



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín del Hospital Clínico para sus graduados en provincia**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de Ciencias Médicas**. Este tiene el propósito de evidenciar la evolución del contenido y poner a disposición de nuestra audiencia documentos académicos originales que han impulsado nuestra revista actual, sin embargo, no necesariamente representa a la línea editorial de la publicación hoy en día.

ENFOQUE CLINICO DEL SINDROME HEMOLITICO

Dr. Marcelo Fernández R.

INTRODUCCION

La hemólisis se define como el acortamiento de la vida media del glóbulo rojo maduro.

La hemólisis es un síndrome y como tal, una vez demostrada, debe buscarse la etiología, sin embargo, en un alto porcentaje la investigación es infructuosa, rotulándose al final como enfermedad hemolítica esencial.

Las causas más frecuentes de hemólisis en Chile (apreciaciones de hematólogo) son:

- 1.- esencial
- 2.- secundaria a infecciones
- 3.- asociado a hematopatías y enfermedades de médula y otras hemólisis sintomáticas.
- 4.- microsferocitosis familiar, dentro de las causas intracorporales.

En el plano mundial, la 1ª causa es la malaria.

FISIOLOGIA Y FISIOPATOLOGIA DE LA DESTRUCCION DEL ERITROCITO

En condiciones normales la vida media del G.R. es de 120 ds. Esto significa que el 0.83% (50 ml de sangre) es destruido diariamente.

El G.R. envejecido es captado por el SRE. li- sado y la Hb es fraccionada en: Globina que es devuelto al pull protéico y grupo Hems. Este último a su vez es desposeido el Fe que se incorpora a los depósitos medula res de este ión para ser nuevamente usado en la síntesis de Hb. El grupo protoporférico remanente es degradado a Bilirrubina indirecta (no atraviesa el filtro renal, in soluble en agua, soluble en alcohol) la que se conjuga con ac. glucorónico en el hígado formando bilirrubina di recta (atraviesa el filtro renal-soluble en agua). En el intestino, por acción de la flora bacteriana se transfor ma en urobilinógeno, urobilina y otros compuestos. Par te de ellos son reabsorvidos y vuelven a excretarse a través del hígado y otra fracción se elimina por el ri - ñón.

En el síndrome hemolítico, la destrucción del G.R. está acelerada por causas que se analizarán poste riormente. La médula responde a esta demanda con una hi perplasia global en lo que predomina la serie roja.

FISIOLOGIA Y FISIOPATOLOGIA DE LA DESTRUCCION DEL ERITROCITO

En condiciones normales la vida media del G.R. es de 120 días. Esto significa que el 0.83 % (50 ml de sangre) es destruido diariamente.

El G. R. envejecido es captado por el SRE, li sado y la Hb es fraccionada en: globina que es devuelto al pull protéico y grupo HEME. Este último a su vez es desposeido el Fe que se incorpora a los depósitos medula res de este ión para ser nuevamente usado en la síntesis de Hb. El grupo protoporfirico remanente es degradado a Bilirrubina indirecta (no atraviesa el filtro renal, in soluble en agua, soluble en alcohol) la que se conjuga con ácido glucorónico en el hígado formando bilirrubina directa (atraviesa el filtro renal-soluble en agua). En el intestino, por acción de la flora bacteriana se trans forma en urobilinógeno, urobilina y otros compuestos.

Parte de ellos son reabsorbidos y vuelven a excretarse a travez del hígado y otra fracción se elimina por el riñón.

En el síndrome hemolítico, la destrucción del G.R. está acelerada por causas que se analizarán posteriormente. La médula responde a esta demanda con una hiperplasia global en la que predomina la serie roja. La respuesta medular tiene un límite ya que puede aumentar la producción globular hasta 6 o 7 veces, y por ende, es capaz de compensar un acortamiento de la V.M. del G.R. de hasta 15-20 ds. si este acortamiento es mayor aparece anemia por incapacidad medular de responder a una destrucción tan importante cuando la hemólisis es crónica, la expansión medular provoca adelgazamiento de la cortical de los huesos y ensanchamiento del espacio medular. Estos hechos son frecuentes en las anemias hemolíticas de larga evolución y muy notorias por lo tanto en las hemólisis congénitas (Talasemia, esferocitosis Familiar).

En la sangre la respuesta medular se evidenciará por anemia (si la respuesta es insuficiente) regenerativa (retículo-citosis, policromacia, eritroblastos, circulantes) y si hay hemólisis brusca, leucocitosis con desviación a la izquierda.

El organismo dispone de algunos sistemas que evitan la pérdida de Fe por el riñón en caso de hemólisis intravascular, ellos son:

- 1.- Haptoglobinas (Alfa-mucoproteínas) que se une a la Hb, formando un complejo que no se excreta por el riñón.
- 2.- Albúminas que unida a la Hb se puede detectar como Metahemalbumina.
- 3.- Hemopexina (B¹/-Globulina) que cumple la misma función.

