esquistosomiasis

Alteración de la topología de la superficie eritrocitaria

Haemophilus influenzae

Salida de toxinas y productos bacterianos que causan hemólisis por daño directo de los hematíes

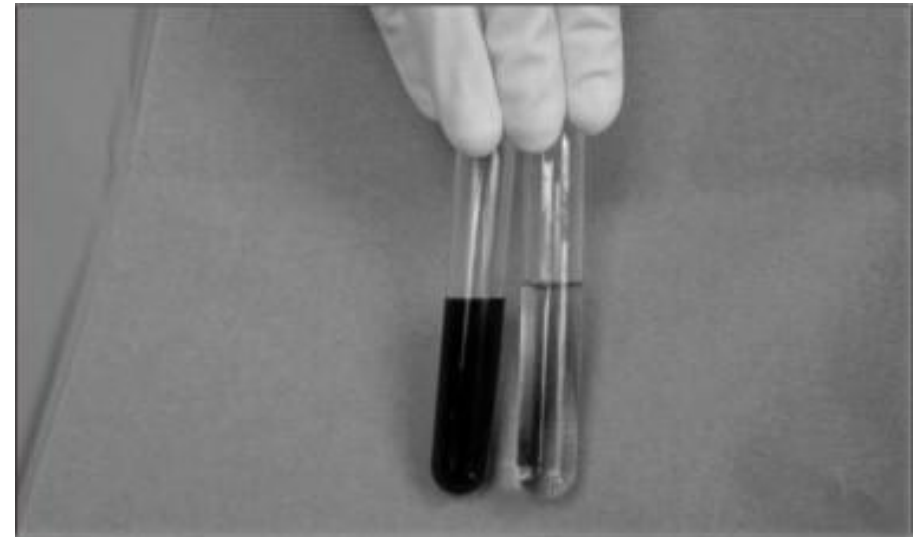
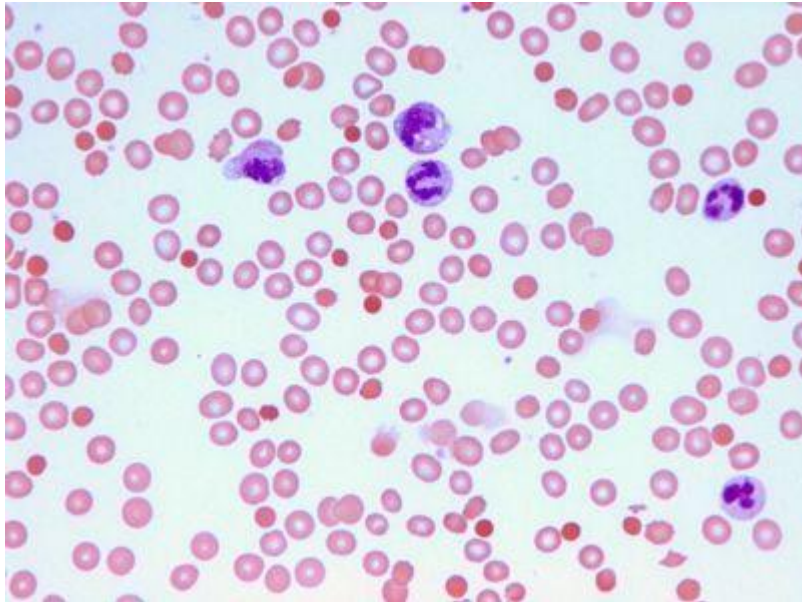
Infección por *Clostridium welchii*. *E. coli* 0197, VIH?

Tomada de S.L. Schrier, 2000.

