



Fundación JL Castaño  
**SEQC**

**SEQC<sup>ML</sup>**  
Sociedad Española de Medicina de Laboratorio

2017-2018

## EDUCACIÓN CONTINUADA EN EL LABORATORIO CLÍNICO

Ed. Cont. Lab. Clin 33: 34 - 41

---

# DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS ANEMIAS HEMOLÍTICAS ADQUIRIDAS.

**Laura Puigví Fernández.**

*Servicio de Bioquímica Clínica y Genética Molecular. Centro de Diagnóstico Biomédico. Hospital Clínic de Barcelona.*

**Dra. Anna Merino González .**

*Servicio de Bioquímica Clínica y Genética Molecular. Centro de Diagnóstico Biomédico. Hospital Clínic de Barcelona.*

### 1. El concepto de hemólisis

La hemólisis es consecuencia de una alteración intrínseca o extrínseca al eritrocito, que implica la disminución de la vida media eritrocitaria y, a su vez, el aumento de la eritropoyesis (hasta 6 - 8 veces) con el objetivo de compensar la anemia. No siempre un estado hemolítico se acompaña de anemia. Ésta sólo aparece cuando la hemólisis es muy intensa y ha agotado la actividad compensadora medular. Es necesario demostrar el aumento de la destrucción eritrocitaria junto con el aumento de la eritropoyesis como mecanismo de compensación.

Cuando se produce una anemia hemolítica, ésta da lugar a las siguientes manifestaciones clínicas:

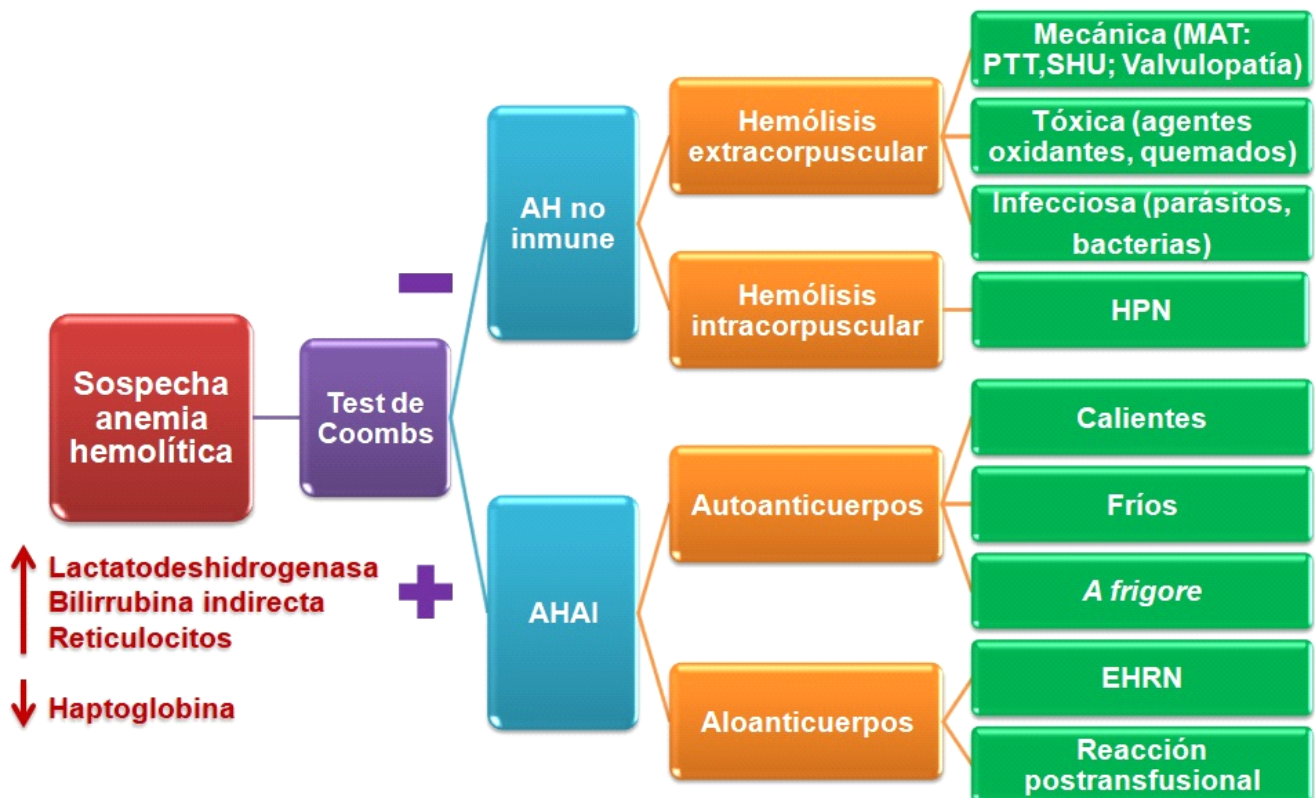
- Ictericia, debido a un aumento de la concentración en plasma de la bilirrubina indirecta (no conjugada).
- Esplenomegalia, por hiperfunción esplénica.
- Orina oscura debida a la hemoglobinuria.

