

1. TEMA 03

1.1 ANEMIAS HEMOLÍTICAS CONGÉNITAS

Anemias Hemolíticas Congénitas:
Alteraciones de Membrana
Enzimopatías y
Hemoglobinopatías

Dra Marta Morado
Hospital Universitario La Paz

Hospital Universitario La Paz
Hospital Carlos III
Hospital Getafe

TEMA 03

1.2 INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN
HEMATÍE

Cadenas de Globina y grupo Heme-Fe

Transportar oxígeno a los tejidos

Carece de núcleo: no puede sintetizar proteínas

Dotación enzimática

- Fuente de energía
- Reacciones de Red-ox
- Metabolismo de las purinas
- Afinidad oxígeno

Membrana
Límite Deformabilidad

TEMA 03

1.3 ANEMIAS HEMOLITICAS CONGÉNITAS

ANEMIAS HEMOLITICAS CONGÉNITAS

HEMOGLOBINOPATÍAS	MEMBRANOPATÍAS	ENZIMOPATÍAS
Cuantitativas: Talasemias Cualitativas: Estructurales -Variantes c/s clínica -De fenotipo talasémico -Inestables -Afinidad por Oxígeno -MetaHb	Esferocitosis Eliptocitosis -Ovalocitosis SE asia -Piroptocitosis Estomatocitosis Hidrocitosis Xerocitosis Pseudohiperpotasemia Criohidrocitosis Fitosterolemia, Neuroacantoc ABLP, McLeod, Lu-, LCAT	G6PDH: Pyr Kinasa Pyr 5 Nucleotidasa Otras: -Diaforasa / FGM -GPI, TPI -Otras: HK, PFK, PGK, Adenilato Ciclasa, Glutatión, Aldolasa Aumento ADA

OTRAS CAUSAS
 A. Diseritropoyética congénita (maduración), A. Sideroblástica (grupo Hem, etc)

MEDSITE TEMA 03

1.4 HEMOGLOBINOPATÍAS

**HEMOGLOBINOPATÍAS:
Estructurales y talasémicas**

MEDSITE TEMA 03

1.5 TALASEMIAS

TALASEMIAS

Alteración **cuantitativa** de las hemoglobinas normales

Hb Normales:
 HbA $\alpha_2\beta_2$: predominante
 HbF $\alpha_2\gamma_2$: <1% desde 1 año
 HbA2: $\alpha_2\delta_2$: 2,2-3,3%

5-15% población mundial

Tipos: α -tal, β -tal, $\beta\delta$ -tal, $\gamma\delta$ -tal, $\epsilon\gamma\beta\delta$ -tal, γ -tal, δ -tal.

MEDSITE TEMA 03

1.6 TALASEMIAS

TALASEMIAS

Anemias más microcíticas más que hipocrómicas
 Sospechar VCM < 72 fl o HCM < 27 pg con ADE normal

Clinica:

- Microcitosis a anemia hemolítica (LDH y BR ↑, haptoglob ↓)
- Eritropoyesis ineficaz
- Sobrecarga férrica

Rochmlewitz, Blood 2011

MEDSITE TEMA 03

1.7 TALASEMIAS

TALASEMIAS

ALFA TALASEMIA	BETA TALASEMIA	DELTA-BETA TALASEMIA/PHHF
<ul style="list-style-type: none"> - Neonatal - Descenso HbA₂ (DD: Ferropenia) - C. Inclusión con Azul de Cresilo - HbH o Hb Bart en EF 	<ul style="list-style-type: none"> - 6 meses de edad - Aumento de HbA₂ (+/- Fetal) - EF normal - HbF en Mayor 	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento de HbF - EF normal - Distribución hetero o pancelular

Microcitosis c/s anemia con FR e IS normal → CUANTIFICAR HbA₂ y HbFetal

Técnicas de HPLC o EF "no detectan presencia de Hb anormales"

Realizar siempre el estudio con Ferritina normal (>30mg/dl) porque altera los valores de HbA₂

