

Mujer joven con anemia crónica refractaria al tratamiento con hierro

Resolución del caso

Germán Campuzano Maya, MD¹

Mujer de raza blanca, natural y residente en Medellín, de 22 años de edad, estudiante, deportista de alto rendimiento, soltera, quien es remitida para estudio y manejo de anemia. Antecedentes personales: anémica desde hace más de 10 años para lo cual ha recibido tratamiento con hematínicos, incluido el hierro, sin mejoría completa; hace 7 años apendicectomía; hace 2 años gastritis por *Helicobacter pylori* para el cual recibió tratamiento de erradicación. Antecedentes familiares: padres vivos (de 61 y 60 años), 2 hermanos (de 26 y 29 años), uno de ellos con anemia crónica; 5 tios paternos: 3 hombres sanos, 2 mujeres, una de ellas con anemia ferropénica crónica que ha requerido transfusiones; 5 tios maternos: 2 muertos (cáncer de páncreas, amibiasis complicada), uno con esclerosis lateral amiotrófica y 2 sanos. Al examen físico se encuentra paciente en buenas condiciones generales, 66 Kg de peso y 170 cm de talla, signos vitales normales, discreta palidez de las mucosas; cardiopulmonar: normal; abdomen: sin masas ni organomegalias; extremidades: normal; neurológico: normal; piel y faneras: normal. Trae a la consulta estudios que se resumen en la **tabla 1**, en las **figuras 1 y 2** se muestra el extendido de sangre periférica en el momento de la consulta y en la **figura 3**, la electroforesis de hemoglobina (páginas 182 y 183 del número 3-4 del volumen 12, 2006 de **MEDICINA & LABORATORIO**).

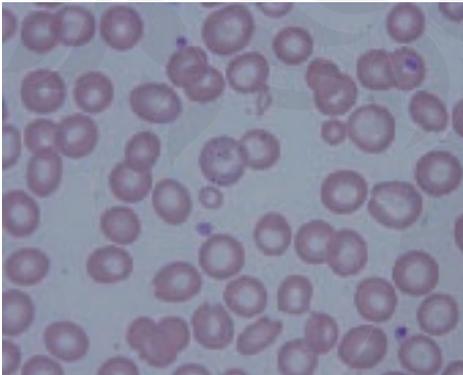


Figura 1. Extendido de sangre periférica del caso propositus (MCAG), además de la anisocitosis y poiquilocitos que predominan en los extendidos de sangre periférica, se observa punteado basófilo. 1.000X.

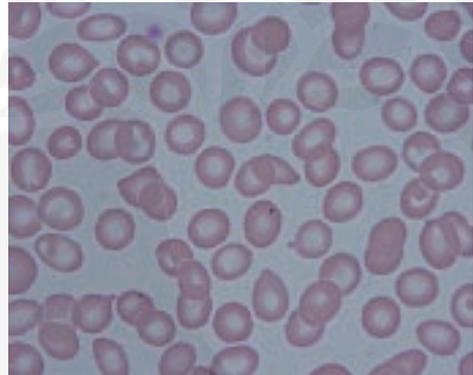


Figura 2. Extendido de sangre periférica del propositus (MCAG), además de la anisocitosis y poiquilocitos que predominan en los extendidos de sangre periférica, observe la presencia de un eritrocito con un cuerpo de Howell-Jolly. 1.000X.

¹ Médico especialista en Hematología y Patología Clínica. Director, Laboratorio Clínico Hematológico S.A. Medellín, Colombia. Correspondencia: Carrera 43C No. 5-33, Medellín, Colombia. e-mail: gcampuzano@hematologico.com

Tabla 2. Estudios complementarios y evolución.

