

Cuadro clínico, clasificación y diagnóstico

Por STIG SJÖLIN

El cuadro clínico varía grandemente en los estados hemolíticos. En general hay una estrecha relación entre el cuadro clínico y el grado de hemolisis, ofreciendo la hemolisis intensa signos clínicos graves. Por otra parte, el cuadro clínico es fundamentalmente independiente de factores tales como la causa de la hemolisis y la edad del paciente. Las únicas excepciones notables e importantes a esta regla se ven durante los primeros meses de la vida.

En caso de hemolisis marcada los signos del comienzo son: palidez, laxitud, intranquilidad, ictericia, dolores en la espalda y extremidades, pirexia, palpitations y disnea. El cuadro clínico y el examen preliminar solos bastarán generalmente para dar el diagnóstico en tales casos: hay siempre anemia y, como regla, hiper-bilirrubinemia, marcada reticulocitosis y anisocitosis. Se observan frecuentemente normoblastos en la sangre periférica, habiendo también comunmente leucocitosis y una "desviación a la izquierda". La hemolisis puede ser tan rápida que se producen hemoglobinemia y hemoglobinuria. La haptoglobina del suero es prácticamente nula. Hay siempre aumento en la excreción de urobilinógeno por la orina y las heces. La esplenomegalia es frecuente y puede ocurrir también aumento de tamaño del hígado.

Una hiper-hemolisis ligera es, sin embargo, caracterizada por ausencia de signos físicos, habiendo a veces ligera ictericia, sin anemia y sin síntomas por parte del paciente. En estados de más cronicidad, por ejemplo: algunos casos de esferocitosis congénita, el paciente puede mantenerse libre de síntomas durante largos períodos. En tales casos la atención es a menudo atraída hacia la enfermedad solo durante las exacerbaciones agudas o por los accesos de dolor abdominal o los síntomas de enfermedad biliar vesicular. El diagnóstico en dichos casos puede ser muy dudoso y puede hallarse enteramente independiente de la sagacidad o agudeza de observación del médico, siendo necesaria una vigilancia especial cuando no existe anemia. El grado de hiper-hemolisis es entonces tan ligero que la médula ósea, al aumentar su producción, es capaz de compensar las pérdidas debidas a la hemolisis. Tales casos de enfermedad hemolítica compensada pueden ir asociados con hiper-bilirrubinemia, y el nivel de haptoglobina puede hallarse bajo, pero comunmente una reticulocitosis es el único signo. La reticulocitosis puede no ser nunca considerada sino simplemente como un signo indirecto de hiperhemolisis, sin embargo; y nunca es permisible basar el diagnóstico de una alteración hemolítica solamente en el ha-

llazgo de un conteo elevado de reticulocitos, siendo en el caso de estos pacientes, que están libres de síntomas, que el clínico requiere la ayuda del laboratorio especializado para determinar la supervivencia de los hematíes y llegar así al verdadero diagnóstico.

Cuando la investigación de un caso ha adelantado tanto que se demuestra la hiperhemolisis, queda entonces la importante tarea de establecer exactamente qué tipo de alteración hemolítica está padeciendo el enfermo. Aunque nuestros conocimientos de las causas de los estados hemolíticos es aún incompleta, la más clara y útil clasificación desde el punto de vista clínico es la que se basa en la patogenia. En general estos estados pueden ser divididos en tres grupos (tabla 1). El primero incluye aquellas alteraciones en las cuales el defecto básico es un defecto intrínseco de los hematíes. En el segundo grupo tenemos los casos en que se producen hematíes normales siendo el proceso hemolítico causado por cierto factor extracorpúscular. Finalmente, el tercer grupo incluye casos en los cuales se conoce que la hemolisis es debida a una combinación de factores intra y extracorpúsculares. (Tabla 1, pág. 77.)

Los chances de distinguir estos tres grupos son de un modo general buenos, pero puede ser difícil si el paciente ha recibido recientemente una transfusión de sangre, por lo que, de ser posible, no deberá administrarse sangre hasta que el diagnóstico no haya sido aclarado.

En este artículo solo vamos a discutir algunos de los más importantes de estos estados hemolíticos y sólo aquellos factores y tests de laboratorio que no han de ser tratados más adelante en este symposium.