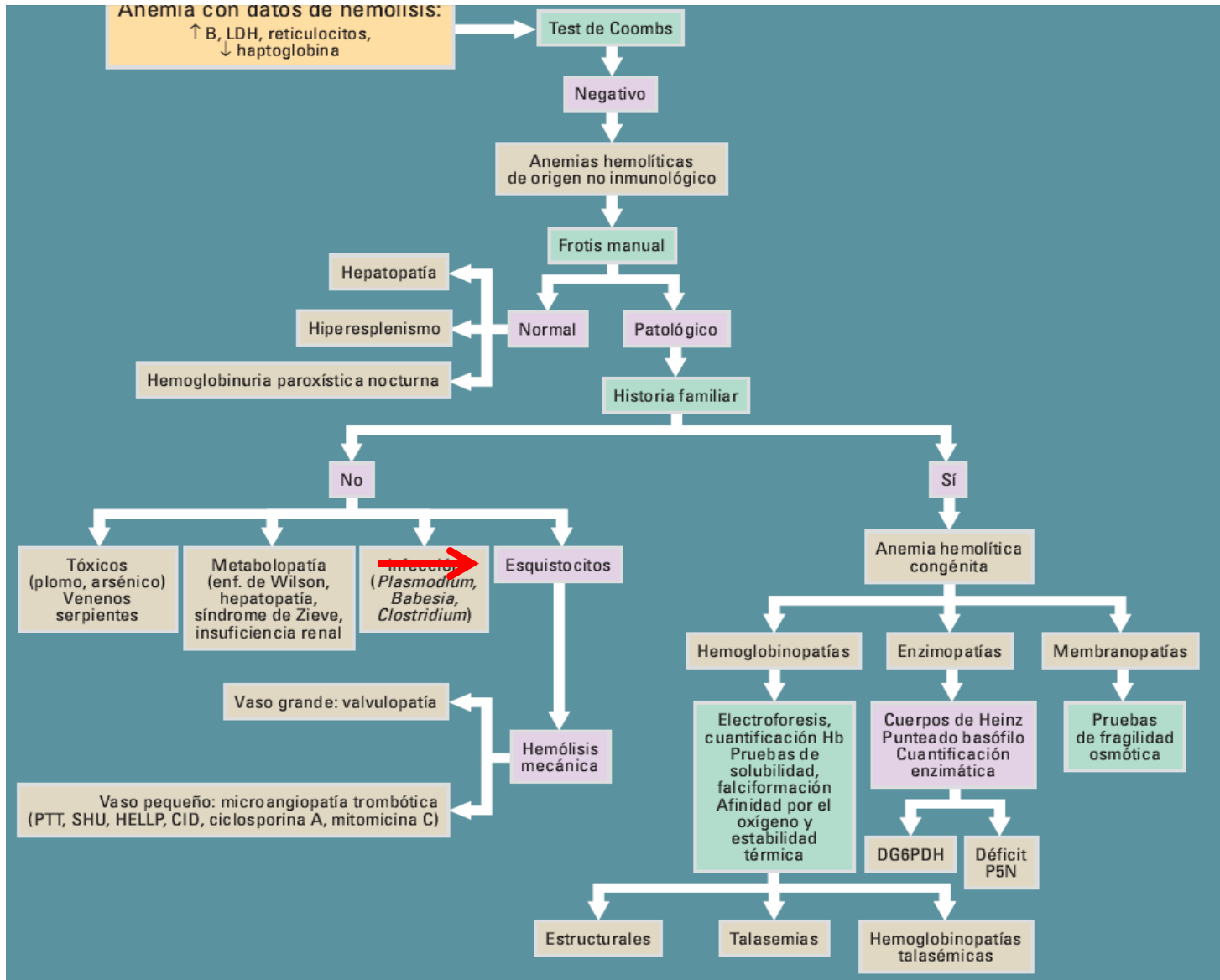


A. Hemolíticas

Infecciones



Algoritmo diagnóstico



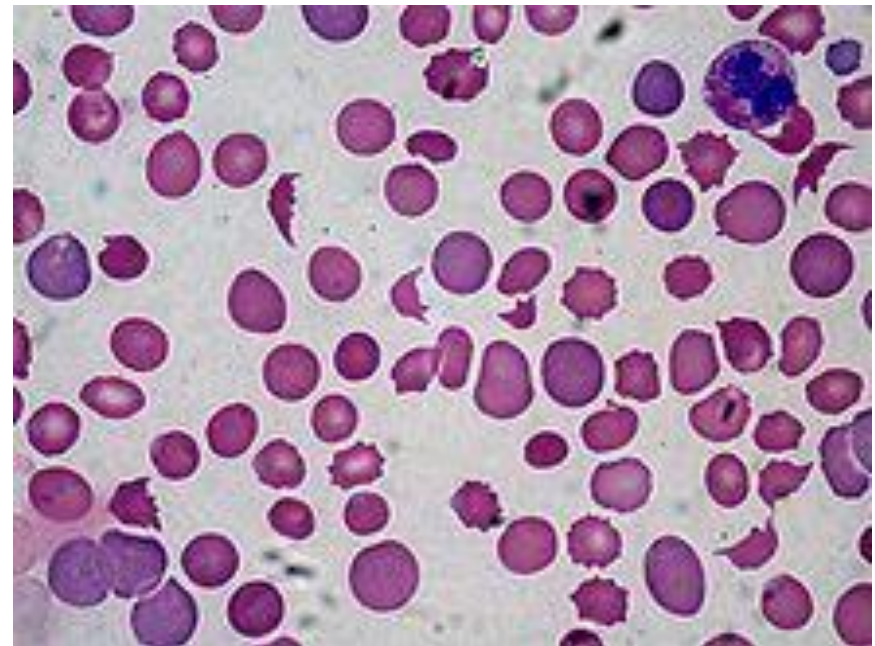
Anemias hemolíticas mecánicas



A. Hemolíticas mecánicas

Microangiopatía trombótica (MAT)

- Anemia hemolítica
- Microangiopatía: esquistocitos
- Coombs directo NEGATIVO
- Trombopenia





A. Hemolíticas mecánicas

Microangiopatía trombótica (MAT)



ELSEVIER

MEDICINA CLINICA

www.elsevier.es/medicinaclinica



Conferencia de consenso

Guía diagnóstica y terapéutica de las microangiopatías trombóticas del
Grupo Español de Aféresis



Enric Contreras^a, Javier de la Rubia^b, Julio del Río-Garma^c, Maribel Díaz-Ricart^d,
José María García-Gala^e, Miguel Lozano^{d,*} y por el Grupo Español de Aféresis[◇]

^a Banc de Sang i Teixits, Tarragona, España

^b Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Dr. Peset, Universidad Católica San Vicente Mártir, Valencia, España