El hemograma suele mostrar una anemia normocrómica y normocítica, aumento de los reticulocitos (debido a una disminución del tiempo de vida media de los eritrocitos) y la presencia de eritroblastos. La observación al microscopio del frotis de sangre periférica aporta información importante de manera inmediata acerca de la etiología del proceso. Su estudio es obligado ante cualquier síndrome anémico, pero es en el caso de las anemias hemolíticas de origen no inmune donde esta prueba puede ofrecer mayor información,

---

ya que determinadas alteraciones de la morfología eritrocitaria sugieren, de forma más o menos específica, ciertas patologías.

En presencia de una anemia hemolítica es característico observar concentraciones elevadas en suero de los siguientes parámetros bioquímicos: bilirrubina indirecta y lactatodeshidrogenasa (LDH) (por la liberación al plasma de la LDH eritrocitaria). Por el contrario, la concentración de haptoglobina suele estar disminuida debido a que se une a la hemoglobina libre del plasma. En la Figura 1 se muestra el algoritmo diagnóstico de las anemias hemolíticas adquiridas.



**Figura 1:** Algoritmo diagnóstico ante la sospecha de una anemia hemolítica adquirida. MAT Microangiopatía trombótica; PTT, Púrpura trombótica trombocitopénica; SHU, Síndrome hemolítico urémico; HPN, Hemoglobinuria paroxística nocturna; EHRN, Enfermedad hemolítica del recién nacido.

## 2. Anemias hemolíticas adquiridas

Las anemias hemolíticas son un tipo de anemias regenerativas, por lo que cursan con una cifra de reticulocitos elevada debido a una disminución del tiempo de vida media de los eritrocitos, independientemente de cuál sea la etiología. Pueden ser congénitas o adquiridas. En este tema nos centraremos en las anemias hemolíticas adquiridas. La Tabla 1 muestra los diferentes tipos que existen.

1. ANEMIAS HEMOLÍTICAS ADQUIRIDAS DE ORIGEN INMUNE
1.1 Anemia hemolítica autoinmune (autoanticuerpos) (AHAI) *Autoanticuerpos calientes con actividad hemolítica a 37°C *Anticuerpos fríos o crioaglutininas con actividad hemolítica a 0-20°C *Hemoglobinuria paroxística a <i>frigore</i>
1.2 Anemia hemolítica aloinmune (aloautoanticuerpos) *Incompatibilidad transfusional *Enfermedad hemolítica del recién nacido
1.3 Anemia inmunomedicamentosa
2. ANEMIAS HEMOLÍTICAS ADQUIRIDAS DE ORIGEN NO INMUNE
2.1 Hemólisis extracorpúscular <i>Anemias hemolíticas mecánicas</i> Anemias microangiopáticas: PTT y SHU Prótesis valvulares y enfermedades de grandes vasos Traumáticas <i>Agentes físicoquímicos</i> Agentes oxidantes Hemodiálisis Venenos Hemólisis por calor (grandes quemados) <i>Enfermedades infecciosas</i> Por parásitos: paludismo, toxoplasmosis, leishmaniosis, babesiosis Por bacterias: Bartonella spp., Clostridium spp., Vibrio cholerae
2.2 Hemólisis intracorpúscular Hemoglobinuria paroxística nocturna