DEFECTOS INTRACORPUSCULARES

La mayoría de las anemias hemolíticas debidas a factores intracorpúsculares son

hereditarias. En esos estados una buena parte de apoyo es, en efecto, obtenida de la historia familiar y de la investigación de los parientes del enfermo, pero debe recordarse que hay pacientes con anemia hemolítica hereditaria cuyos padres y miembros de la fratria son saludables. La anemia hemolítica hereditaria puede producir síntomas desde el nacimiento mismo. A este respecto, debe subrayarse que los hematíes del recién nacido son macrocíticos y contienen hemoglobina fetal y que su patrón enzimático es diferente del de los hematíes de los adultos y su resistencia osmótica mayor. El cuadro hemático característico de varios síndromes hemolíticos hereditarios es por lo tanto modificado a menudo en el período neonatal y durante los primeros tiempos de la infancia.

La *esferocitosis hereditaria* se hereda como mendeliana dominante, y es más frecuentemente reconocida por primera vez durante la segunda infancia o la juventud, pero se han diagnosticado casos casi al primer o pocos días después del nacimiento, siendo el principal aspecto que caracteriza a los hematíes en esta condición la microesferocitosis. Y dado que la técnica sea cuidadosa, la resistencia osmótica puede encontrarse por lo general disminuida. Las oportunidades para demostrar la anomalía de los hematíes crecen si se incuban éstos previamente a 37° C. por 24 horas, encontrándose entonces la resistencia osmótica bastante descendida.

El grado de hemolisis espontánea está aumentado después de la incubación; y si se agrega glucosa resulta entonces disminuida la autohemolisis en el mismo grado que en los hematíes normales. Se ven crisis aplásticas en la *esferocitosis hereditaria*, caracterizándose estos casos por un cese súbito de la función de la médula ósea con grados variables de

anemia, leucopenia y trombocitopenia. De los estudios algo extensivos que han sido realizados parece ahora posible deducir que la hiperhemolisis en la esferocitosis hereditaria sea debida a defectos genéticamente determinados en el metabolismo de los hematíes.

La *anemia hemolítica no esferocítica* parece ser también heredada como mendeliana dominante. Esta enfermedad, que es relativamente rara, ha sido descrita en niños recién nacidos, y puede presentar semejanzas con la eritroblastosis fetal grave. En la mayoría de los casos que han sido publicados se describen síntomas tales como ictericia y anemia, presentes desde los primeros tiempos de la vida. No hay microesferocitos, y la resistencia osmótica es normal. Selwyn y Dacie han demostrado que hay al menos dos tipos principales de anemias no esferocíticas. El tipo I se caracteriza por un grado moderado de ovalocitosis; hay tendencia a una resistencia osmótica aumentada anormalmente después de la incubación; la tasa de autohemolisis se halla dentro del rango normal o solo ligeramente aumentada; y la adición de glucosa reduce el grado de autohemolisis, pero menos que en el caso de hematíes normales. Los casos del tipo II tienen macrocitos redondos; después de la incubación la resistencia osmótica de los hematíes disminuye notablemente; la ratio de autohemolisis está notablemente aumentada; y la adición de glucosa aumenta más bien que disminuye la autohemolisis. Se encuentra a veces marcado punteado basófilo y es posible que estos casos formen un tercer grupo. El defecto esencial de los hematíes en la anemia hemolítica hereditaria no-esferocítica parece ser bioquímico y diferir en naturaleza del que existe en la esferocitosis hereditaria.

La *anemia hemolítica congénita con marcada formación de cuerpos de Heinz* es una enfermedad rara que afecta pre-

dominantemente a los lactantes prematuros y causada probablemente por un defecto congénito de los hematíes. La alteración es, como regla, transitoria (aunque a veces fatal), pero algunos casos parecen persistir hasta la última parte de la segunda infancia. Este grupo incluye sólo casos espontáneos, es decir aquellos casos en que no pueden ser incriminados agentes tóxicos tales como la anilina, sulfanilamida o vitamina K.

La *picnocirosis infantil* es una "nueva enfermedad", descrita recientemente por Tuffy, Brown y Zuelzer, quienes publicaron 11 casos de recién nacidos, tanto prematuros como a término, con anemia hemolítica aguda intensa, caracterizada por un aumento en el número de picnocitos o "células en virola". Estas células son hematíes retorcidos o contraídos con prominencias espinosas, que parecen ocurrir regularmente en pequeño número en lactantes normales hasta la edad de 2 ó 3 meses. La enfermedad se asocia a hiper-bilirrubinemia neonatal. Es transitoria, y responde a las transfusiones. Los factores genéticos juegan probablemente un rol en su desarrollo.