^c Servicio de Hematología, Complejo Hospitalario Universitario, Orense, España

^d Servicio de Hemoterapia y Hemostasia, Hospital Clínic Universitari, Barcelona, España

^e Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España



A. Hemolíticas mecánicas

Microangiopatía trombótica (MAT)

MAT primarias	MAT secundarias
PTT	Embarazo (pre-eclampsia/HELLP)
SHU-TS	HTA maligna
MAT-MC (SHUa)	Infección
MAT inducida por drogas	LES y otros trastornos reumáticos
Trastorno hereditario de cobalamina	Trasplante (TPH/TOS)
Trastornos de la coagulación	CID
	Déficit severo de vitamina B12

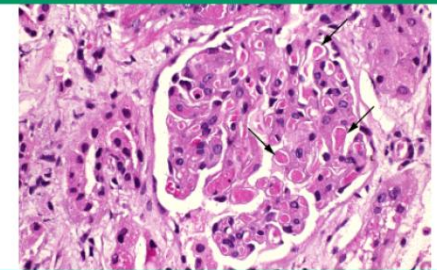


A. Hemolíticas mecánicas

Púrpura trombótica trombocitopénica

- Síndrome de Moschowitz
- Déficit de ADAMST13
- Congénito: Síndrome de Upshaw-Schulman
- Adquirido: anticuerpo anti-ADAMST13