**Tabla 1:** Clasificación de las anemias hemolíticas adquiridas. PTT: Púrpura trombótica trombocitopénica; SHU: Síndrome hemolítico urémico.

A continuación vamos a referirnos únicamente a las entidades que tienen los rasgos morfológicos más distintivos que pueden observarse en un frotis de sangre periférica.

## 2.1 Anemias hemolíticas adquiridas de origen inmune

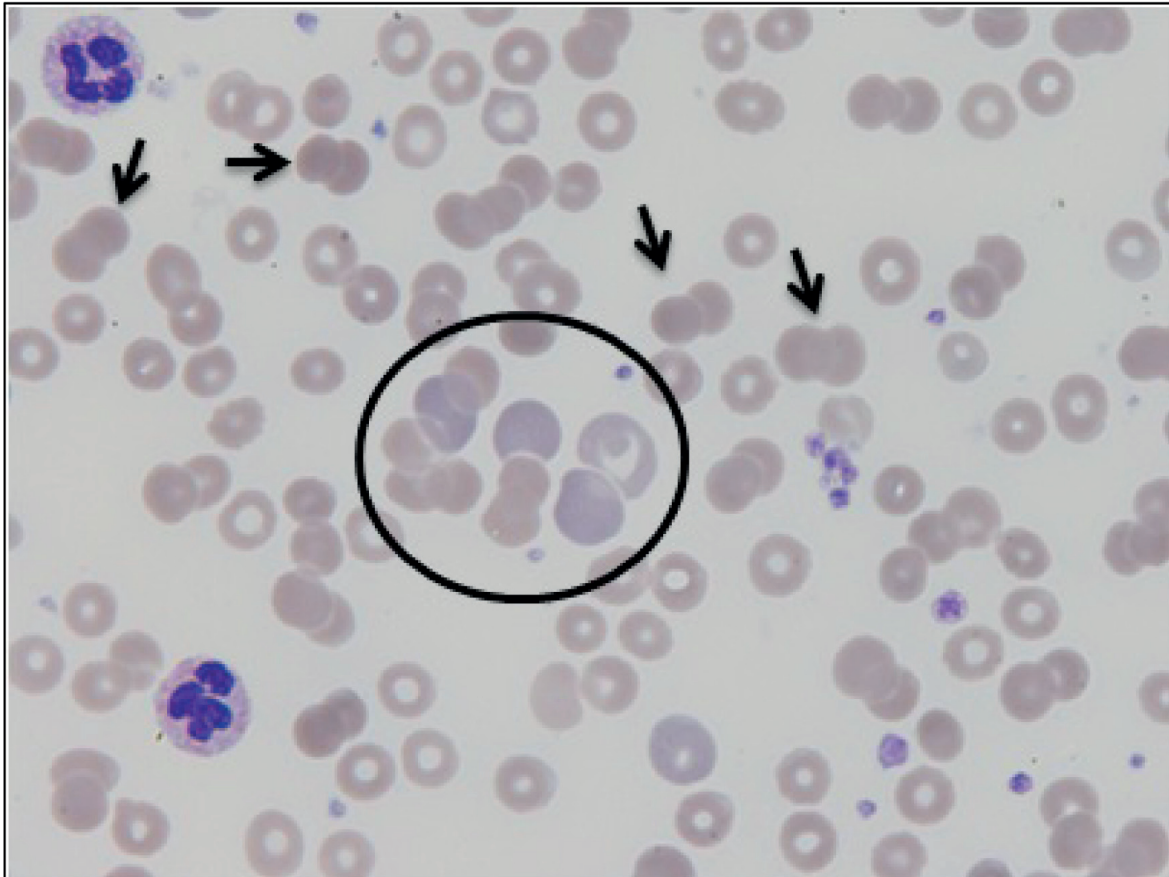
### 2.1.1 Anemia hemolítica autoinmune (autoanticuerpos) (AHAI)

