



Fundación JL Castaño
SEQC

SEQC^{ML}
Sociedad Española de Medicina de Laboratorio

2018-2019

CASOS CLÍNICOS DE BIOLOGÍA HEMATOLÓGICA

Ed. Cont. Lab. Clin 40: 1 - 9

HEMÓLISIS MASIVA COMO COMPLICACIÓN DE UNA HEPATITIS AGUDA EN VARÓN DE 51 AÑOS.

Anna Merino González.

Servicio de Bioquímica y Genética Molecular. Laboratorio Core. CDB. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona.

EXPOSICIÓN DEL CASO

El primer caso clínico de este curso se refiere a un hombre de 51 años que acude al hospital por dolor abdominal, fiebre e ictericia de una semana de evolución. Como **antecedentes personales** menciona una relación sexual de riesgo reciente.

A su ingreso destaca una función renal normal y una función hepática compatible con hepatitis: ASAT/ALAT 3156/2824 UI/L, fosfatasas alcalinas 117 UI/L (VN<16), GGT 418 UI/L, bilirrubina total 27 mg/dL (directa de 24 mg/dL). Proteína C reactiva 3,71 (VN<1).

El recuento automático realizado en el Advia 2120 mostró valores normales de hemoglobina: 136 g/L, plaquetas: 256 x 10⁹/L y leucocitos: 16,40 x 10⁹/L. En este momento en el frotis de sangre periférica no se hallaron alteraciones morfológicas significativas en las diferentes series hematopoyéticas.

Los anticuerpos IgM fueron positivos para el Virus de la Hepatitis A (VHA), mostrando valores de 5,30 g/L (VN: 0,36-2,61).

Se practicó al paciente una ecografía abdominal que mostró los siguientes hallazgos: hígado de tamaño normal con aumento difuso de la ecogenicidad, sugestivo de esteatosis, sin lesiones hepáticas focales evidentes y contornos hepáticos regulares. Vena porta y arteria hepática permeables. Vesícula biliar colapsada con edema perivesicular. Esplenomegalia homogénea de 14 cm. Líquido libre perihepático y periesplénico.

El paciente fue hospitalizado, recibió vitamina K endovenosa y se le practicó una biopsia hepática transyugular, así como un estudio completo de hepatitis.

En las siguientes 48 horas, las condiciones clínicas del paciente empeoraron considerablemente junto a una marcada alteración de los parámetros relacionados con la función hepá-

tica. Las transaminasas superaron los niveles de 6000 UI/L, la bilirrubina total se incrementó a 53,6 mg/dL (indirecta 12,7 mg/dL). La láctico-deshidrogenasa sérica alcanzó valores de 5746 U/L. La cifra de creatinina fue en este momento de 3,2 mg/dL y se observaron cambios conductuales aunque sin presencia del temblor característico de la insuficiencia hepática o también denominado "*flapping*". La ferritina mostró valores de 53801 ng/mL (VN: 20-400). El estudio de la coagulación mostró un tiempo de protrombina del 39,9% y un INR de 1,83.

Con respecto a los parámetros hematológicos, la hemoglobina descendió a 54 g/L junto al hallazgo de un una elevada cifra de reticulocitos (10 %) y una disminución marcada de la haptoglobina.

Se descartó una hemoglobinuria por la ausencia de hematíes en la orina.

Por tanto, el caso clínico que describimos se trata de una anemia hemolítica de instauración aguda en un paciente diagnosticado de una hepatitis A y de la que en un primer momento no conocemos la causa.

Por supuesto en este momento la prueba diagnóstica que va a ser de mucha utilidad es la observación del **frotis de sangre periférica**. A continuación se muestran varias figuras correspondientes a 500 aumentos (Figura 1) y 1000 aumentos (Figuras 2-4). La Figura 1 muestra el frotis de sangre periférica teñido con May Grünwald-Giemsa (X 500) del paciente con anemia hemolítica de instauración aguda y Hepatitis A.

