

BASES DE LA MEDICINA CLÍNICA

Unidad 15:
HEMATOLOGÍA

Tema 15.3:
ANEMIA MEGALOBLASTICA Y ANEMIA HEMOLÍTICA

Dr. Denis Suárez.



15.3.- Anemias 3. A. Megaloblastica y anemia hemolítica. Dr. Denis Suarez.

ANEMIA MEGALOBLASTICA

1.-INTRODUCCION

La anemia es la causa más frecuente de consulta en hematología y lo esencial es determinar la causa, estudiando el tipo de anemia, en base a parámetros hematológicos, definiendo si se trata de anemia microcítica, normocítica o macrocítica.

Macrocitosis se define como presencia de glóbulos rojos (GR) con volumen corpuscular medio alto (VCM), definido como $VCM > 100$ fL.

La anemia megaloblástica (AM), tiene su nombre del griego megalos (grande) y blástica (inmaduro), las alteraciones en sangre periférica y médula ósea permiten su diagnóstico. La macrocitosis se debe a una falla en la síntesis de DNA, que impide una maduración y división normal. Su clínica es variable, el diagnóstico se establece por parámetros clínicos y de laboratorio. La mayoría de las veces se debe a déficit de B12 y ácido fólico.

2.-EPIDEMIOLOGÍA

Su prevalencia en la población general es del 1 %.

La edad más frecuente de presentación es en mayores de 60 años. Sólo un 10% de los pacientes tienen menos de 40 años. Es infrecuente en niños.

Afecta por igual a ambos sexos

La anemia perniciosa es la causa más frecuente de déficit de B12 adquirido.

3.-ETIOLOGÍA Y ETIOPATOGENIA

La etiología más frecuente (90-95%) es el déficit de Vitamina B12 y Ácido fólico

El consumo diario de B12 es de 10 a 30 ug/día, de los cuales se absorbe 2 -5 ug/día. Existe además una circulación enterohepática donde se reabsorbe 1 ug/día. Las pérdidas diarias son de 1 -2 ug/día.

Una vez ingerida la vitamina a través de los alimentos (hígado, carnes, pescado, huevos, leche, llega al estómago donde por digestión peptídica es captada por el factor intrínseco (FI), secretado por las células parietales del estómago, conformando un complejo que se une a los receptores de superficie del íleon terminal, donde se absorbe, es transferida a la transcobalamina II (proteína sintetizada en el hígado), que la distribuye a la médula ósea y otras células. Se almacena en el hígado y sus reservas duran 3-5 años.

La función bioquímica que cumple la vit B12 es la conversión de metionina y de metilmalonil Coa a Succinil Coa, de ésta forma participa en la síntesis del DNA.

La Anemia Perniciosa es la causa más frecuente del déficit de B12, proceso autoinmune en el cual se producen anticuerpos (AC) contra las células gástricas parietales y el FI. No se sabe si los anticuerpos son la causa o efecto de la gastritis atrófica de estos pacientes. La atrofia conduce a aclorhidria y a disminución o falta de secreción de FI y la consiguiente malabsorción de B12.

Acido Fólico. Es una vitamina hidrosoluble. Sus necesidades diarias son de 50-100 ug. El contenido total en el adulto es de 5-20 mg. Sus reservas pueden agotarse en 4 a 5 meses. Esta presente en verduras verdes y frutas. Se pierde gran parte con la cocción.

Una vez ingerido con los alimentos, se absorbe a nivel de duodeno y primera parte del yeyuno. En el plasma circula como metiltetrahidrofolato, monoglutamato, fuertemente unido a las proteínas, en particular a la betaglobulina.

Los folatos intervienen en.

- 1.- Conversión de ácido forminoglutámico en ácido glutámico
- 2.- Metilación de homocisteína en metionina
- 3.- Síntesis de nucleótidos de pirimidinas en la síntesis del DNA

El déficit de folatos puede deberse a:

- 1.- Ingesta deficiente. Causa nutricional. Causa más frecuente
- 2.- Malabsorción. Enf. Celiaca, sprue tropical, Sd de Asa ciega.
- 3.- Aumento de requerimientos. Embarazo, lactancia, anemia hemolítica, hipertiroidismo. Medicamentos antifólicos como anticonceptivos orales, antiepilépticos, sulfas, etc.

La AM puede estar asociada a otros trastornos endocrinos de carácter autoinmune. (hipotiroidismo, hipertiroidismo, DM II, Sd de Cushing)

4.-CUADRO CLINICO

Generalmente se instala en forma progresiva.