Sin embargo, en caso de una hemólisis importante y brusca, estos sistemas son sobrepasados y la

hemoglobina se elimina por la orina, parte de ella es re absorbida por el túbulo renal donde la célula tubular des truye la molécula y el Fe en forma de hidroxidoférrico miscelar, al descamar el epitelio tubular que la contiene, se puede detectar en la orina. Es por lo tanto un fenómeno más tardío indicador de hemólisis intravascular.

Por otra parte, la destrucción excesiva de G.R. conduce a un aumento de la bilirrubinemia indirecta y aumento de la excreción de sus productos de degradación (urobilinógeno fecal y urinario).

El eritrocito puede ser destruido en el espacio intravascular (por ejemplo transfusión de sangre no homóloga-hemoglobinuria paroxística nocturna) o puede ser captado por S.R.E. (hemólisis extravascular) en el primer caso se puede hablar de una crisis hemolítica, si el fenómeno es de magnitud importante. En el 2º caso habitualmente el fenómeno hemolítico es menos aparente.

En cuanto a las causas de hemólisis, se las puede agrupar genéricamente en 2 grandes rubros:

- 1.- Por defecto intracorporcular - estas generalmente son congénitas y hereditarias se las subdivide en:
 - a) defectos en la estructura de la membrana celular-esferocitosis familiar - eliptocitosis - otras, sin alteración de la forma celular.
 - b) defectos enzimáticos, - deficiencia de G 6 P D - PK y otras enzimas.
 - c) Hemoglobinopatías - Talasemia - anemia de células falcíparas (Hb-s) - Anemias por Hb-c - Otras.

Este grupo se caracteriza por la presencia de Hb anómala en la constitución de la globina lo que facilita la destrucción globular.

d) La hemoglobinuria paroxística nocturna parece deberse a un déficit de colinestearasa, que haría al G.R. más susceptible en medios ácidos. Esta enfermedad no tiene bases hereditarias.

2.- Hemólisis de causa extracorpúscular (generalmente adquiridas).

a) Infecciosas - diversos agentes ya sea por agresión directa o a través de sus toxinas pueden provocar la destrucción del eritrocito

- Parásitos = malaria.
- Bacterias = Cl. Welchii - Estafilococo aureo
- Virus = mononucleosis infecciosa
Neumopatía atífica primaria.

b) Drogas - diversas drogas pueden provocar hemólisis se ha identificado 3 mecanismos distintos.

1- Agresión directa sobre las células (fenil-hidrazina-benceno-Pb- arsénico etc).

En estos casos la hemólisis depende directamente de la cantidad de droga recibida.

2- Hipersensibilidad a la droga (sulfa-criogenina-primacuina-PAS- etc) en estos casos, es probable (y en algunos se ha demostrado) que exista una deficiencia enzimática del G.R., que se hace manifiesta al recibir este tipo de drogas. Basta pequeñas cantidades de ella para provocar el fenómeno hemolítico.

3- Autoinmunidad - Este mecanismo se ha comprobado en la hemólisis por Alfa-metil-Dopa, en 25-30 % de los casos que reciben la droga en dosis de 300 mg. o más por más de 6 meses, el Test de Coombs directo confirma el fenómeno.

c) Agentes físicos, las quemaduras ¿radiaciones ?, válvulas protésicas, alteraciones de la pared capilar, por traumatismo directo, pueden destruir eritrocitos.

Tb. se ha observado en irrigaciones con agua destilada en prostatectomía, que la absorción de ella al intravascular, puede provocar hipoosmolaridad que lleve a lisis globular.

- d) Agentes vegetales o animales Fabismo (hiper SS por déficit de G6PD) venenos de serpientes y arácnidos.
- e) Inmunológicas - Isoinmunidad (Transfusión incompatible, eritroblastosis fetal). - Autoinmunidad- Por crio aglutininas o hemolisinas (hemoglobina por frío-Neumonía atípica primaria-lues- enf. de parénquima). - Asociada a: linfopatías- L.L. crónica enf. mesenquima (lupus).

En este último grupo, el organismo genera anticuerpos anti G.R. que pueden ponerse en evidencia por el Test. de Coomb directo o en el caso de crioaglutininas, mediante un test térmico espezifico.

- f) De mecanismo desconocido, asociado a tumores, uremia hepatopatías, mielofibrosis, púrpura, trombocitopénico, trombohemolítico.
- g) Finalmente, hay un grupo importante que se manifiesta fundamentalmente por hemólisis, que no se asocia a otra patología y en que el mecanismo de la hemólisis no se descubre.

CARACTERISTICAS CLINICAS DEL SINDROME HEMOLITICO

El síndrome hemolítico puede tener una evolución aguda, leve o grave (crisis hemolítica) que generalmente la observamos en hemólisis adquiridas (infecciones por droga, por Isoinmunidad, por agentes físicos, etc.)

También puede seguir un curso crónico interrum

vido o no por crisis hemolíticas (enf. hemolíticas intracorpúsculares, autoinmunitarias, etc.)

La enf. hemolítica puede ser de moderada cuantía y manifestarse sólo por ictericia leve y anemia discreta. El cuadro más violento se denomina crisis hemolítica y se caracteriza por anemia intensa, ictericia moderada, hemoglobinuria, dolores abdominales y dorsales que pueden confundirse con dolor vesicular, escalofríos, fiebre, vómitos, taquicardia. Puede incluso llegar al shock.