La *talassemia menor* es a menudo difícil de diagnosticar. Ella representa el estado heterocigótico de un gene autosómico parcialmente dominante, y se caracteriza por la presencia de numerosas células en "blanco de tiro" (target cells), aumento de la resistencia osmótica y aumento en la concentración de la hemoglobina A². En muchos casos pueden demostrarse además pequeñas cantidades de hemoglobina fetal. La tasa de destrucción de los hematíes es generalmente normal. La *talassemia mayor*, o anemia de Cooley, representa el estado homocigótico. La enfermedad hace generalmente su primera aparición durante el período de la primera infancia. Los aspectos más típicos son: mar-

cada anemia hemolítica con presencia de hematíes pálidos, irregulares, a veces fragmentados y "target cells"; resistencia osmótica aumentada y alta concentración de hemoglobina fetal, no encontrándose hemoglobinas anormales. La talasemia no es por lo tanto a ser considerada como una hemoglobinopatía verdadera. No está, además, confinada solamente a personas de ancestro mediterráneo.

La *hemoglobinuria paroxística nocturna* es una enfermedad de adultos y muy pocos casos han sido descritos en niños. No hay antecedentes familiares de la condición, a pesar de que la enfermedad es debida a un defecto intracorpúscular.

CAUSAS EXTRACORPUSCULARES

Las anemias hemolíticas debidas a factores extracorpúsculares se clasifican usualmente como anemias hemolíticas adquiridas. Un gran número de estas anemias son debidas a anticuerpos y nuestro elemento de diagnóstico más importante en estos casos es la prueba de Coombs directa.

La *enfermedad hemolítica del recién nacido* se caracteriza por el hecho de que los anticuerpos son pasivamente transferibles, siendo el proceso hemolítico por consiguiente transitorio, cediendo el grado de hemólisis paralelamente al natural decremento de las globulinas inmunes.

Anemias hemolíticas idiopáticas. Entre las anemias hemolíticas hay siempre casos en que no se puede descubrir factor etiológico alguno, clasificándose éstas como anemias hemolíticas idiopáticas. El cuadro clínico varía ampliamente, pero los signos son raras veces tan insignificantes como los que suelen encontrarse en ocasiones en la esferocitosis hereditaria, siendo el comienzo en los niños brusco. Algunos casos de comienzo agudo, de corta duración y recuperación espontánea han sido referidos a

menudo como anemia de Lederer. En la mayoría de los casos la reacción de Coombs directa es positiva y se pueden demostrar usualmente anticuerpos "calientes", denominándose en estos casos la alteración "anemia hemolítica inmune", y el hecho de que no se puedan demostrar anticuerpos en algunos casos tal vez sea debido a imperfecciones de la técnica serológica. Las anemias hemolíticas idiopáticas pueden ir acompañadas de trombocitopenia, siendo raras las crisis aplásticas. Las anemias hemolíticas idiopáticas pueden ocurrir raramente durante los primeros meses de la vida, probablemente a causa de que la capacidad para formar anticuerpos es entonces mínima, siendo los pacientes más pequeños hasta ahora reportados de 2½, 5 y 5½ meses de edad.

Anemia hemolítica sintomática. Puesto que tenemos a la disposición métodos seguros para medir el promedio de supervivencia de los hematíes, se ha demostrado que la anemia generalmente ligera, pero a veces intensa, que acompaña a muchos estados patológicos graves y prolongados, es debida, al menos en parte, a un acortamiento de la supervivencia de los hematíes. A veces ciertos casos de este tipo pueden presentar marcados signos hemolíticos. En varios pacientes de anemia hemolítica sintomática ha resultado positiva la reacción de Coombs directa, y es probable que el mecanismo de la hemólisis sea semejante al de los procesos hemolíticos "auto-inmunes". Cierta número de estados que pueden causar anemias hemolíticas sintomáticas ocurren durante la niñez, por ejemplo: leucemia, púrpura trombótica trombocitopénica, osteopetrosis, lupus eritematoso y cirrosis del hígado.