4.1. Síntomas secundarios a anémia. Un 60 % consulta por anemia. ésta es desproporcionada en relación a la clínica v/s cuantía de la anemia. Hay síntomas generales fatigabilidad fácil, astenia, adinamia, sensación de frío, taquicardia, disnea etc. También puede presentarse como pancitopenia, y la sintomatología ser dependiente del grado de compromiso de las otras series (leucopenia, trombopenia).

4.2. Síntomas digestivos Consecuencia del efecto sobre el epitelio digestivo. Pirosis, dispepsia, constipación, glositis, epigastralgia etc.

4.3. Síntomas Neurológicos. Parestesia simétrica, en dedos de pies y manos. Inestabilidad en la marcha. En casos más severos ataxia, paraplejia y pérdida de control de esfínteres

En adultos mayores alteraciones de ánimo, irritabilidad, síntomas depresivos. O incluso alteraciones de conciencia.

Al examen físico, palidez de piel y mucosas, glositis o lengua repapilada, lisa, queilitis angular, edema de extremidades inferiores, visceromegalia, petequias, equimosis.

Al examen neurológico, pérdida de sensibilidad vibratoria, del sentido de posición de piernas, puede haber hiporeflexia y respuesta plantar en extensión. Signos de Romberg y Babinsky positivos. En casos agudos puede haber pérdida de sensibilidad en las manos espasticidad e hiperreflexia en las piernas.

5.-DIAGNOSTICO

El diagnóstico se basa en el cuadro clínico, que se complementa con exámenes de laboratorio.

5.1 Hemograma. Es esencial como parte del estudio.

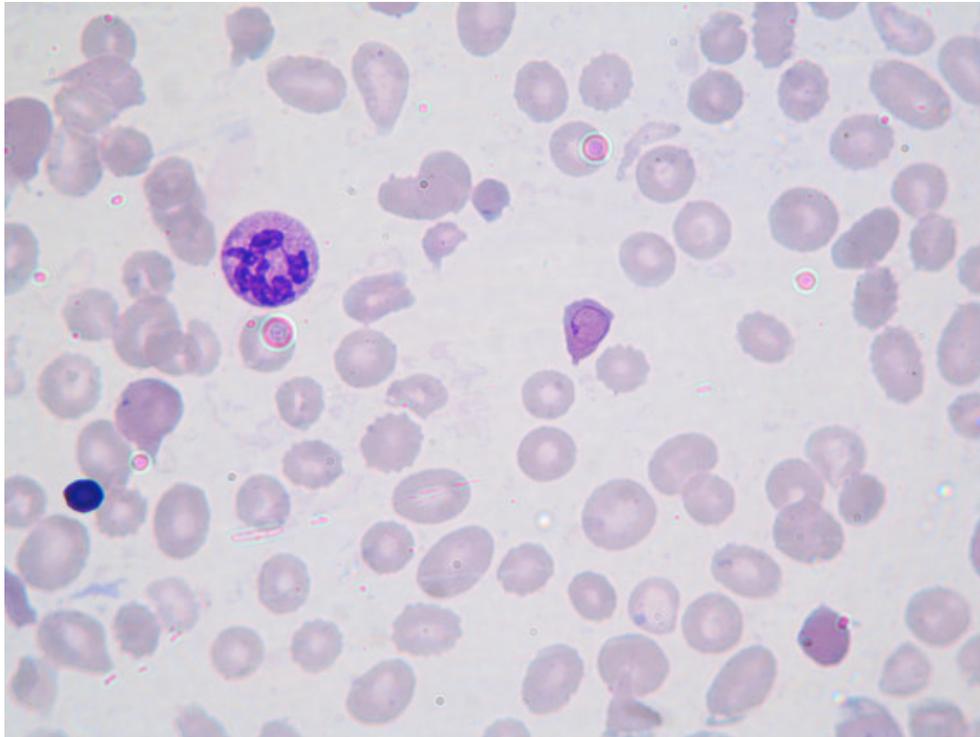
Se puede encontrar anemia en grado variable, de leve a severa, siendo más frecuente lo último a nivel hospitalario, de características macrocíticas marcadas (VCM>105), en algunos casos pancitopenia marcada.