Se trata de un tipo de anemia hemolítica causada por autoanticuerpos (IgG o IgM) contra antígenos presentes en la membrana de los eritrocitos. Existen tres tipos:

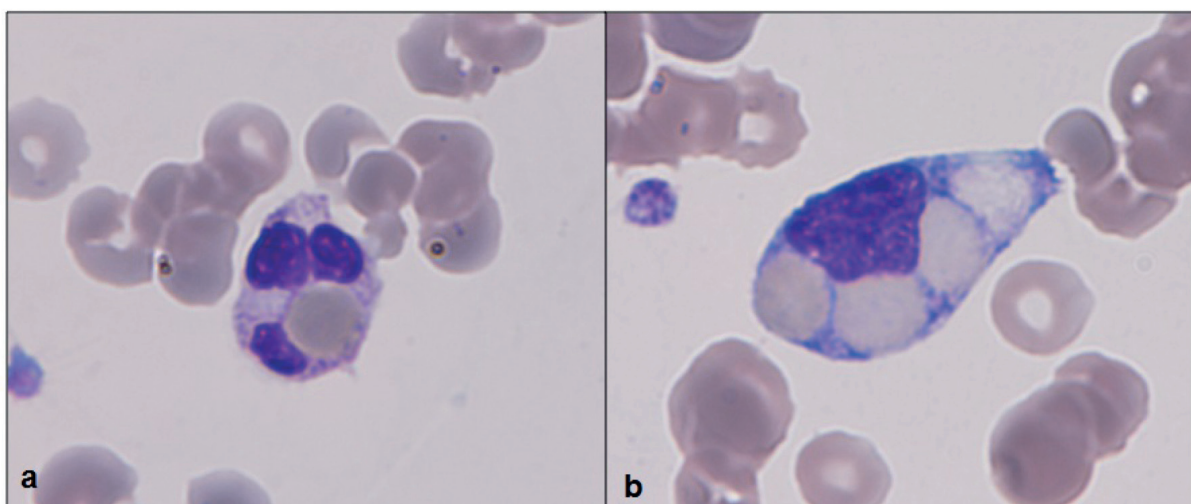
#### a) *Autoanticuerpos calientes con actividad hemolítica a 37°C*

El tipo IgG es el más frecuente y puede darse de manera idiopática o bien secundario a patologías autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico, la colitis ulcerosa o algunos síndromes linfoproliferativos crónicos. La hemólisis es mayoritariamente extravascular, como consecuencia de la fagocitosis de los eritrocitos por los macrófagos del bazo, la médula ósea y el hígado. En sangre periférica se observan esferocitos (Figura 2). De forma ocasional puede verse policromasia (Figura 2), macrocitos policromáticos y algún eritro-

blasto circulante. El recuento de reticulocitos es siempre elevado. Es posible el hallazgo de polimorfonucleares o monocitos que muestran eritrofagocitosis (Figura 3). El diagnóstico diferencial incluye la esferocitosis hereditaria (mediante la prueba de Coombs) y otras causas de anemia hemolítica autoinmune.



**Figura 2:** Esferocitos (flechas) y policromasia (círculo) visualizados en un paciente con una anemia hemolítica autoinmune. Tinción May Grünwald-Giemsa. Imagen obtenida a x500 con el microscopio Olympus BX43.



**Figura 3:** Eritrofagocitosis en un polimorfonuclear (a) y un monocito (b) en sangre periférica. Tinción May Grünwald-Giemsa. Imagen obtenida a x1000 con el microscopio Olympus BX43.