Nombre	Edad/ Género	Parentesco	Eritrocitos (por 10 ⁶ por µL)	Hb (g/dL)	Hto (%)	PVC (fL)	HCM (pg)	CHCM (g/dL)	Morfología de la sangre periférica	Reiculocitos (por 10 ³ por µL)	Ferritina sérica	Hb A ₂ (%)
MAG	22F	Propositus	5,5	11,6	37,1	67	20,9	31,2	Anisocitosis ++, poiquilocitosis ++, policiermat +, hipocromia ++, ovalocitos +, dianocitos +,		32,4 (15 a 65 ng/mL)	5,0
AAR	81/M	Abuelo paterno	6,6	13,7	43,8	65,8	20,6	31,3	Anisocitosis +, Poiquilocitosis ++, hipocromia ++, ovalocitos +, policiermatofilia +, dianocitos escasos y dactriocitos escasos	113.900	126,7 (40 a 260 ng/mL)	2,6
LAL	61/M	Padre	6,6	13,6	43,9	65,8	20,5	31,1	Anisocitosis ++, Poiquilocitosis ++, hipocromia ++, ovalocitos +, dianocitos +, microcitosis ++, policiermat + y dactriocitos +	161.000	107,3 (40 a 260 ng/mL)	5,1
NGP	60F	Madre	5,0	15,3	45,2	89,6	30,3	33,8	Normal	521.000	52 ng/mL (40 a 260 ng/mL)	1,5
JAG	29/M	Hermano	6,7	13,1	42,4	63,1	19,5	30,9	Anisocitosis ++, Poiquilocitosis ++, hipocromia ++, Ovalocitos +, dianocitos +, microcitosis ++, policiermat + y dactriocitos +	172.000	142 (40 a 260 ng/mL)	4,9
DAG	26/M	Hermano	7,8	14,6	47,1	60,4	18,7	31,0	Anisocitosis ++, Poiquilocitosis ++, hipocromia ++, ovalocitos +, dianocitos +, microcitosis ++, policiermat + y dactriocitos +	193.000	121,5 (40 a 260 ng/mL)	3,0

Estudios complementarios y evolución

A la paciente se le practican pruebas complementarias con los resultados que aparecen en la primera línea de la **tabla 2** y con un diagnóstico presuntivo de una anemia hemolítica, posiblemente un rasgo de β talasemia, se solicitó estudio familiar que se resume en las siguientes líneas de la tabla antes citada. Además en las **figuras 3 a 7** se muestran algunas de las características más llamativas en los extendidos de sangre periférica, en donde predominan la microcitosis, la hipocromia y abundantes cambios en la morfología de los eritrocitos en sus 2 hermanos, su padre y su abuelo paterno, cuadro que es compatible con el diagnóstico de una alteración hematológica familiar, como se analizará más adelante. Además, la paciente presenta una anemia ferropénica concomitante por sangrado de tracto digestivo, situación que podría modificar hasta «normalizar» los valores de la hemoglobina A_2 [1].

Respuesta al cuestionario

Nota: para mejor análisis de las respuestas se sugiere al lector tener a la mano el número 3-4 del volumen 12, 2006 de **MEDICINA & LABORATORIO**, en particular la **tabla 1** y la **figura 3**, ubicadas en las páginas 182 y 183 respectivamente.

1. De los datos consignados en la historia, ¿cuales son anormales e importantes para el diagnóstico clínico? (a) Anemia, anisocitosis, cuerpos de Howell-Jolly, hipocromia (b) Anemia, macrocitosis, cuerpos de Howell-Jolly, hipocromia. (c) Anemia, anisocitosis, policromatofilia, hipocromia. (d) Anemia, anisocitosis, cuerpos de Howell-Jolly, hiper-cromia.

La respuesta correcta es la a. Los hallazgos más importantes en esta historia clínica son los relacionados con la sangre periférica, en donde hay anemia, aunque muy discreta, detectada desde 1998, observándose en todos los hemogramas microcitosis severa, con un promedio volumen corpuscular entre 64 y 67,4 fl (normal: 85 a 95 fl [2]), hipocromia severa, con una hemoglobina corpuscular media entre 19,7 y 21 pg (normal: 25 a 31 pg [2]) y un ancho de distribución de los eritrocitos discretamente elevado, en promedio de 15,0% a 17,8% (normal: menos de 15% [2]), excepto en 1998 cuando se encontró muy elevado (25,5%) y grandes cambios en la morfología de la sangre periférica dominados por anisocitosis, poikilocitosis e hipocromia. En los extendidos de sangre periférica se evidencian, además, como se observa en la figura 2, cuerpos de Howell-Jolly.