El frotis sanguíneo muestra anisocitosis+, macrocitosis +++, con presencia de megalocitos (glóbulos rojos grandes, ovalados, hipercromos, poiquilocitosis+ con dacriocitos..Si la anemia es marcada presencia de eritroblastos, e inclusiones en los eritrocitos como cuerpos de Howell Jolly, punteado basófilo o anillos de Cabot.

A nivel leucocitario, presencia de neutrófilos poli o hipersegmentados (más de 5 lóbulos nucleares). A nivel plaquetario, trombopenia, en grado variable.

Figura 1. Frotis sangre periférica.

Se observa macrocitosis, megalocitos, dacriocitos, eritrocito con anillo de Cabot (restos de huso mitótico) y un neutrófilo de núcleo hipersegmentado.

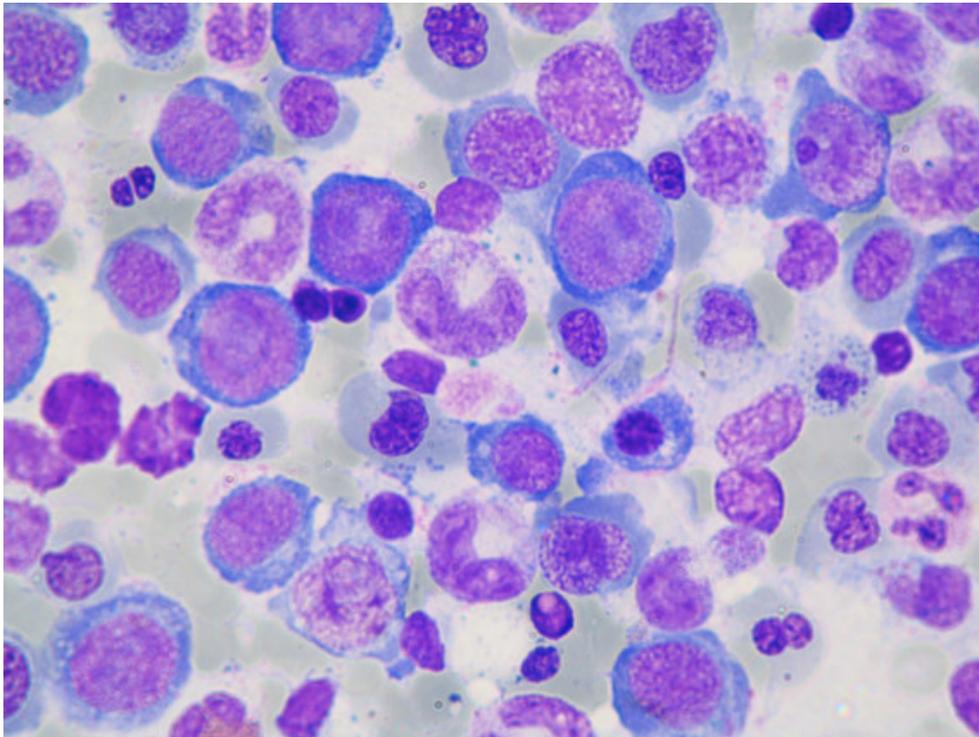


Gentileza TM Tamara Palma F.

5.2.- Mielograma. Permite corroborar la transformación megaloblástica de la médula ósea (MO). La MO es hipercelular, con presencia de megaloblastos, baciliformes y juveniles gigantes y megacariocitos gigantes de núcleo multilobulado.

Figura 2. Frotis médula ósea.

Se observa hiperplasia eritroblástica, megaloblastos y baciliformes de núcleo gigante.



Gentileza TM Tamara Palma F.

5.3.- Niveles Plasmáticos de Vitamina B12 y Acido fólico

Valores bajo niveles normales son diagnóstico

VN: Vit B12	150-400 pg/ml
Folato eritrocitario	6-20 ng/ml
Folato sérico	150-600 ng/cm ³

5.4.-Parámetros bioquímicos.

Aumento de Lactato deshidrogenasa (LDH, preferentemente isoenzima LDH 1) por eritropoyesis ineficaz en la médula ósea.

5.5.- Test de Schilling

Se administra B12 oral marcada , seguido de administración parenteral no marcada. Si la excreción urinaria a las 24 hrs de B12 es menor de 6 %, los

resultados son anormales. En dicho caso se administra B12 marcada, unida a FI, seguido de la administración parenteral no marcada. Si la excreción urinaria es anormal (>6%), se hace el diagnóstico de Anemia Perniciosa. No se hace de rutina.