MEDSITE TEMA 03

1.8 ALFA-TALASEMIA

ALFA-TALASEMIA

Normal	4 funcional α genes
silent α thalassaemia	3 funcional α genes
α -thalassaemia trait	2 funcional α genes
HbH disease	1 funcional α gene
Hb Bart's Hydrops Fetalis Syndrome (HbF ₄)	0 funcional α genes

Delección de 1 a 4 genes α :

- 1 gen: asintomático
- 2 genes: Microcitosis c/s anemia leve
- 3 genes: Enfermedad de HbH
- 4 genes: *Hidrops Fetalis* HbBart

Infrecuentes por mutación

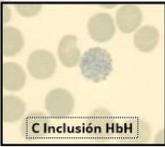
Especialmente prevalente en Asia.

Harteveld CL, Orphanet Journal of Rare Diseases 2010

MEDSITE TEMA 03

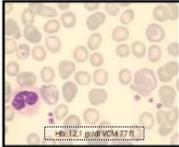
1.9 ALFA-TALASEMIA

ALFA-TALASEMIA



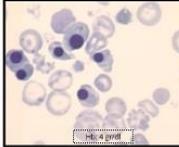
C Inclusion HbH

Microcitosis (VCM <80 fl o HCM <27pg) con o sin anemia con FERRITINA/IS NORMAL.
Dco: HbA2<2,2% ±C inclusión HbH ±HbH
Tto: similar a β-tal. Consejo genético



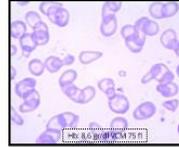
Hb: 12.1 gr/dl VCM 77 fl

A HETEROCIGOTA



Hb: 4 gr/dl

HBBART



Hb: 8.0 gr/dl VCM 75 fl

ENF HbH

TEMA 03

1.10 BETA-TALASEMIA

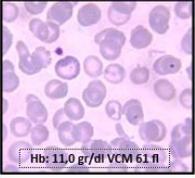
BETA-TALASEMIA

BETA TALASEMIA MINOR

Microcitosis c/s anemia leve con FR e IS normal

Dco: ↑ HbA2 ± ↑ HbF (δβ solo ↑ HbF)

Tto: No precisa.
Acido fólico si anemia.
Pautar hierro solo si ferropenia (ferritina <20ng/ml)
Consejo genético



Hb: 11,0 gr/dl VCM 61 fl



β⁰/β⁰ → β-talasia silente
 β⁰/β⁻ → Rango talasémico
 β⁻/β⁻ → Talasemia intermedia
 β⁺/β⁺ → Talasemia mayor
 Genotipo β Expresión fenotipo

Ropero P, Celo E, González FA. Cap. Hemoglobinopatías y talasemias. Eritropatología. Ed. 2017

TEMA 03

1.11 BETA-TALASEMIA

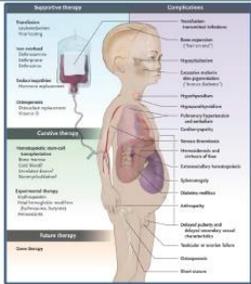
BETA-TALASEMIA

BETA TALASEMIA MAYOR (e intermedia)

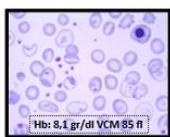
Anemia severa con dependencia trasfusional y sobrecarga de hierro que precisa quelación, con afectación cardiaca, hepática, endocrina y ósea.

Dco: ↑ HbA2 y ↑ HbF (HbA presente si β⁺)

Tto: Trasfusión para Hb-pre 9-10gr/dl asociado a quelación de hierro
Acido fólico 5mg/d. Tratamiento hormonal y endocrino. Esplenectomía.
Único curativo: Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.
En ensayo nuevas terapias con resultados prometedores.