Renal thrombotic microangiopathy with intracapillary glomerular thrombi

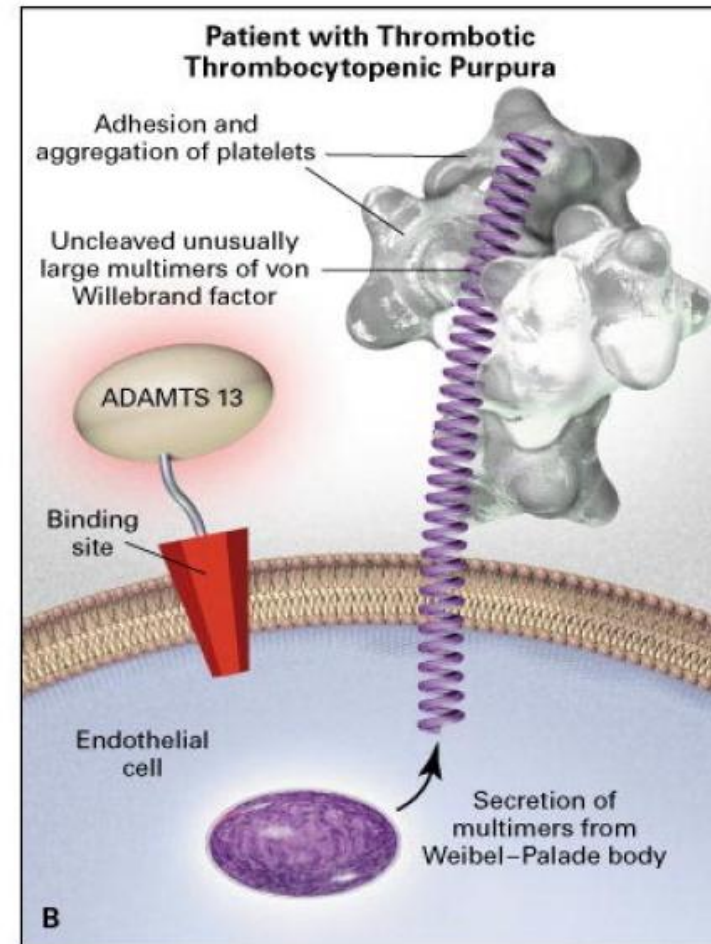
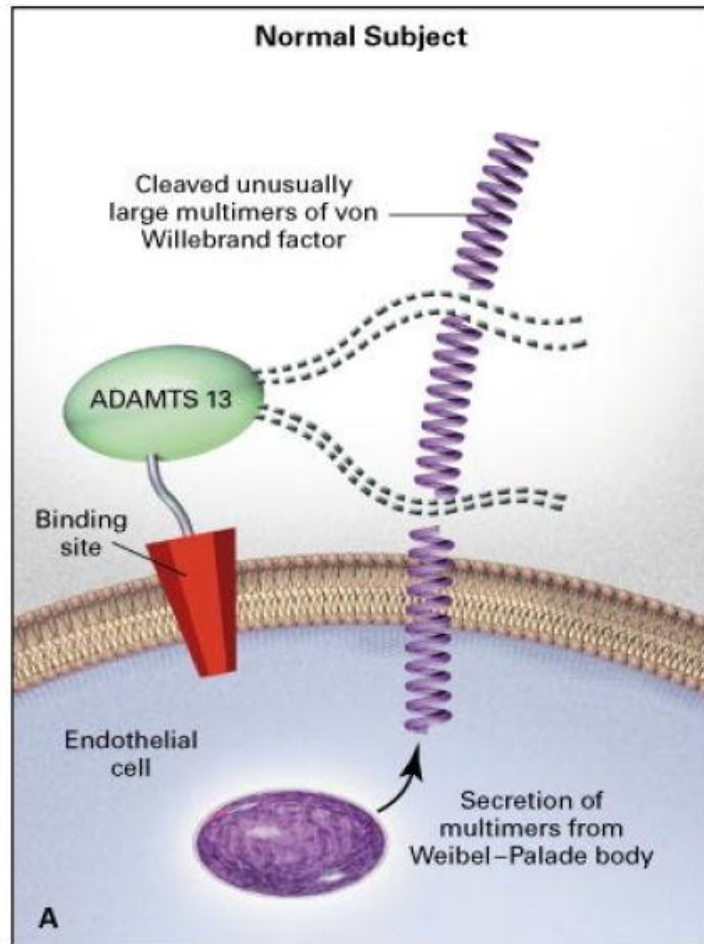


Light micrograph showing multiple intracapillary glomerular thrombi (arrows) typical of a thrombotic microangiopathy as can be seen in any of the forms of the hemolytic-uremic syndrome. *Courtesy of Helmut Rennke, MD.*



A. Hemolíticas mecánicas

Púrpura trombótica trombocitopénica



Moake JL. N Engl J Med 2002;347:589-600.