2. De acuerdo con el último hemograma que trae la paciente (08/09/2005), ¿cuál es la clasificación morfológica de la anemia según la clasificación de Wintrobe? (a) Microcítica heterogénea. (b) Microcítica hipocrómica. (c) Normocítica heterogénea. (d) Microcítica homogénea.

La respuesta correcta es la b. De acuerdo con la clasificación de Wintrobe [3], que se basa en el promedio volumen corpuscular, francamente disminuido y en la concentración de la hemoglobina corpuscular media (normal 32 a 38 g/dL [2]), discretamente disminuida, en particular en los últimos controles, la anemia de esta paciente se clasifica como microcítica hipocrómica.

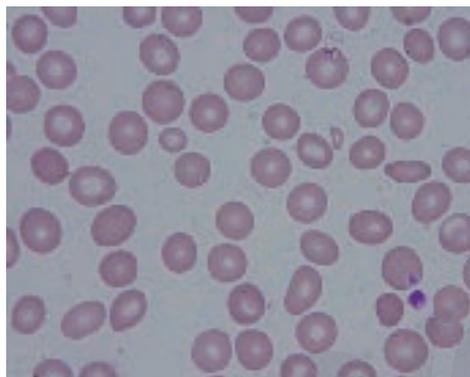


Figura 3. Extendido de sangre periférica del abuelo paterno (AAR), en donde se observa, además de la fragmentación celular, una morfología similar a la del caso *propositus*. 1.000X.

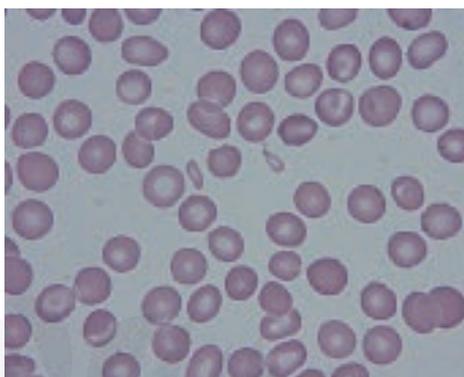


Figura 4. Extendido de sangre periférica del padre (LGAL), en donde se observa, además de la fragmentación celular, una morfología similar a la del caso *propositus*. 1.000X.

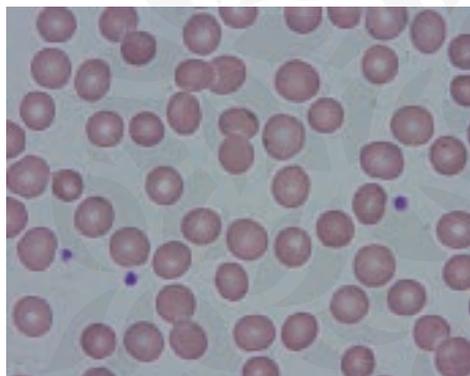


Figura 5. Extendido de sangre periférica de la madre (NGP), en donde están ausentes los cambios morfológicos observados en la morfología de los eritrocitos en el caso *propositus*. 1.000X.

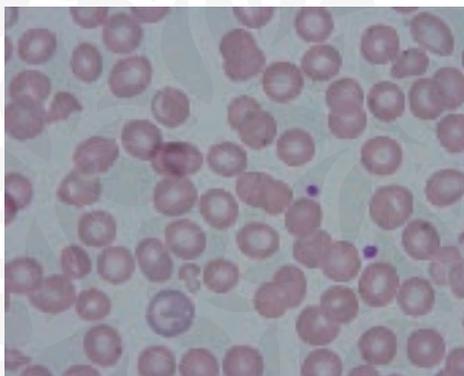


Figura 6. Extendido de sangre periférica del hermano mayor (JEAG), en donde se observa una morfología similar a la del caso *propositus*. 1.000X.