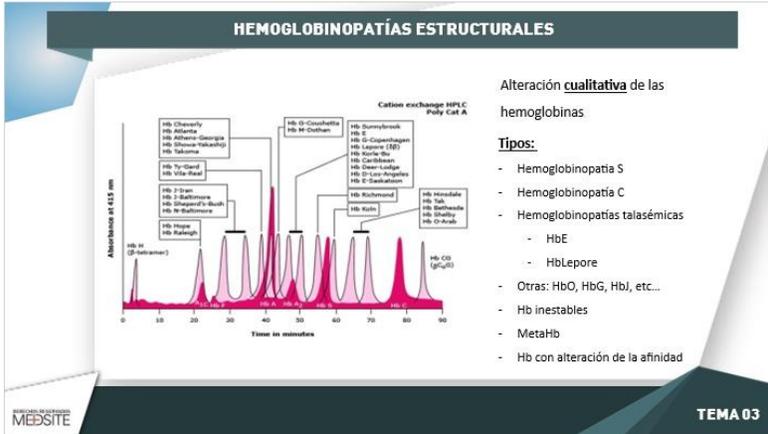
Rund D et al. NEJM 2005



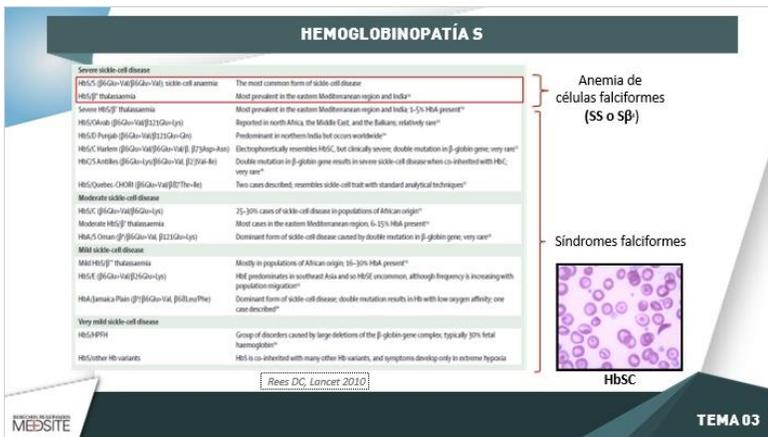
Hb: 8,1 gr/dl VCM 85 fl

TEMA 03

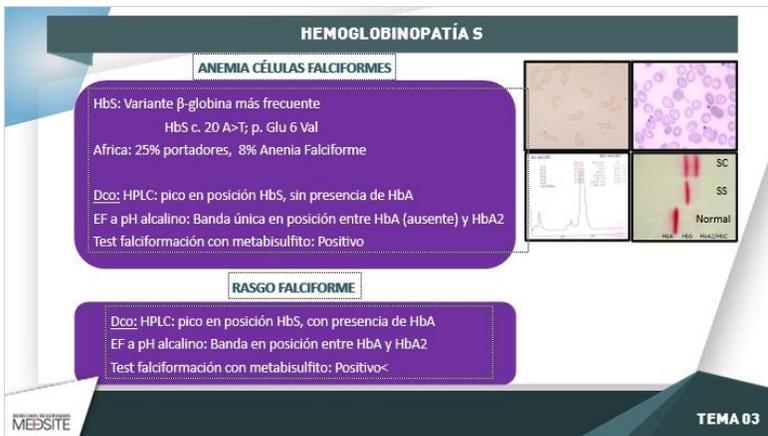
1.12 HEMOGLOBINOPATÍAS ESTRUCTURALES



1.13 HEMOGLOBINOPATÍA S



1.14 HEMOGLOBINOPATÍA S



1.15 HEMOGLOBINOPATÍAS

HEMOGLOBINOPATÍAS

ANEMIA CÉLULAS FALCIFORMES

Hemólisis con anemia. Asplenia funcional. Sobrecarga férrica

Clinica Aguda: Crisis Vaso-oclusivas, Síndrome torácico agudo, ICTUS, Secuestro esplénico, priapismo, trombosis, infecciones.