A. Hemolíticas mecánicas

Púrpura trombótica trombocitopénica

PENTADA CLÁSICA (88-98%):

- Trombocitopenia
- Anemia hemolítica microangiopática
- Signos y síntomas neurológicos
- Alteración de la función renal
- Fiebre



MORTALIDAD
90%



A. Hemolíticas mecánicas

Microangiopatía trombótica (MAT)

PLASMIC Score		
Parameter	Result	Score
Platelet count	<30K	1
Creatinine	<2.0	1
INR	<1.5	1
MCV	<90	1
Presence of hemolysis variable	Either: -Retic>2.5% -Undetectable haptoglobin or -iBili>2 mg/dL	1
Absence of active cancer		1
No prior stem cell or organ transplant		1

Una puntuación alta (6-7) predice el diagnóstico de PTT (actividad de ADAMTS13 <10%) con una sensibilidad del 91%, valor superior al juicio clínico.



A. Hemolíticas mecánicas

Púrpura trombótica trombocitopénica

Pruebas cuyos resultados se obtienen en general de urgencia	
	<p>Hemograma completo</p> <p>Reticulocitos</p> <p>Examen del frotis de sangre periférica</p> <p>Test de Coombs directo</p> <p>Pruebas de coagulación (tiempo TP, aPTT, fibrinógeno y D-dímeros)</p> <p>Perfil bioquímico (creatinina, bilirrubina total e indirecta, GOT, GPT y LDH)</p>
Pruebas cuyos resultados se obtienen en general en días	
	<p>Actividad e inhibidor de ADAMTS13</p> <p>Haptoglobina</p> <p>Serología para VIH y hepatitis B y C</p> <p>Cribado de enfermedades autoinmunitarias: anticuerpos antinucleares, anti-ADN, anti-antígeno nuclear extraíble</p> <p>Proteínas y actividad del complemento (C3, C4, CH50, factor I, factor H, factor B)</p> <p>Niveles plasmáticos de vitamina B12</p> <p>Homocisteína en plasma y niveles plasmáticos y urinarios de ácido metilmalónico</p> <p>Detección de toxina Shiga en heces o en cultivo de heces</p>
Pruebas cuyos resultados se obtienen en general en semanas	
	<p>Estudio de mutaciones de proteínas del complemento</p> <p>Anticuerpos anti-factor H</p>



A. Hemolíticas mecánicas

Púrpura trombótica trombocitopénica

- Confirmación: niveles ADAMST13 funcionales <10%
- Detección anticuerpos anti-ADAMST13
- Anticuerpos negativos: estudio mutaciones. PTT congénita



A. Hemolíticas mecánicas

Púrpura trombótica trombocitopénica

- Tratamiento URGENCIA MÉDICA
- Recambio plasmático terapéutico
- **EXTRAER ANTES DEL INICIO MUESTRA PARA DETERMINACION DE ADAMST13**
- Corticoterapia, rituximab
- PTT congénita: transfusiones periódicas de plasma





A. Hemolíticas mecánicas

Púrpura trombótica trombocitopénica

- Caplacizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado (nanobody) que se une al FvW y bloquea su interacción con el complejo plaquetar GPIb-IX-V
- BAX930: ADAMST13 recombinante