### *b) Anticuerpos fríos o crioaglutininas con actividad hemolítica a 0 – 20 °C*

La hemólisis se produce por autoanticuerpos que presentan su máxima actividad a temperaturas bajas y mayoritariamente se trata de anticuerpos de tipo IgM. Las manifestaciones clínicas son debidas principalmente a la hemólisis, o a la aglutinación de los eritrocitos en los vasos sanguíneos pequeños después de la exposición a frío. Este tipo de anemia hemolítica puede presentarse de forma crónica (aumento monoclonal de inmunoglobulinas), o bien de forma aguda y transitoria (con incremento notable y policlonal de las inmunoglobulinas). Es característica la aglutinación de los eritrocitos al realizar una extensión de sangre periférica, dicha aglutinación es responsable de los errores en la cuantificación de determinados parámetros obtenidos en autoanalizadores basados en la impedancia. Los errores que podemos encontrar son :

- Falsa disminución del recuento de eritrocitos
- Gran aumento del volumen corpuscular medio (> 110 fL)
- Marcada elevación de la concentración corpuscular media de hemoglobina o CCMH (> 360 g/L)

Además, la concentración de hemoglobina y el hematocrito se encuentran excesivamente elevados, hecho que contrasta con la disminución del número de eritrocitos. El frotis de sangre periférica muestra la aglutinación de eritrocitos (pudiendo llegar a ser masiva) y un número variable de esferocitos, policromasia y macrocitos policromáticos. Ocasionalmente puede verse eritrofagocitosis. Una prueba de Coombs directo positiva para el complemento pero no para IgG es confirmatorio de una anemia hemolítica por anticuerpos fríos.

### *c) Hemoglobinuria paroxística "a frigore"*

Es un tipo de AHAI debida a la presencia de la denominada crioheolisina bifásica de Donath Landsteiner (IgG). Se detecta preferentemente en el curso de determinadas infecciones, tales como la sífilis terciaria o infecciones víricas (mononucleosis, parotiditis, citomegalovirus o sarampión). Las manifestaciones clínicas comienzan de forma brusca, después de la exposición al frío, con un síndrome hemolítico que se acompaña de orinas oscuras (hemoglobinuria) y hemoglobinemia. La observación de la morfología eritrocitaria revela la presencia de intensa poiquilocitosis, policromasia, esferocitos y eritrofagocitosis neutrofilica.

## **2.1.2 Anemia hemolítica aloinmune (aloautoanticuerpos)**

Las anemias hemolíticas aloinmunes engloban la reacción hemolítica postransfusional y la enfermedad hemolítica del recién nacido, esta última debida a una agresión inmune de los eritrocitos fetales por anticuerpos maternos, y que es secundaria al paso transplacentario de eritrocitos fetales hacia la madre durante el embarazo.

## 2.2 Anemias hemolíticas adquiridas de origen no inmune

Las anemias hemolíticas adquiridas de origen no inmune son menos frecuentes, y en ellas la prueba de Coombs siempre es negativa. Todas ellas están causadas por un mecanismo extracorpúscular a excepción de la hemoglobinuria paroxística nocturna, la cual es debida a un defecto intrínseco adquirido de la membrana eritrocitaria (mecanismo de hemólisis intracorpúscular).

### 2.2.1 Hemólisis extravascular

En la hemólisis extravascular, la destrucción eritrocitaria ocurre mayoritariamente en el ámbito del sistema mononuclear-fagocítico y suele acompañarse de esplenomegalia. Existen diferentes tipos de hemólisis extracorpúscular:

#### *a) Anemias hemolíticas mecánicas*

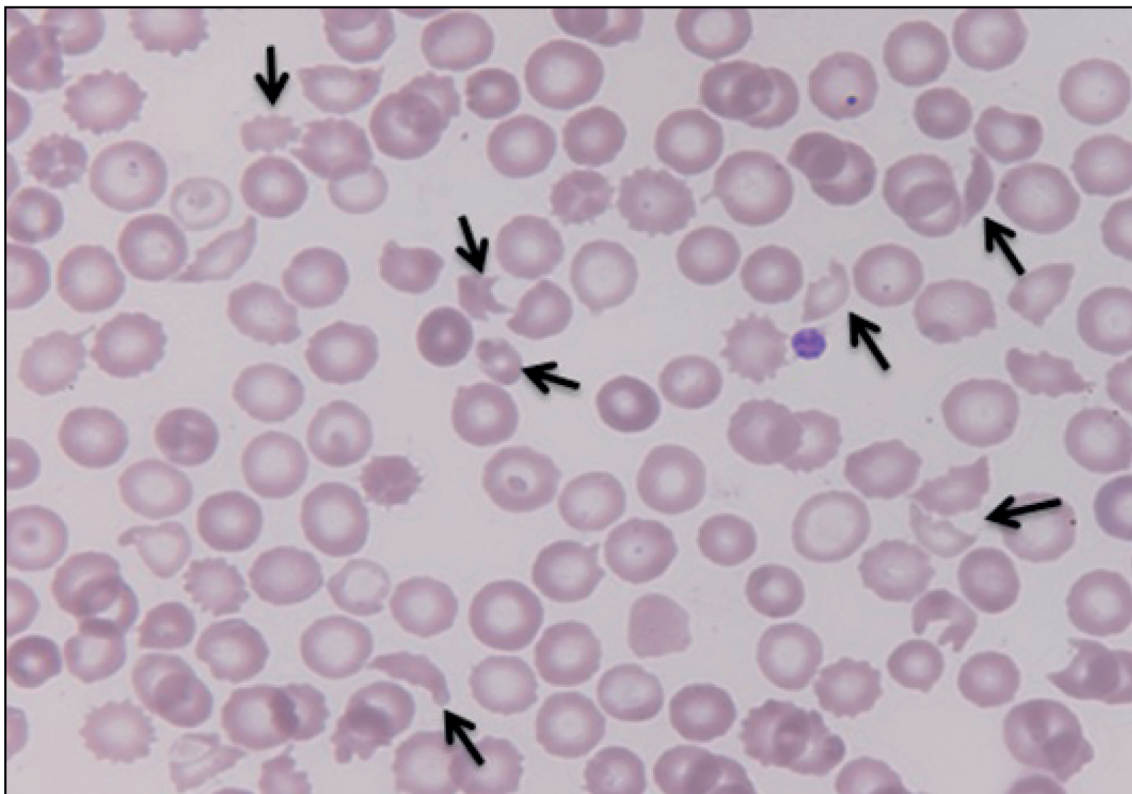
Las anemias microangiopáticas se caracterizan por la formación de agregados plaquetarios intravasculares que provocan la disminución del flujo sanguíneo, con la aparición de complicaciones isquémicas a nivel renal y neurológico, trombocitopenia de consumo y anemia hemolítica debido a la destrucción de los eritrocitos a su paso. Las principales causas de microangiopatía trombótica son la púrpura trombótica trombocitopénica, el síndrome hemolítico urémico y el síndrome de HELLP (*hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets*). En el frotis sanguíneo destacan los eritrocitos fragmentados (esquistocitos) y los esferocitos, junto a los eritrocitos en casco (queratocitos), y se hallan de forma característica en el síndrome urémico hemolítico y en la púrpura trombótica trombocitopénica (Figura 4).

El síndrome de HELLP se caracteriza por ser un trastorno hipertensivo de la gestación en que a una hemólisis se le añade una trombocitopenia y aumento de las enzimas hepáticas. Su patogenia se relaciona con una disfunción endotelial.

Otras situaciones clínicas que pueden causar anemias hemolíticas mecánicas se pueden ver en lesiones del corazón y grandes vasos, como por ejemplo después de la implantación de una prótesis valvular.

#### *b) Anemias hemolíticas por agentes fisicoquímicos*

Agentes tóxicos y oxidantes, tales como el plomo, el arsénico, y determinados fármacos (rifampicina, penicilina) pueden producir hemólisis actuando sobre la membrana eritrocitaria. Las quemaduras extensas ocasionan una intensa deformación de los eritrocitos (piropoiquilocitos), que son rápidamente eliminados de la circulación por las células del sistema mononuclear fagocítico.