Lesión orgánica crónica:

- Riñón: IRC
- Hígado: hepatopatía por sobrecarga férrica
- Pulmón: hipertensión pulmonar
- Cardíaco: ICC y arritmias.
- Hueso: necrosis ósea, NAV fémur
- Piel: úlceras en MMII

TRATAMIENTO:

- Agudos: analgésico/opiáceos, eritroféresis, transfusión.
- Crónicos: Hidroxiurea, quelantes, antibióticos, eritroféresis
- Alo-TPH

RASGO FALCIFORME Generalmente asintomático. Consejo genético

Rees DC, Lancet 2010

MEDSITE

TEMA 03

1.16 OTRAS HEMOGLOBINOPATÍAS

OTRAS HEMOGLOBINOPATÍAS

HEMOGLOBINA C

Siguiente variante β -globina más frecuente
HbC c. 19 G>A ; p. Glu 6 Lys

Clinica: Anemia leve. Rasgo asintomático

Dco: HPLC: pico en posición HbC, sin presencia de HbA (homocigota) o con HbA (heterocigota)

EF a pH alcalino: Banda única en posición de HbA2 (HbA ausente) si homocigota o con HbA si heterocigota

HB SC

Clinica: Síndrome falciforme pero más leve.

Dco: HPLC: picos en posiciones HbS y HbC, sin presencia de HbA

EF a pH alcalino: Bandas en posiciones de HbS y HbA2 (HbA ausente)

Falciformación: positiva

MEDSITE

TEMA 03

1.17 OTRAS HEMOGLOBINOPATÍAS

OTRAS HEMOGLOBINOPATÍAS

Hemoglobinopatías talasemias:

Reducción en la síntesis de la cadena anormal. Se comportan como talasemias (microcitosis) en heterocigosis, con porcentaje de proteína variante <30%. Raras en homocigosis.