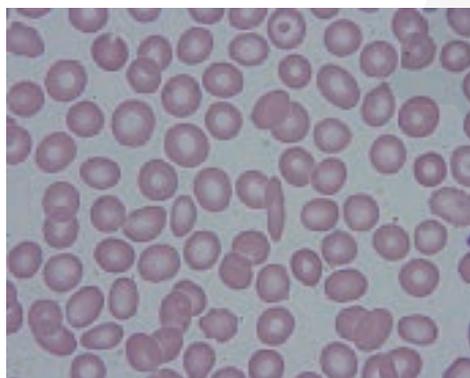


Figura 7. Extendido de sangre periférica del hermano menor (DAAG), en donde se observan, además de ovalocitos, células en diana y dacriocitos (células en gotera), una morfología similar a la del caso *propositus*. 1.000X.

3. De acuerdo con el último hemograma que trae la paciente (08/09/2005), ¿cuál es la clasificación morfológica de la anemia según la clasificación de Bessman? (a) Microcítica heterogénea. (b) Microcítica hipocrómica. (c) Normocítica heterogénea. (d) Microcítica homogénea.

La respuesta correcta es la a. De acuerdo con la clasificación de Bessman [4], que se basa en el promedio volumen corpuscular, francamente disminuido y en ancho de distribución de los eritrocitos, discretamente aumentado, la anemia de esta paciente se clasifica como una anemia microcítica heterogénea.

4. De acuerdo con la clasificación de Wintrobe, ¿qué estudios le realizaría a la paciente? (a) Estudio de medula ósea con hierro medular. (b) Estudio de hierro sérico y ferritina. (c) Medición de hemoglobina A₂ por cromatografía. (d) Recuento de reticulocitos.

La respuesta correcta es la b. Según la clasificación de Wintrobe, en esta paciente, con una anemia microcítica hipocrómica, el paso a seguir debe ser la medición de la ferritina y del hierro sérico, incluidos la capacidad total de fijación y la saturación de la transferrina [3]. Algunos autores y la mayoría de los textos de medicina incluyen como un primer paso en el estudio de las anemias el recuento de reticulocitos [5], sobre todo, cuando el enfoque se hace partiendo de la clasificación de Wintrobe.

5. De acuerdo con la clasificación de Bessman, ¿qué estudios le realizaría a la paciente? (a) Estudio de medula ósea con hierro medular. (b) Estudio de hierro sérico y ferritina. (c) Medición de hemoglobina A₂ por cromatografía. (d) Recuento de reticulocitos.

La respuesta correcta es la b. Según la clasificación de Bessman, en esta paciente, con una anemia microcítica heterogénea, teniendo en cuenta que la causa más frecuente de esta forma de anemia es la ferropenia, se deben solicitar en primera instancia el hierro sérico, incluidos la capacidad total de fijación y la saturación de la transferrina, dejando para estudios posteriores los demás, como el recuento de reticulocitos, la electroforesis de hemoglobina, la hemoglobina F (denaturalización al alcali), la hemoglobina A₂ (por cromatografía) y la medula ósea, para los pacientes en los cuales no se logra aclarar el diagnóstico con los estudios de primera línea propuestos [4, 6].

6. De los estudios que trae la paciente, ¿cuál no es confiable y amerita un estudio complementario que apunte al diagnóstico definitivo o etiológico de la anemia? (a) Los estudios de ferritina. (b) El estudio de electroforesis de hemoglobina. (c) El hemograma (teniendo en cuenta que se hizo con contador de células). (d) La endoscopia digestiva alta.

La respuesta correcta es la b. La electroforesis de hemoglobina, descarta la posibilidad de una hemoglobinopatía como la Hb-AS, la Hb-SS, Hb-SC, la Hb-CC, que caben dentro del diagnóstico diferencial en este caso. Aunque, técnicamente la prueba no deja nada que desear, no es lo suficientemente sensible para descartar otras alteraciones genéticas de la hemoglobina, como los síndromes talasémicos, en cuyo caso estaría indicada la medición cromatográfica de la hemoglobina A₂ [1, 7, 8].