5.6.- Otros

- Medición de AC anti FI
- Medición de AC anti células parietales
- Medición de ácido metil malónico y homocisteína plasmática
- Endoscopia digestiva alta

6.-DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial debe establecerse con otras causas de anemia macrocítica. Como son:

- Anemia no megaloblástica. Alcoholismo, hepatopatías crónicas y agudas, anemia aplásica, Sd mielodisplástico, mielofibrosis, hipotiroidismo, insuficiencia respiratoria.
- Anemia secundarias a medicamentos antimetabolitos (metotrexato, triamterene, pirimetamina), óxido nitroso, colchicina, neomicina, colestiramina, etc.

7.-EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

Una vez determinado el déficit de vitamina, la respuesta al tratamiento es eficaz con rápida respuesta de parámetros hematológicos, sin recuperación de la atrofia gástrica, y con recuperación neurológica variable. En términos generales se puede decir que el pronóstico es favorable.

8.-TRATAMIENTO

Déficit de B12. Administración parenteral intramuscular por toda la vida.

Déficit de folato. Administración oral por al menos 5 meses, o mientras dura la causa que la produce.

9.-RECOMENDACIONES

PREVENCIÓN . El organismo es incapaz de sintetizar B12 por lo cual debe ser aportado por los alimentos, al igual que ácido fólico.

Las alteraciones morfológicas de la MO cambian rápidamente con la administración de B12, a las 24-48 horas, por lo cual se recomienda tomar el mielograma o medición de niveles plasmáticos, antes de iniciar el aporte de B12 o folatos.

En ancianos puede haber suma de factores que pueden contribuir a su aparición (bajos aportes, disminución de acidez gástrica, fármacos etc.). Un 5 a 10 % de ancianos a nivel mundial presentan AM.

Un 4 % de pacientes con AM desarrollan un carcinoma gástrico a lo largo de su vida, por lo cual se recomienda control endoscópico regular o según sintomatología.

Considerar mayores aportes de folato en situaciones de aumento de requerimientos o consumo: embarazo, lactancia, prematuros, hemodiálisis cuadros de hemólisis, resección ileon terminal o gastrectomizados,

10.- DERIVACIONES

Como causal de anemia severa o pancitopenia, su hallazgo implica la derivación a Hematología, para efectuar estudio. A gastroenterología por EDA. A Neurología por trastornos neurológicos.

11.-BIBLIOGRAFIA

1. Harrisons . Principles of Internal Medicine 16 Ed.2005 , pp 601-607.
2. Colon Otero G. A practical approach to the differential diagnosis and evaluation of the adult patient with macrocytic anemia. Med Clin North. 1992 May 76(3)
3. Wintrobe Clinical Haematology. Megaloblastic Anemia. 11 ed., 2004 pp1367-1388.
4. Gastroenterology. Perniciosis anemia. Burney J. 1989 ,96:1434.
5. NEJM Anemia perniciosa 1997 , 337. 144.

12.- CASO CLINICO

Paciente de 63 años, sexo femenino, con antecedentes de Hipertensión arterial crónica, en tratamiento con enalapril, hipotiroidismo en tratamiento Eutirox 100 ug / día. Consulta en Servicio de Urgencia por cuadro de 6 meses de evolución de CEG, fatigabilidad fácil y episodio reciente de lipotimia. Hospitalizada se traslada a Servicio de Medicina.

A su ingreso destaca presencia de palidez de piel con leve tinte icterico. Examen neurológico demuestra disminución de fuerzas de EESS y EEII, sensación urente en planta de pies, perdida de sensibilidad simétrica de pulpejos y manos. Babinsky negativo.

Exámenes de laboratorio

Hemograma: Hto 22 %, Hb 7.6 g/dl, VCM 123 fL, CHCM 34 g/dl, leucocitos 4.210 xmm³, plaquetas 113.000 xmm³, reticulocitos 4%. Macrocitosis +++,anisocitosis++

Bioquímica BUN 20, creatinina 1.41 mg/dl, LDH 2.493 U/l, Bilirrubinemia total 2.5 mg/dl, bilirrubinemia directa 0.6 mg/dl, TSH 7.09.

¿Cuál es la causa mas probable de su anemia macrocítica?

- A Falta de ingesta de verduras y frutas
- B Hipotiroidismo
- C Falta de ingesta de carne
- D Malabsorción de folatos
- E Gastritis atrófica autoinmune.**

Respuesta correcta: E.