Hb Lepore

Lepore $\alpha\beta$ fusion gene

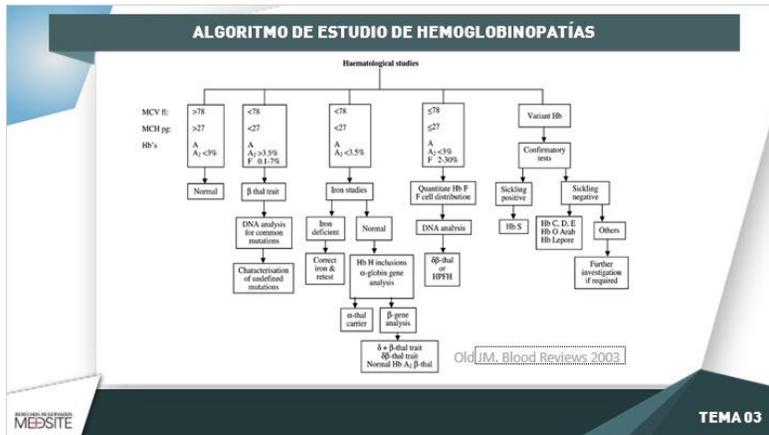
Hb E

19 mOD	344 mOD
0.0	0.0
0.1	0.1
0.2	0.2
0.3	0.3
0.4	0.4
0.5	0.5
0.6	0.6
0.7	0.7
0.8	0.8
0.9	0.9
1.0	1.0
1.1	1.1
1.2	1.2
1.3	1.3
1.4	1.4
1.5	1.5
1.6	1.6
1.7	1.7
1.8	1.8
1.9	1.9
2.0	2.0
2.1	2.1
2.2	2.2
2.3	2.3
2.4	2.4
2.5	2.5
2.6	2.6
2.7	2.7
2.8	2.8
2.9	2.9
3.0	3.0
3.1	3.1
3.2	3.2
3.3	3.3
3.4	3.4
3.5	3.5
3.6	3.6
3.7	3.7
3.8	3.8
3.9	3.9
4.0	4.0
4.1	4.1
4.2	4.2
4.3	4.3
4.4	4.4
4.5	4.5
4.6	4.6
4.7	4.7
4.8	4.8
4.9	4.9
5.0	5.0
5.1	5.1
5.2	5.2
5.3	5.3
5.4	5.4
5.5	5.5
5.6	5.6
5.7	5.7
5.8	5.8
5.9	5.9
6.0	6.0
6.1	6.1
6.2	6.2
6.3	6.3
6.4	6.4
6.5	6.5
6.6	6.6
6.7	6.7
6.8	6.8
6.9	6.9
7.0	7.0
7.1	7.1
7.2	7.2
7.3	7.3
7.4	7.4
7.5	7.5
7.6	7.6
7.7	7.7
7.8	7.8
7.9	7.9
8.0	8.0
8.1	8.1
8.2	8.2
8.3	8.3
8.4	8.4
8.5	8.5
8.6	8.6
8.7	8.7
8.8	8.8
8.9	8.9
9.0	9.0
9.1	9.1
9.2	9.2
9.3	9.3
9.4	9.4
9.5	9.5
9.6	9.6
9.7	9.7
9.8	9.8
9.9	9.9
10.0	10.0

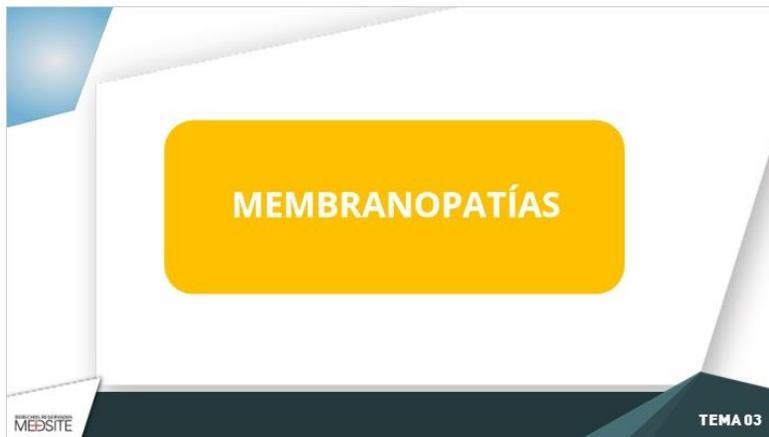
MEDSITE

TEMA 03

1.18 ALGORITMO DE ESTUDIO DE HEMOGLOBINOPATÍAS



1.19 MEMBRANOPATÍAS



1.20 MEMBRANA

MEMBRANA

Bicapa lipídica anclada al citoesqueleto por dos sistemas

- Sistema de la anquirina: unión vertical.
 - Cohesión de la membrana al citoesqueleto.
 - Su alteración produce pérdida de membrana
- Sistema del complejo 4.1: unión horizontal
 - Cohesión de los dímeros de espectrina y con la actina
 - Su alteración produce pérdida de deformabilidad y fragmentación

Ancladas múltiples proteínas de membrana y canales para el intercambio de iones

TEMA 03

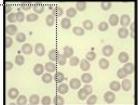
1.21 ESFEROCITOSIS HEREDITARIA

ESFEROCITOSIS HEREDITARIA

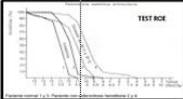
Alteración en el complejo de anquirina (unión vertical).
Genes: ANK-1, Banda-3, α -SPT, β -SPT, Proteína 4.2
Autosómica dominante (menos frecuente AR y de novo). Antecedentes familiares.
Anemia hemolítica normo/microcítica de intensidad variable
Esplenomegalia e ictericia. Colelitiasis.

Dco: Microcitosis e hiperchromía $VCM \pm 80$ fl o $CHCM > 35$
Esferocitos en el frotis
Fragilidad osmótica aumentada (resistencia disminuida)
Test 5-Eosina maleimida patológico

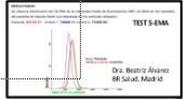
TTO:
- Ácido Fólico 5mg/d
- Si anemia severa: esplenectomía



View: Gomori, R.
Método de tinción de hierro.