7. Los niveles de ferritina, en particular los relacionados en las fechas 12/11/2004 y 10/02/2005 ¿son coherentes con la clasificación de Wintrobe? (a) Son suficientes para establecer el diagnóstico de una anemia ferropénica. (b) Descartan la posibilidad de estar en frente a una anemia ferropénica. (c) Es necesario completar los estudios con hierro sérico y hierro medular. (d) Se debe pensar en una enfermedad asociada a la anemia de base.

La respuesta correcta es la d. En las mediciones de ferritina (12/11/2004: 48 ng/mL, 10/2/2005: 18,9 ng/mL) se observa que que la última está muy cercana al valor mínimo (valor de referencia: 15 a 65 ng/mL) y en el caso de esta paciente la ferritina debería estar elevada, situación que desplaza el punto de corte. La ferritina sérica es diagnóstica de ferropenia (depósito de hierro depletado) cuando los valores están por debajo de 10 a 12 ng/mL, valor que confirma el diagnóstico de ferropenia [9-11].

8. Con el cuadro clínico y las pruebas de laboratorio previas a la consulta, ¿el estudio de reticulocitos que importancia tendría? (a) Serían indispensables para el diagnóstico. (b) Deberían ser el primer paso a seguir en esta paciente. (c) Simplemente serían un estudio que es válido dentro del contexto de la anemia que presenta esta paciente.

La respuesta correcta es la a. Las anemias hemolíticas característicamente tienen reticulocitosis [3, 5] que como se observa en la tabla 1 la presentan todos los miembros de la familia.

9. Los niveles de ferritina, en particular los relacionados en las fechas 12/11/2004, 10/02/2005 ¿son coherentes con la clasificación de Bessman? (a) Son suficientes para establecer el diagnóstico de una anemia ferropénica. (b) Descartan la posibilidad de estar en frente a una anemia ferropénica. (c) Es necesario completar los estudios con hierro sérico y hierro medular (d) Se debe pensar en una enfermedad asociada a la anemia de base.

La respuesta correcta es la d. Aplica los mismos comentarios de la respuesta a la pregunta número 7.

10. Con todo lo anterior, ¿cuál cree usted que es el diagnóstico etiológico de esta paciente? (a) Anemia ferropénica. (b) Anemia hemolítica. (c) Anemia megaloblástica. (d) Anemia por enfermedad crónica (por ejemplo hipotiroidismo).

La respuesta correcta es la b. La anemia persistente, la microcitosis, la hipocromía, la reticulocitosis, la morfología de la sangre periférica y la hemoglobina A₂ son compatibles con el diagnóstico de una anemia hemolítica, en este caso particular de una β talasemia.

Comentario del caso

Se trata de un rasgo de β talasemia o talasemia menor. Los síndromes talasémicos son un grupo de trastornos hereditarios en los cuales hay disminución o ausencia de la producción de una o más cadenas específicas de globina, que da como resultado alteraciones cualitativas y cuantitativas de la hemoglobina [12, 13]. En los eritrocitos de los pacientes con talasemia se presenta disminución de la hemoglobina intracelular (hipocromía) y disminución del tamaño (microcitosis) además de precipitados de hemoglobina intracelular que pueden ser visualizados en los extendidos de sangre periférica [14]. En la sangre del adulto normal hay tres formas de hemoglobina: la hemoglobina A₁ (α₂β₂), la hemoglobina A₂ (α₂δ₂) y la hemoglobina (fetal) F (α₂γ₂). La falta total o parcial de una de estas cadenas se expresa con una desproporción de las diferentes moléculas de hemoglobina. Dependiendo de la cadena de globina afectada se denomina α talasemia, β talasemia, y talasemia o δ talasemia, por ejemplo. En este caso se trata de una β talasemia, en donde característicamente se observa disminución de la hemoglobina A₁, con aumento compensatorio de la hemoglobina A₂ [12]. En el caso de la paciente se trata de un rasgo de β talasemia menor o «silenciosa», en donde los pacientes usualmente son normales a excepción de los hallazgos en la sangre periférica, como la hipocromía y la microcitosis y algún grado de anemia, característicamente compensada con aumento de reticulocitos. Desde el punto de vista del diagnóstico se debe sospechar