La causa más probable de su anemia, es la gastritis atrófica que se produce en personas mayores, falta de producción de factor intrínseco y falta de absorción de Vit B12. y producción de anemia megaloblástica (anemia perniciosa). La falta de ingesta de carne no produce anemia megaloblástica ya que se requiere pequeñísimas cantidades en la alimentación. La anemia megaloblástica por déficit de folatos, se observa generalmente en personas con altos requerimientos y poca ingesta, como embarazadas o adolescentes en crecimiento, anemias hemolíticas o diarreas crónicas. El hipotiroidismo se asocia a anemia perniciosa como otra enfermedad autoinmune.

ANEMIA HEMOLITICA

1.-INTRODUCCIÓN

El término hemólisis implica destrucción aumentada de glóbulos rojos.

El GR vive normalmente 120 días en la sangre, siendo destruido por el bazo e hígado cuando presenta alteraciones de membrana o viscosidad interna. Cuando esto ocurre traduciendo un acortamiento de vida de GR, que sobrepasa la producción, estamos en presencia de una anemia hemolítica, la cual puede ser primaria o ser expresión de una enfermedad subyacente.

2.- EPIDEMIOLOGÍA

Puede presentarse a cualquier edad, no existiendo diferencias según sexo. La causa puede ser idiopática en aproximadamente 50 %, siendo en el resto expresión de una enfermedad subyacente (LES, LLC, Sd linfoproliferativo, neoplasia oculta, drogas, infecciones etc.). En pacientes jóvenes, generalmente hay un causal genético, a mediana edad un factor inmune, a edades mayores puede estar asociado a neoplasias.

3.-ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La Anemia hemolítica (AH) se caracteriza por:

- 1.-Acortamiento de vida media normal del GR
- 2.-Acumulación de productos del catabolismo de la Hb
- 3.-Aumento de eritropoyesis en la médula ósea (MO), como intento de compensar la pérdida de hematíes.

De acuerdo al mecanismo de destrucción de GR, se observan 2 tipos de hemólisis:

3. 1. **Hemólisis Intravascular.**

En este caso la destrucción se produce en el interior de la circulación general, y el contenido del GR sale al plasma. La Hb libre se une a la haptoglobina, la consume y finalmente es filtrada en la orina (hemoglobinuria). Se reabsorbe por las células tubulares, que puede ser detectado en la orina con la descamación de células (hemosideruria). Cuando se supera la capacidad tubular hay hemoglobinuria, además hay consumo de Haptoglobina por los grupos HEM liberados, una vez agotado aquellos estos se unen a la albúmina generando metalbúmina. En el frotis de sangre puede observarse esquizocitos (figura 5). Se les llama anemias hemolíticas microangiopáticas.

Causas:

- coagulación intravascular diseminada (CID), hay depósitos de fibrina
- prótesis valvulares en recambio de válvulas cardíacas disfuncionantes.
- transfusión incompatible

- mordedura de araña (Loxocelos Laeta),

3.2. Hemólisis Extravascular.

En este caso hay destrucción en lugares donde habitualmente se destruye el GR, es decir, en el bazo. Es la causa más común de hemólisis.

Causas:

3.2.1. Alteración del **glóbulo rojo o corpusculares:**

3.2.1.1. Congénitas: falla en la **membrana**: como en la esferocitosis congénita, ovalocitosis congénita.

falla de la **hemoglobina**: como en la talasemia, anemia de células falciformes.

falla de **enzimas** : déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD) o pirovato quinasa (PK).

3.2.1.2. Adquiridas: hemoglobinuria paroxítica nocturna (HPN). Hay una disminución de antígenos CD55 y CD59 en la membrana globular, que lo hace más sensible a la destrucción por complemento.

3.2.2. Alteración del **ambiente o extracorpúsculares.**

Hay presencia de anticuerpos calientes o fríos, contra el GR. El test de Coombs es el examen más importante.

No hay hemoglobinemia, hemoglobinuria ni hemosiderinuria, ya que la destrucción ocurre fuera de la circulación, en el sistema reticuloendotelial del bazo o hígado.

4.- CUADRO CLÍNICO

La sintomatología va a ser dependiente de la intensidad de la anemia y forma de presentación.

En cuadros agudos, hay anemia severa, con sintomatología que la caracteriza, palidez de piel y mucosas, CEG, astenia, adinamia, malestar general, decaimiento, taquicardia, polipnea y tinte icterico de piel que puede hacer pensar en otros diagnósticos (hepatitis), en algunos casos puede haber fiebre y dolor abdominal.