**Figura 4:** Microangiopatía trombótica con presencia de esquistocitos (flechas) en sangre periférica. Tinción May Grünwald-Giemsa. Imagen obtenida a x500 con el microscopio Olympus BX43.

### 2.2.2 Hemólisis intravascular

En la hemólisis intravascular la hemólisis tiene lugar preferentemente en el torrente sanguíneo y se acompaña de hemoglobinuria u orinas oscuras.

#### *Hemoglobinuria paroxística nocturna*

Se trata de un trastorno de tipo clonal que afecta a la célula madre pluripotente, lo que repercute sobre las tres series hematopoyéticas en sangre periférica: eritrocitos, leucocitos y plaquetas. En el caso particular de los eritrocitos, éstos presentan una alteración adquirida de la membrana eritrocitaria, que tiene como consecuencia una sensibilidad eritrocitaria aumentada a la acción lítica del complemento (C3b). Se debe a un déficit global de proteínas reguladoras de la actividad del complemento, motivo por el que se eleva su actividad lítica. Estas proteínas poseen en común el hecho de hallarse unidas a la membrana del eritrocito a través de grupos glucosil fosfatidil inositol. El déficit obedece a la existencia de mutaciones somáticas en el gen del fosfatidil inositol glicano de clase A, situado en el cromosoma X.

La HPN afecta a ambos sexos y su mayor incidencia se sitúa entre los 30 y 40 años. Se produce una hemólisis crónica intravascular unida a una hemosiderinuria (pérdida de hierro por la orina). Debido a ésta pérdida, es frecuente el hallazgo de una ferropenia. La anemia

evoluciona en forma de crisis espontáneas durante el sueño (nocturna) o favorecidas por situaciones de estrés (infecciones, intervenciones quirúrgicas o ejercicio intenso). La morfología eritrocitaria suele ser normal, ya que solamente se halla alterada durante la crisis hemolítica aguda (presencia de esferocitos) o cuando existe una marcada ferropenia. El 8 % de los pacientes presentan neutropenia o trombocitopenia. El diagnóstico diferencial incluye otras causas de anemia normocítica y pancitopenia.

## BIBLIOGRAFÍA

**Bain, B.** Blood cells. A Practical Guide. 4ª ed. Oxford: Blackwell publishing; 2006. p. 342-361.

**García MJ, Rodrigo E, Morado M, Hernández F.** Protocolo diagnóstico de las anemias hemolíticas. *Medicine*. 2008; 10(20):1371-4.

**Merino, A.** Manual de citología de sangre periférica. 1ª ed. Madrid: Grupo Acción Médica; 2005. p. 123-128.

**Puigví L, Baumann T, Fernández S, Castro P, Pereira A, Merino A.** Massive erythrophagocytosis by peripheral monocytes and neutrophils in Parvovirus-B19 autoimmune hemolytic anemia. *Ann Hematol*. 2017; on-line. DOI: 10.1007/s00277-017-2957-2.

**Vives Corrons JL.** Anemias hemolíticas: aspectos generales. En: Sans-Sabrafen J, Besses Raebbel C, Vives Corrons JL, editores. *Hematología clínica*. 5ª ed. Madrid: Elsevier; 2006. p. 187.

**Woessner S, Florensa L.** La citología óptica en el diagnóstico hematológico. 5ª ed. Madrid: Grupo Acción Médica; 2006. p. 222-227.

---

## EDUCACIÓN CONTINUADA EN EL LABORATORIO CLÍNICO COMITÉ DE EDUCACIÓN

D. Balsells, B. Battikhi, R. Deulofeu, M. Gassó, N. Giménez, A. Merino, A. Moreno, A. Peña, N. Rico, M. Rodríguez (*Presidente*), MC. Villà.

ISBN 978-84-697-4017-0 – Enero 2018 (recibido para publicación Junio 2017).