Las hemólisis crónicas en cambio pueden ser asintomáticas o manifestarse sólo por discreta palidez, sub-ictericia y generalmente esplenomegalia. A estos hechos se suman: malformaciones óseas (Tunicefalia, paladar ojival) úlceras cutáneas de extremidades inferiores, hallazgos estos, frecuentes en ciertas enfermedades hemolíticas hereditarias como la esferocitosis familiar y la talasemia.

No es raro que en la anemia hemolítica crónica se produzcan crisis de arregeneración que lleva a una desglobulización rápida y grave, debido a que la médula, por un mecanismo desconocido, bruscamente disminuye su producción globular. En esta etapa la característica será la rápida y grave anemización, con descenso de los reticulocitos.

Laboratorio

a) Hemograma:

S. Rojo. Si la hemólisis no está compensada, existirá anemia de menor o mayor cuantía. El eritrocito es comunmente normocítico y normocrómico, hace excepción a esto, la hipocromía observada en la talasemia, donde existe una dificultad medular para aprovechar el Fe en la síntesis de Hb.

En cuanto a la forma del G.R., es frecuente encontrar microesferocitosis leve, que será marcada en la esferocitosis familiar. En la eliptocitosis el G.R. tiene forma de óvalo. Target-cells se puede encontrar en hepatopatías, anemia falcípara Hb-C pero

es un fenómeno relevante en la Talasemia, junto con la poiquilocitosis.

El eritrocito falciforme se observa en la anemia falciforme (Hb-S) y este fenómeno se acentúa en frotos húmedos de sangre, cuando se lo observa 6-8 hrs. más tarde. Este fenómeno puede ser sólo un hallazgo que no representa enfermedad, que corresponde al estado heterocigoto de la hemoglobinopatía-S.

Crenocitos y esquistocitos se encuentran en hemólisis intravascular y son sugerentes de traumatismo mecánico (prótesis, microangiopatía).

En el hemograma encontramos signos de regeneración más o menos marcados, de acuerdo a la cuantía de la destrucción: reticulocitosis, policromacia, eritroblastosis.

La serie blanca, si el estímulo medular ha sido intenso, estará aumentada en el sector granulocítico, con desviación a la izquierda, no es raro observar monocitosis y fagocitosis de G. Rojos por estas células.

Las plaquetas también pueden elevarse cuando existe trombocitopenia debe pensarse en: hemoglobinuria paroxística nocturna, púrpura trombocitopénica trombohemolítica o síndrome de Evans (fenómeno autoinmunitario para G.R. y para plaquetas)

- b) La Bilirrubinemia es normalmente leve o moderada, de predominio indirecto.
- c) El urobilinógeno fecal y urinario se encuentra elevado.
- d) Si hay hemólisis intravascular, se eleva la hemoglobinemia (N-4-5mg%), puede aparecer hemoglobinuria y hemosiderinuria.

Las haptoglobinas descienden bajo 100mg% (N= 100-150mg%) y aparece Metahemalbúmina circulante.

- e) La confirmación del síndrome hemolítico se obtiene al comprobar disminución de la V.M. del G.R. mediante el Cr 51 u otro elemento radiactivo.

Finalmente se debe intentar la clasificación etiológica del síndrome hemolítico.

La historia aguda o crónica, la edad de aparición los antecedentes familiares y raciales, la presencia de esplenomegalia, ganglios de malformación ósea y las características del eritrocito dan una información importante, así como también los antecedentes de ingestión de drogas, de prótesis cardiovasculares, los hallazgos de patología asociada etc.

El laboratorio presta una ayuda complementaria con los exámenes siguientes:

- 1.- Resistencia osmótica:
 - disminuída en la esferocitosis familiar.
 - Aumentada en la Talasemia.
- 2.- Estudio enzimático del G.R.
- 3.- Electroforesis y cromatografía de Hb (Talasemia, anemia fulciforme - Hb-C patías- otras hemoglobinopatías).
- 4.- Test de Ham y Hosby, que comprueba la hemólisis en medios ácidos, en la Hemoglobinuria paroxística nocturna.
- 5.- Test de sacarosa y cuantificación de colinoesterasa en H.P.N.
- 6.- P. Bunell en M.N.I.
- 7.- Test de coombs en anemias autoinmunes.
- 8.- Test de hemolisinas y crioaglutininas.
- 9.- Mielograma, células de lupus, adenograma etc.

El síndrome hemolítico es relativamente frecuente en clínica pero para descubrirlo debe ser primeramente sospechado.

Los siguientes elementos deben hacer pensar en este cuadro:

- 1.- Anemia, ictericia, esplenomegalia.
- 2.- Anemización rápida en ausencia de sangramientos u otra causa aparente.
- 3.- Transfusiones inefectivas, sin pérdida de sangre coexistente.
- 4.- Hiperbilirrubinemia de predominio indirecto.
- 5.- Ictericia crónica ondulante.
- 6.- Eritropoyesis acelerada y permanente en pacientes con o sin anemia.
- 7.- Aparición de esferocitosis en sangre periférica.