TEST RBC



TEST 5-EMA
Dr. Beatriz Alvarez
Dr. Silvia Madrid

MEDSITE

TEMA 03

1.22 OTRAS MEMBRANOPATÍAS

OTRAS MEMBRANOPATÍAS

Eliptocitosis Hereditaria

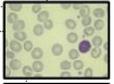
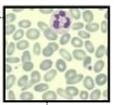
Alteración en el complejo de proteína 4.2 (unión horizontal).
Genes: α -SPT, β -SPT, Proteína 4.1
Autosómica Dominante. Antecedentes familiares.
Asintomática o anemia hemolítica de intensidad variable. Piroptocitosis H
Frotis: eliptocitos. En graves: hematies fragmentados.

Estomatocitosis Hereditaria Deshidratada (Xerocitosis)

Alteración en PIEZO-1 o Canal Gardos (KCNN4)
Autosómica dominante.
Frotis: hematies anormalmente contraídos.
Anemia variable o asintomático. Sobrecarga férrica.
Contraindicada esplenectomía

Estomatocitosis Hereditaria Sobrehidratada (Hidrocitosis).

Alteración en RhAG. Autosómica dominante.
Frotis: estomatocitos.
Anemia variable o asintomático. Sobrecarga férrica.
Contraindicada esplenectomía



MEDSITE

TEMA 03

1.23 ENZIMOPATÍAS

ENZIMOPATÍAS

MEDSITE

TEMA 03

1.24 ENZIMOPATÍAS

ENZIMOPATÍAS

Enzimopatías más frecuentes:

- G-6P Deshidrogenasa
- Piruvato Quinasa
- Pirimidina 5-nucleotidasa
- Glucosa fosfato isomerasa

Enzyme	Role in RBCs	Clinical manifestations	Neurological symptoms	Mortality	Genetic transmission
Adenosine deaminase, lymphoblastic	Nucleotide metabolism	BSSHA, chronic	-	-	AD
Adenosine kinase	Nucleotide metabolism	BSSHA, chronic	-	-	AR
Aldolase	Embden-Meyerhof pathway	BSSHA, chronic	±	±	AR
Phosphohexokinase	Embden-Meyerhof pathway	BSSHA, chronic (mild)	-	-	AR
Phosphoglycerate kinase	Embden-Meyerhof pathway	BSSHA, chronic	-	-	X-linked
Glucose-6-phosphate dehydrogenase	Hexose monophosphate shunt	BSSHA, induced by oxidant drug/intoxication, Jarisch, chronic	-	-	X-linked
Glucose-6-phosphate isomerase	Embden-Meyerhof pathway	BSSHA, chronic	±	-	AR
Gluathione reductase	Gluathione metabolism	BSSHA, induced by oxidant drug/intoxication, Jarisch, chronic	-	-	AR
Gluathione synthetase	Gluathione metabolism	BSSHA, chronic	-	-	AR
Hexokinase	Embden-Meyerhof pathway	BSSHA, chronic	-	-	AR
Pyrimidine-5-nucleotidase	Nucleotide metabolism	BSSHA, chronic	-	-	AR
Pyruvate kinase	Embden-Meyerhof pathway	BSSHA, chronic	-	-	AR
Triosephosphate isomerase	Embden-Meyerhof pathway	BSSHA, chronic	-	-	AR

Koralkova P et al. Int J Lab Hem 2014

TEMA 03

1.25 DEFICIT DE GLUCOSA 6 FOSFATO DESHIDROGENASA

DEFICIT DE GLUCOSA 6 FOSFATO DESHIDROGENASA

Enzimopatía más frecuente.

Anemia hemolítica en crisis tras desencadenantes (infección, Fco...)