Las *anemias hemolíticas debidas a infecciones virales* son raras en el niño, siendo probablemente la neumonía a virus y la mononucleosis infecciosa las

causas más frecuentes aunque se han visto casos descritos a seguidas del sarampión y del herpes simplex, habiéndose incriminado a algunos anticuerpos y en los casos consecutivos a neuromonía viral éstos han sido de la variedad "fría".

Anemias hemolíticas causadas por agentes químicos. Entre los agentes químicos que pueden inducir anemias hemolíticas, la vitamina K sintética hidrosoluble resulta de especial interés para el pediatra, ya que se sabe ahora ciertamente que dosis excesivas de vitamina K administradas a recién nacidos prematuros pueden ocasionar anemia hemolítica progresiva durante las primeras semanas de la vida. Es dudoso, sin embargo, que esto resulte cierto en todos los infantes prematuros y no solamente en aquellos que presentan células sensibles. El cuadro hemático se caracteriza por un gran número de cuerpos de inclusión de Heinz y numerosos hematíes retorcidos y fragmentados. La enfermedad es auto-limitada, aunque se han reportado casos de muerte por "kernicterus".

COMBINACION DE FACTORES INTRA Y EXTRACORPUSCULARES

Refiriéndonos al tercer grupo principal, el de factores combinados intra y extracorpúsculares, deberemos señalar en primer término que ellos ofrecen ejemplos de un "nuevo" mecanismo de hemólisis. Se sabe desde hace mucho tiempo que ciertas personas, principalmente de la raza negra, desarrollan anemia hemolítica después de serles administrada la droga antimalárica *Primaquina*, y que otros, principalmente de descendencia griega e italiana, desarrollan anemia hemolítica después de haber comido *fava beans* o después de inhalar el polen de dicha gramínea, y desde entonces se ha señalado que los hematíes de estas personas son sensibles a los agentes respectivos, conduciendo

la exposición a los mismos a la hemólisis. Debido a una anomalía bioquímica inherente, estos hematíes *primaquino-sensibles* forman cuerpos de Heinz más rápidamente que los hematíes no sensibles, siendo altamente probable que estos hallazgos ayudarán también de modo significativo a la aclaración de otras anemias hemolíticas causadas por agentes químicos en personas sensibles a los mismos. Hay, por ejemplo, muchos datos en favor de que algunas anemias hemolíticas inducidas por la vitamina K, la naftalina y la sulfanilamida corresponden a este grupo.

Importancia de la determinación de la supervivencia de los hematíes. Está demostrado que con la ayuda de pruebas muy simples de laboratorio podemos estar en condiciones, frecuentemente, de establecer con certeza la naturaleza de una anemia hemolítica en un paciente dado. Por otra parte, debe subrayarse que a menudo se requieren facilidades de laboratorio más avanzadas para poder llegar a un diagnóstico correcto. Esto lo ilustraremos más adelante en este symposium. Por el momento sólo queremos subrayar el valor de las determinaciones repetidas o en serie de la supervivencia de los hematíes, especialmente en los casos en que haya duda con respecto al grupo principal en que debe colocarse dicho caso. En un paciente con osteopetrosis que nosotros examinamos, pudimos demostrar con la ayuda del cromo radioactivo que los hematíes del paciente tenían un tiempo reducido de supervivencia después de la *auto-transfusión*. En otras palabras, había anemia hemolítica. Los hematíes marcados con el cromo procedentes de un donante sano se conducían en la misma forma cuando eran inyectados a este paciente. Estas investigaciones establecen así el hecho de que se hallaba en juego un factor extracorpúscular, pero no fue sino cuando los hematíes marcados con cromo del enfermo demos-

traron supervivencia normal al ser transfundidos a un recipiente sano que se pudo demostrar que la hiper-hemolisis era debida exclusivamente a un factor extracorpúscular. De igual modo es posible demostrar defectos intracorpúsculares, y hasta factores intra y extracorpúsculares, siendo los estudios de supervivencia de los hematíes en genotipos variados de gran valor para in-

vestigar la parte que juegan los diferentes anticuerpos para causar hemolisis en casos individuales.

Cuando se sospecha una anemia hemolítica, deberá hacerse siempre una cuidadosa investigación clínica y de laboratorio a fin de establecer el diagnóstico correcto, pudiendo servir de guía para analizar tales casos los pasos enumerados en la table 2. (Pág. 77.)