cuando se encuentra microcitosis homogénea (promedio volumen corpuscular bajo con ancho de distribución de los eritrocitos normal), eritrocitos hipocrómicos (morfológicamente o por parámetros eritrocitarios como la hemoglobina corpuscular media) y ferritina normal o elevada [12, 13] y se confirma con la medición de la hemoglobina A_2 por cromatografía, pues, como sucedió en este caso, la electroforesis de hemoglobina no tiene la suficiente sensibilidad para detectar las variaciones de la hemoglobina A_2 [8]. En los pacientes más afectados, aparte de las variaciones en la hemoglobina A_1 y A_2 puede haber aumento de la hemoglobina F (que debe medirse por métodos directos como la desnaturalización por alcali) [13]. Además, el desbalance en la producción de las cadenas β genera un exceso relativo de cadenas α y γ , que pueden dar origen a la formación de nuevas moléculas de hemoglobina. En los extendidos de sangre periférica, estas moléculas se observan como cuerpos de inclusión que en realidad corresponden a cadenas α precipitadas [13]. Además, los pacientes con β talasemia pueden presentar eritropoyesis inefectiva con aumento de eritropoyetina que aumenta la eritropoyesis y da hiperplasia eritroide en la médula ósea [13]. Los niveles de hemoglobina A_2 en los individuos afectados por el rasgo de β talasemia usualmente oscilan entre 3,6% y 5,5%, como se observa en este caso, en tanto que en los pacientes con formas homocigotas usualmente está por encima de 10% [8], siendo no detectables los primeros y si detectables los segundos por la electroforesis convencional de hemoglobina.

La talasemia es considerada como el defecto genético más frecuente en el mundo [15]. De acuerdo con los registros de la Organización Mundial de la Salud, en el mundo se estima que hay más de 269 millones de portadores de trastornos hereditarios de la hemoglobina [16] y el 3% de la población mundial, esto es 150 millones, de personas son portadores del gen de la β talasemia, con mayor frecuencia en población de origen italiano y griego [17-19].

Morfológicamente, la β talasemia puede confundirse con la anemia ferropénica [1, 12], como realmente sucedió en el pasado con este caso. Además, una β talasemia puede estar asociada con ferropenia, como está sucediendo actualmente en la paciente (ferritina 32,4 ng/mL) debido a sangrado a través del tracto digestivo, demostrado por tres estudios de sangre oculta humana específica positivos. El diagnóstico depende de la sospecha y el estudio adecuado, pues de lo contrario, como sucedió en este caso en donde pasaron tres generaciones antes de descubrir que se trataba de una hemoglolinopatía hereditaria, la enfermedad puede pasar inadvertida (o no diagnosticada) por muchos años.

Desde el punto de vista de la clínica y los hallazgos hematológicos, la β talasemia puede ser clasificada en varios subgrupos, a saber: *talasemia mayor*, formas homocigotas en donde la producción de las cadenas β de la globina se ve seriamente interrumpida y por lo tanto, la hematopoyesis; *talasemia intermedia*, un estado homocigótico de severidad intermedia, que lleva a anemia pero no requiere transfusiones; *talasemia menor*, indica el estado heterocigoto (rasgo) que a pesar de tener alteraciones hematológicas cursa sin manifestaciones clínicas, como el caso que se está analizando; y *talasemia mínima*, que corresponde a un rasgo sin manifestaciones hematológicas ni clínicas, que para algunos autores no existe y para otros corresponde al denominado «portador silencioso» [13].

En este caso, como en la mayoría de las enfermedades hereditarias, es importante hacer un estudio familiar completo para identificar otros posibles casos, similares o de mayor gravedad, que permitan dar una acertada asoria genética y evitar, en lo posible, la aparición de formas homocigotas de difícil manejo y mal pronóstico [13, 14].