En cuadros crónicos hay igual sintomatología pero menos marcados.

Al examen físico, palidez, ictericia, hepatoesplenomegalia. En pocos casos hay dolor abdominal que puede confundirse con cuadro de abdomen agudo.

5.-DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en elementos clínicos y de laboratorio. Se preguntará por síntomas y signos que orienten a la posible causa (antecedentes familiares, fármacos, antecedentes de cálculos biliares, exposición a tóxicos o síntomas de enfermedad autoinmune como lupus eritematoso sistémico (LES) o artritis reumatoide (AR).

Los exámenes están orientados a confirmar la presencia de hemólisis y la etiología subyacente.

5.1.-Hemograma. Anemia en grado variable, a veces severa. Puede haber macrocitosis por la reticulocitosis. Al frotis se observa anisocitosis, poiquilocitosis, microcitosis (esferocitosis congénita), macrocitosis, policromatofilia, punteado basófilo. Recuento de reticulocitos marcadamente aumentados.

Figura 3. Frotis de sangre de anemia hemolítica autoinmune, con esferocitos y policromasia (glóbulos rojos más jóvenes de color celeste mas oscuro).

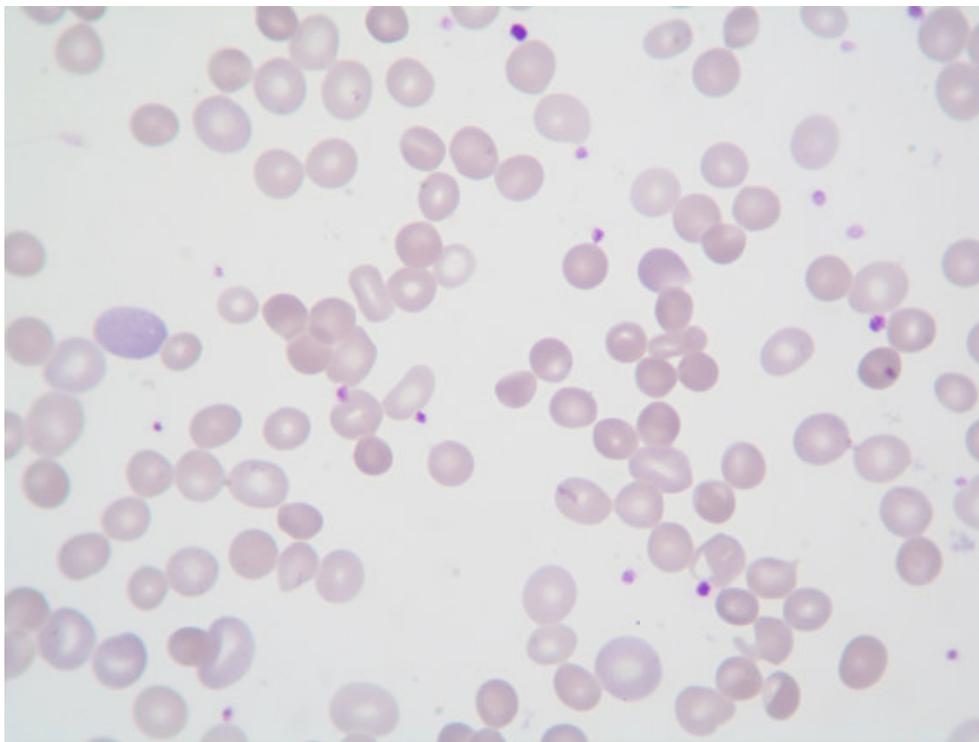
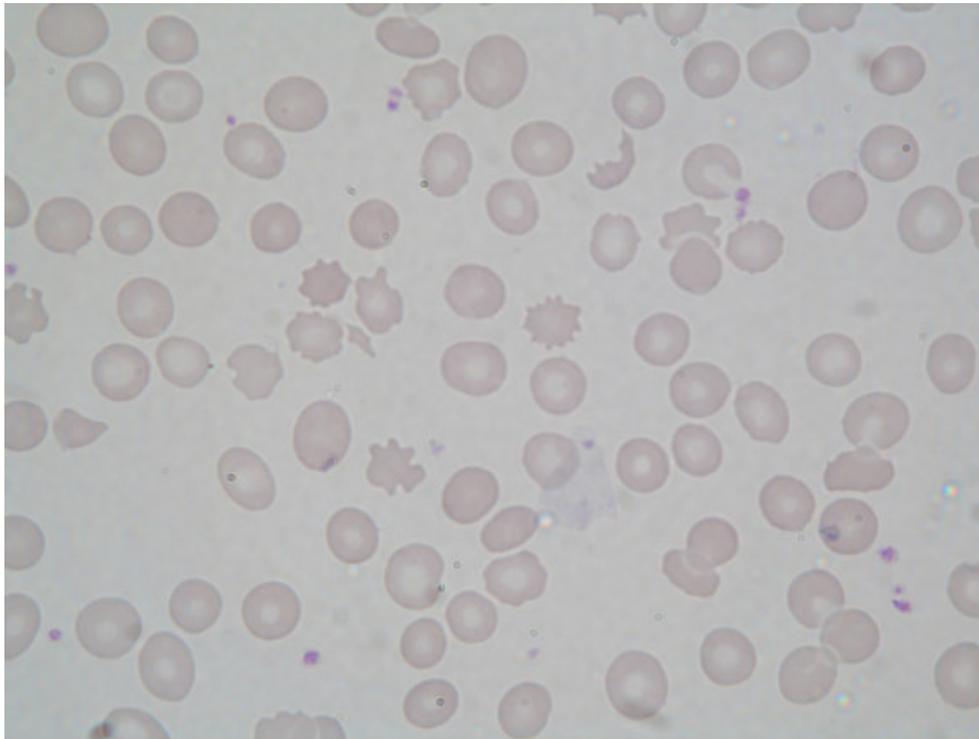