A. Hemolíticas mecánicas

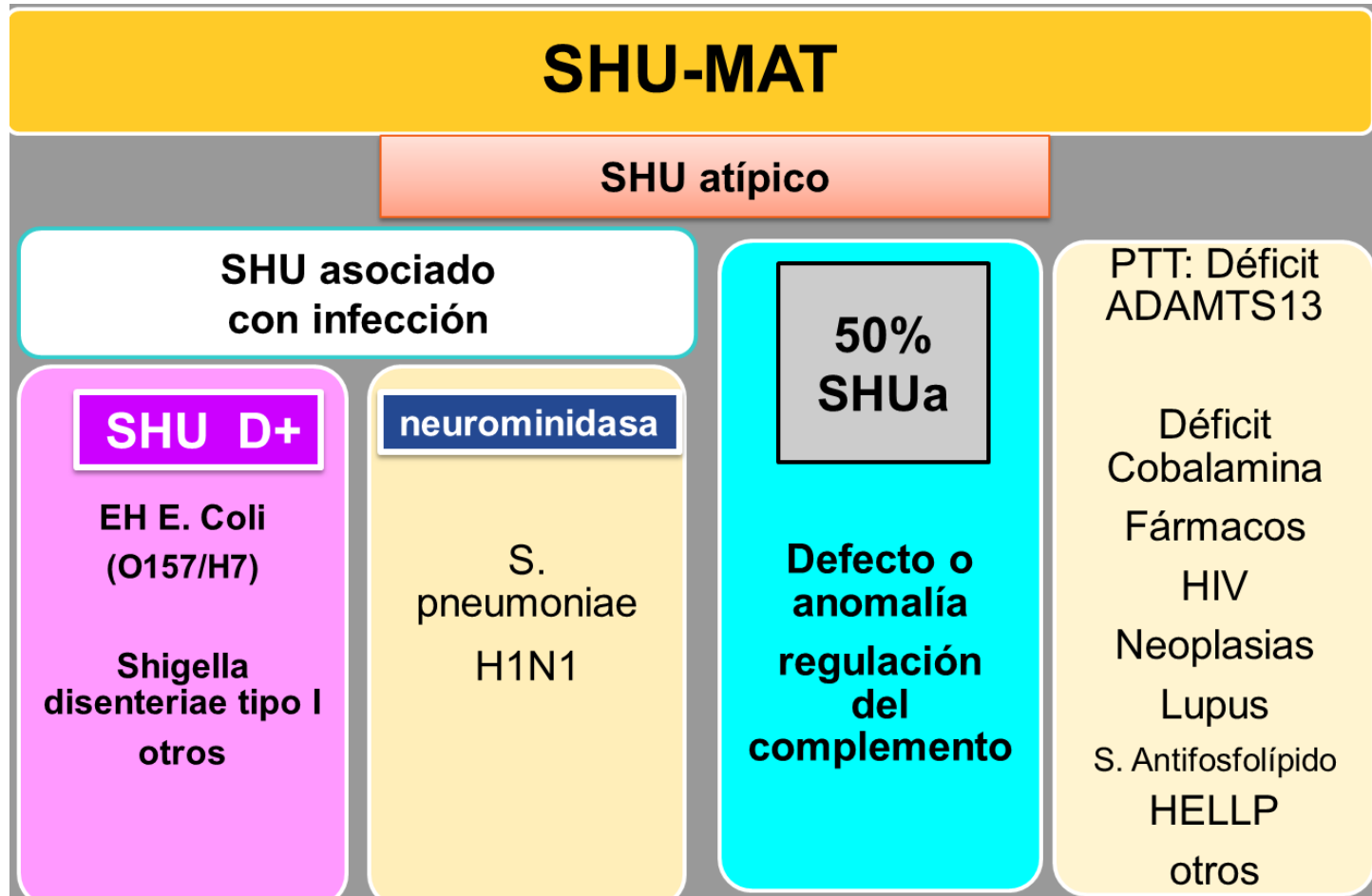
Síndrome Hemolítico Urémico

- El SHU es una AHMAT acompañada de daño renal
- Trombopenia menos severa que PTT
- Anemia variable
 - SHU asociado a infección (SHU-AI): toxina Shiga (ECTS) o SHU mediado por toxina (SHU-MT)
 - SHU mediado por complemento (SHU-MC), también llamado MAT-MC o SHU atípico (SHUa)