Bibliografía

1. **Cotton F, Lin C, Fontaine B, Gulbis B, Janssens J, Vertongen F.** Evaluation of a capillary electrophoresis method for routine determination of hemoglobins A₂ and F. *Clin Chem* 1999; 45: 237-243.
2. **Campuzano-Maya G.** El hemograma electrónico. *Laboratorio al Día* 1995; 5: 28-41.
3. **Glader B.** Anemia: general considerations. *In: Wintrobe's clinical hematology*, J. P. Greer, J. Foerster, J. N. Lukens, G. M. Rodgers, F. Paraskevas and B. Glader. 2004; Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 947-978.
4. **Bessman JD, Gilmer PR, Jr., Gardner FH.** Improved classification of anemias by MCV and RDW. *Am J Clin Pathol* 1983; 80: 322-326.
5. **Bruynars C, Lux SE.** Introduction to anemias. *In: Blood, principles and practice of hematology*, R. I. Handin, S. E. Lux and T. P. Stossel. 2th edition, 2003; Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA. 1346-1360.
6. **Campuzano-Maya G.** Aproximación al diagnóstico etiológico del paciente con anemia. *Laboratorio al Día* 1995; 5: 195-204.
7. **Jenkins MA, Hendy J, Smith IL.** Evaluation of hemoglobin A₂ quantitation assay and hemoglobin variant screening by capillary electrophoresis. *J Capillary Electrophor* 1997; 4: 137-143.
8. **Huisman TH.** Levels of Hb A₂ in heterozygotes and homozygotes for beta-thalassemia mutations: influence of mutations in the CACCC and ATAAA motifs of the beta-globin gene promoter. *Acta Haematol* 1997; 98: 187-194.
9. **Jacobs A, Miller F, Worwood M, Beamish MR, Wardrop CA.** Ferritin in the serum of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload. *Br Med J* 1972; 4: 206-208.
10. **Cook JD, Lipschitz DA, Miles LE, Finch CA.** Serum ferritin as a measure of iron stores in normal subjects. *Am J Clin Nutr* 1974; 27: 681-687.
11. **Lipschitz DA, Cook JD, Finch CA.** A clinical evaluation of serum ferritin as an index of iron stores. *N Engl J Med* 1974; 290: 1213-1216.
12. **Restrepo-Mesa A.** Anemias hemolíticas IV: las talasemias y eritropoyesis inefectiva. *In: Hematología*, A. Restrepo-Mesa, G. Campuzano-Maya, F. Falabella-Falabella and M. Layrisse. 4 edición (tercera reimpresión), 1996; CIB, Medellín, Colombia.
13. **Borgna-Pignatti C, Galanello R.** Thalassemia and related disorders: quantitative disorders of hemoglobin synthesis. *In: Wintrobe's clinical hematology*, J. P. Greer, J. Foerster, J. N. Lukens, G. M. Rodgers, F. Paraskevas and B. Glader. 11th Edition, 2004; Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 1319-1366.
14. **Forget BG, Olivieri NF.** Hemoglobin synthesis and the thalassemias. *In: Blood, principles and practice of hematology*, R. I. Handin, S. E. Lux and T. P. Stossel. 2th edition, 2003; Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA. 1503-1596.
15. **Angastiniotis M, Modell B.** Global epidemiology of hemoglobin disorders. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 850: 251-269.
16. **Modell B, Khan M, Darlison M, King A, Layton M, Old J, et al.** A national register for surveillance of inherited disorders: beta thalassaemia in the United Kingdom. *Bull World Health Organ* 2001; 79: 1006-1013.
17. **Malamos B, Fessas P, Stamatoyannopoulos G.** Types of thalassaemia-trait carriers as revealed by a study of their incidence in Greece. *Br J Haematol* 1962; 8: 5-14.
18. **Cao A, Galanello R, Rosatelli MC, Argioli F, De Virgiliis S.** Clinical experience of management of thalassemia: the Sardinian experience. *Semin Hematol* 1996; 33: 66-75.
19. **Perkins SL.** Pediatric red cell disorders and pure red cell aplasia. *Am J Clin Pathol* 2004; 122 Suppl: S70-86.