Figura 4. Frotis de sangre de anemia hemolítica microangiopática. Se observan esquizocitos (eritrocitos fragmentados).



5.2. Mielograma. Muestra presencia de hiperplasia eritroblástica marcada en todas sus etapas de diferenciación.

5.3.-Test de Coombs directo e indirecto. Permite detectar presencia de AC adheridos al glóbulo rojo (directo) o circulantes en el suero (indirecto).

5.4.-Pruebas complementarias, según clínica

-screening reumatológico: ANA, ENA, C3, C4.

-serología viral: VIH , VHB , VHC, Parvovirus etc.

-estudio de imágenes : radiografía tórax, ecografía abdominal.

5.5 Bioquímica: Bilirrubina aumentada, de predominio Indirecto
Deshidrogenasa láctica (LDH) aumentada.

5.6.-Pruebas específicas

Test de HAM , para HPN.

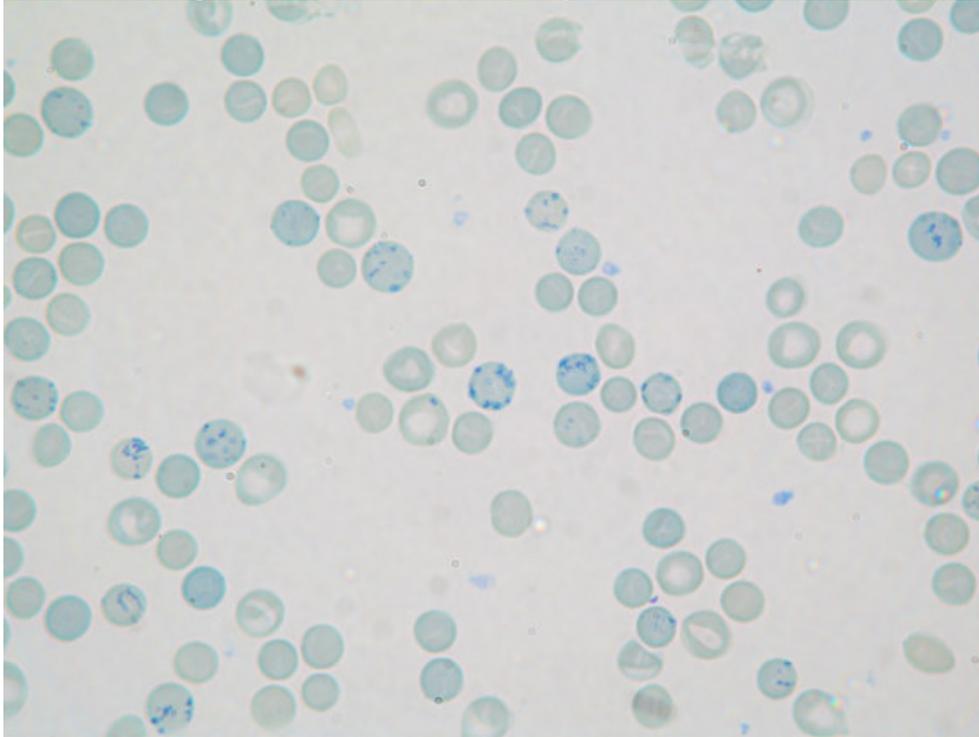
Resistencia osmótica

Determinación enzimática (G6PD , PK)