A. Hemolíticas mecánicas

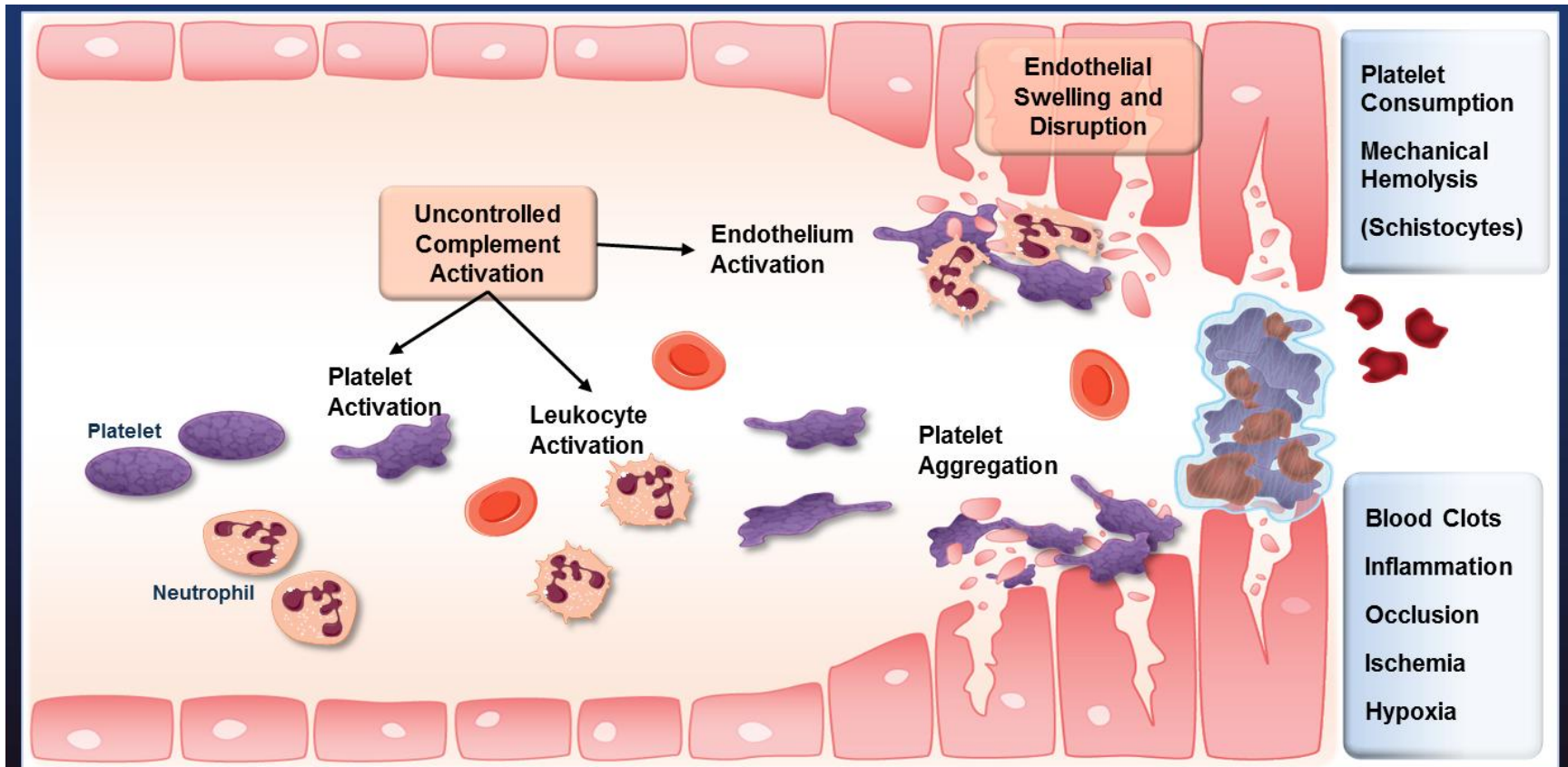
Síndrome Hemolítico Urémico





A. Hemolíticas mecánicas

Síndrom Hemolítico Urémico

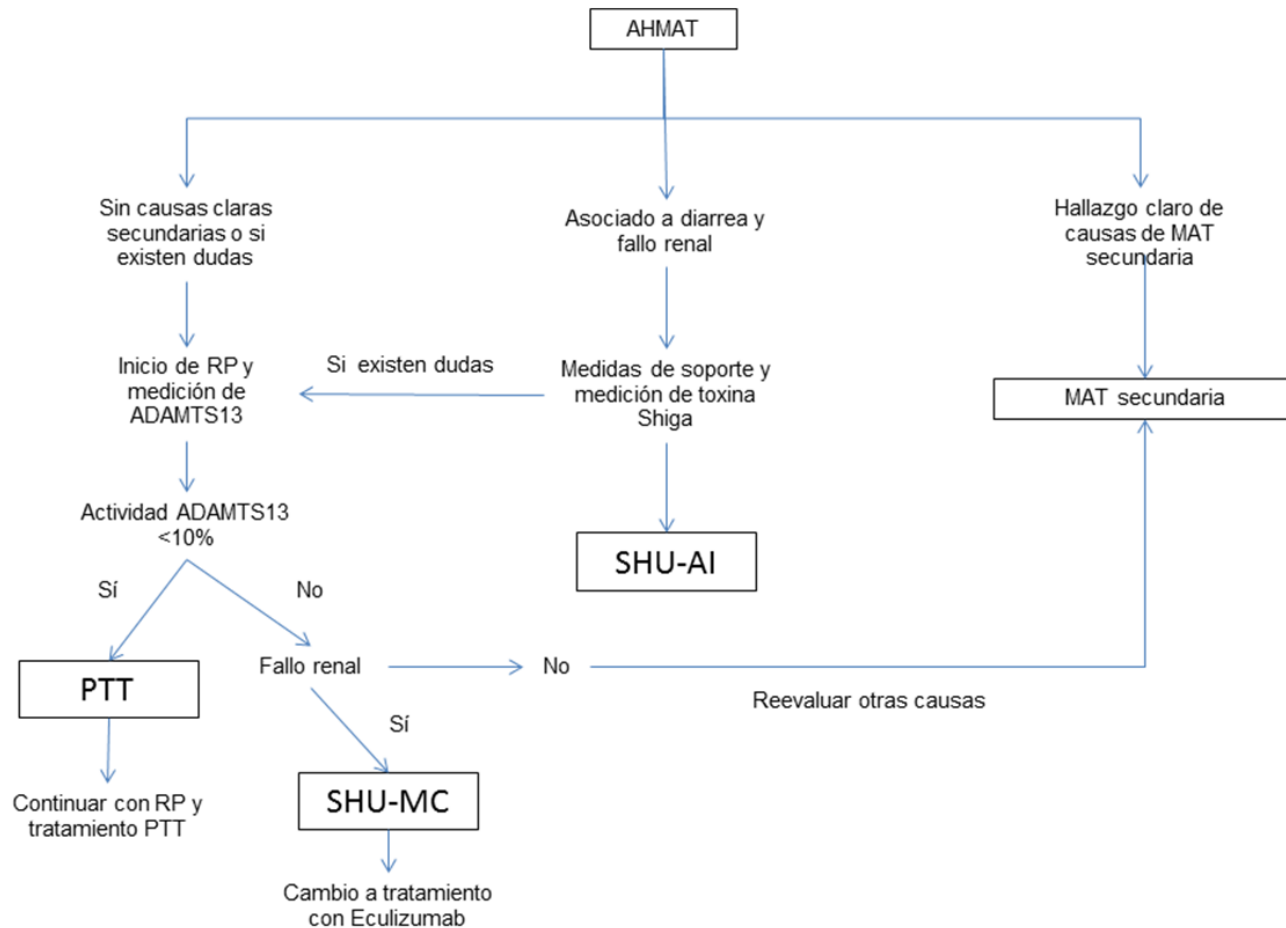


Modified from Desch K et al. *JASN*. 2007;18:2457-60. Modified from Licht C et al. *Blood*. 2009;114:4538-4545. Modified from Norris M et al. *NEJM*. 2009; 361:1676-87. Modified from Stahl A, et al. *Blood* 2008;111:5307-15. Modified from Camous L et al. *Blood*. 2011;117:1340-9.



A. Hemolíticas mecánicas

Síndrome Hemolítico Urémico





A. Hemolíticas mecánicas

MAT asociada a gestación

**PREECLAMPSIA
HELLP**

HTA

PROTEINURIA

**AUMENTO
ENZIMAS
HEPÁTICAS**

↑sFlt-1/PLGF

**HIGADO
GRASO**

HIPOGLUCEMIA

**ALTERACIÓN
DE LA
HEMOSTASIA**

ASCITIS

PTT

**TROMBOPENIA
SEVERA**

CLÍNICA
NEUROLÓGICA

ADAMTS 13
<10%

SHU-MC

**INSUFICIENCIA
RENAL
PROGRESIVA**

MUTACIONES
DEL
COMPLEMENTO

GRACIAS