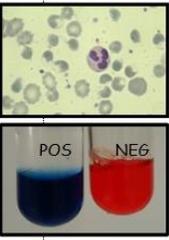
Ligada al cromosoma X. Portadoras asintomáticas

Dco: - Excentrocitos en la fase aguda

- Rastreo positivo por técnica colorimétrica
- Cuantificación enzimática FUERA DE AL FASE AGUDA (evitar reticulocitos)

TTO:

- Soporte en fase aguda
- Evitar fármacos, alimentos o sustancias desencadenantes (p.e: tónica o habas)
- Vigilar y tratar infecciones



TEMA 03

1.26 DEFICIT DE PIRUVATO QUINASA

DEFICIT DE PIRUVATO QUINASA

Segunda enzimopatía en frecuencia. Primera que produce hemólisis crónica.

Anemia hemolítica crónica variable. Colelitiasis. Esplenomegalia. Sobrecarga férrica

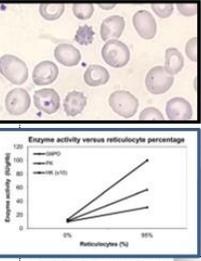
Autosómica recesiva

Dco: - Hematíes espiculados (más evidentes tras esplenectomía)

- Cuantificación enzimática y relativizada con hexoquinasa.

TTO:

- Soporte si anemización en infecciones o cirugía
- Formas graves: esplenectomía o trasplante hematopoyético.
- Fármacos en ensayo clínico.
- Quelación si sobrecarga férrica



Koralkova P. Int J Lab Hem 2014

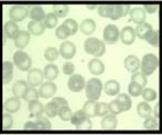
TEMA 03

1.27 OTRAS ENZIMOPATIAS

OTRAS ENZIMOPATIAS

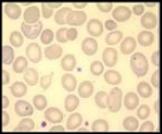
DÉFICIT PIRIMIDINA 5 NUCLEOTIDASA

Autosómica recesiva.
Anemia hemolítica moderada crónica
Frotis: punteado basófilo grueso



DÉFICIT GLUCOSA FOSFATO ISOMERASA

Autosómica recesiva.
Anemia hemolítica moderada crónica
Frotis: inespecífico, policromasia



TEMA 03

1.28 ANEMIAS HEMOLITICAS CONGÉNITAS

ANEMIAS HEMOLITICAS CONGÉNITAS

HEMOGLOBINOPATÍAS	MEMBRANOPATÍAS	ENZIMOPATÍAS
<p>Cuantitativas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Talasemias <p>Cualitativas:</p> <p>Estructurales</p> <ul style="list-style-type: none"> - Variantes c/s clínica - De fenotipo talasémico - Inestables - Afinidad por Oxígeno - MetaHb 	<p>Eferocitosis</p> <p>Eliptocitosis</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ovalocitosis SE asia - Piroplasmocitosis <p>Estomatocitosis</p> <p>Hidrocitosis</p> <p>Xerocitosis</p> <p>Pseudohiperpotasemia</p> <p>Criohidrocitosis</p> <p>Fitoesterolemia, Neuroacantoc</p> <p>ABLP, McLeod, Lu-₁, LCAT</p>	<p>G6PDH</p> <p>Pyr Kinasa</p> <p>Pyr 5 Nucleotidasa</p> <p>Otros:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diaforasa / FGM - GPI, IPI - Otras: HK, PFK, PGK, Adenilato Ciclasta, Glutatión, Aldolasa Aumento ADA
<p>OTRAS CAUSAS</p> <p>A. Diseritropoyética congénita (maduración), A. Sideroblástica (grupo Hem, etc)</p>		

TEMA 03

1.29 ANEMIAS HEMOLÍTICAS CONGÉNITAS

**Anemias Hemolíticas Congénitas:
Alteraciones de Membrana
Enzimopatías y Hemoglobinopatías**

Dra Marta Morado
Hospital Universitario La Paz



Hospital Universitario La Paz
Hospital Carlos III
Hospital Gregorio Marañón



TEMA 03