Citometría de Flujo : CD55, CD59, para estudio de hemoglobinuria paroxítica nocturna.

5.7.- Otras : hemosiderinuria, crioaglutininas, hemoglobinemia, electroforesis de hemoglobina (para estudio de hemoglobinopatías).

Figura 5. Frotis sanguíneo con reticulocitosis (tinción azul cresil brillante).



6 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial se efectuará con:

Síndrome colestasico, coledocolitiasis , colecistitis aguda, hepatitis.

Abdomen agudo

Transfusión incompatible

Neplasias

7.-EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

La evolución y pronóstico depende de la causa y enfermedad subyacente.

En cuadros agudos, Coombs positivo a Ac calientes, la respuesta a esteroides es favorable, en casos secundarios a fármacos, la respuesta es satisfactoria al retirar el tóxico. En cuadros de enfermedad subyacente el pronóstico dependerá de la patología y el tratamiento de base.

8.-TRATAMIENTO

8.1 Sintomático. Transfusiones en caso de anemias sintomáticas. Cuidado en anemias hemolíticas autoinmune (AHA), por riesgo de mayor hemólisis.

8.2 Etiológico

- AH Autoinmunes. Corticoides , inmunosupresores , o esplenectomía
- AH medicamentosas . supresión del fármaco
- AH congénita. Esplenectomía en esferocitosis familiar.
- Tratamiento de enfermedad subyacente LES, leucemia linfática crónica, linfomas.

9.- RECOMENDACIONES

No hay medidas preventivas en casos congénitos
Evitar factores desencadenantes temperaturas extremas, tóxicos , oxidantes
Siempre descartar enfermedad subyacente
Aportar ácido fólico en casos de hemólisis aguda y crónica.

10.- DERIVACIONES

Derivar a Hematología, para efectuar estudio y tratamiento
Derivar a la especialidad que corresponda en caso de enfermedad subyacente

11.- BIBLOGRAFIA

1. Harrison Principles of Internal Medicine . 16 ed, 2005,hemolytic anemia
2. Wintrobe Clinical Hematology Hemolytic Anemia 10Ed. 2004, pp1111-1116, pp1296-1300.

12. CASO CLÍNICO

Paciente de 72 años de edad, varón, con antecedentes de DM II en tratamiento con glibenclamida, HTA crónica en tratamiento con enalapril. Ingresa con historia de 2 semanas de evolución, de CEG, fiebre, astenia, e ictericia progresiva .

A su ingreso paciente con tinte icterico, taquicárdico, con frialdad de piel., leve esplenomegalia.

Laboratorio

Hemograma Hto 27 %, Hb 9.1 g/dl, VCM 105 fL, recuento de leucocitos 16.300 xmm³, plaquetas 242.000 xmm³, reticulocitos 28%. Al frotis: anisocitosis ++ , poquilocitosis++, eliptocitos+, esferocitos+, dacriocitos+, microcitosis++, macrocitosis+ , policromasia++.eritroblastos 5.

Bioquímica BT 5.82 mg/dl, BD 1.34 mg/dl,

Test Coombs Directo positivo +++

Test de Coombs indirecto positivo ++

C3-C4 normales

AC AntiDNA negativos

AC Anti nucleares negativo

Rx tórax normal

TAC de Abdomen normal

Crioaglutininas negativas.

¿Qué tratamiento le indica usted en forma inmediata?

- a) esplenectomia
- b) corticoides**
- c) ácido fólico
- d) transfusión de glóbulos rojos
- e) inmunosupresores

Respuesta correcta b). Comentarios: El tratamiento indicado son los corticoides. La transfusión de glóbulos rojos en una anemia hemolítica autoinmune, puede agravar la hemólisis. El ácido fólico está indicado pero no es una urgencia. La esplenectomia e inmunosupresores, están indicados cuando fracasa el tratamiento esferoidal.