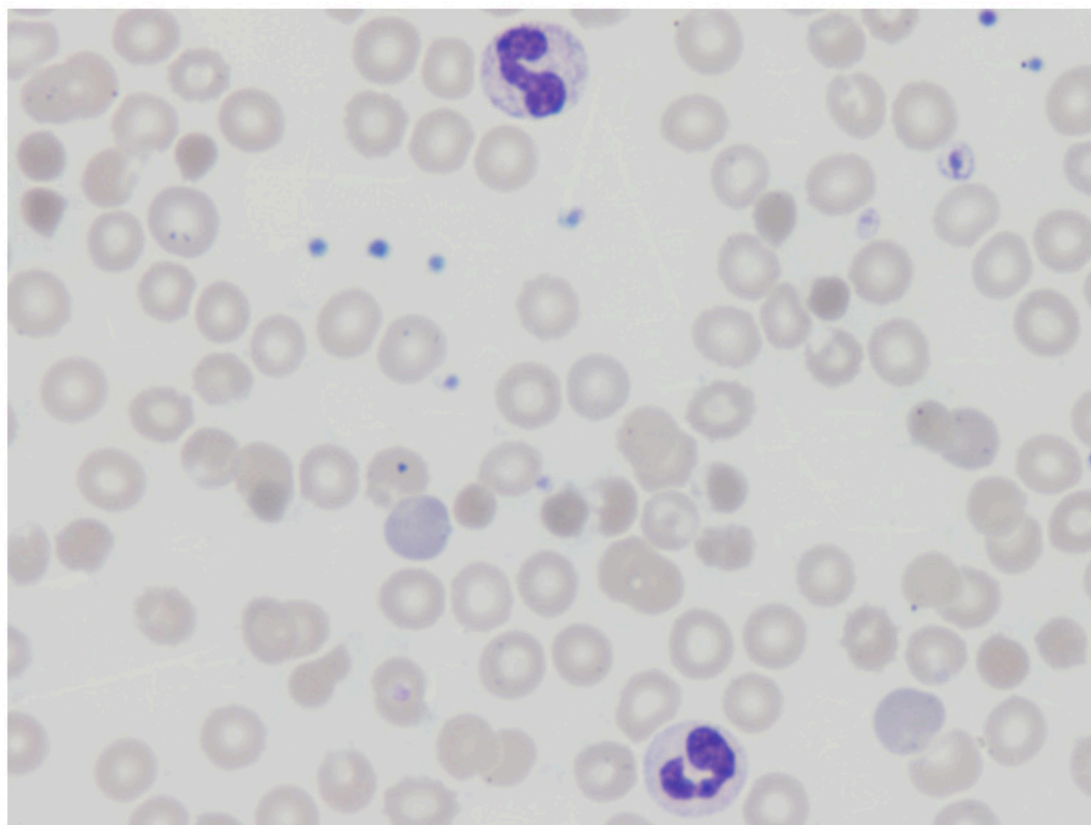
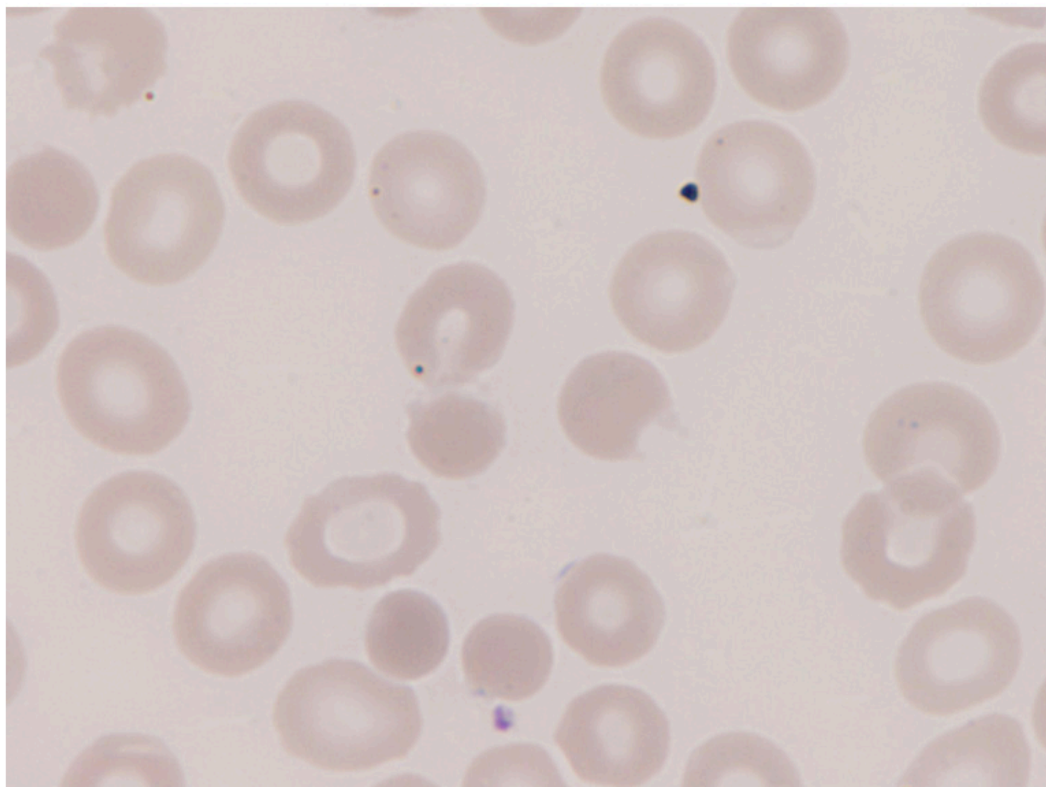
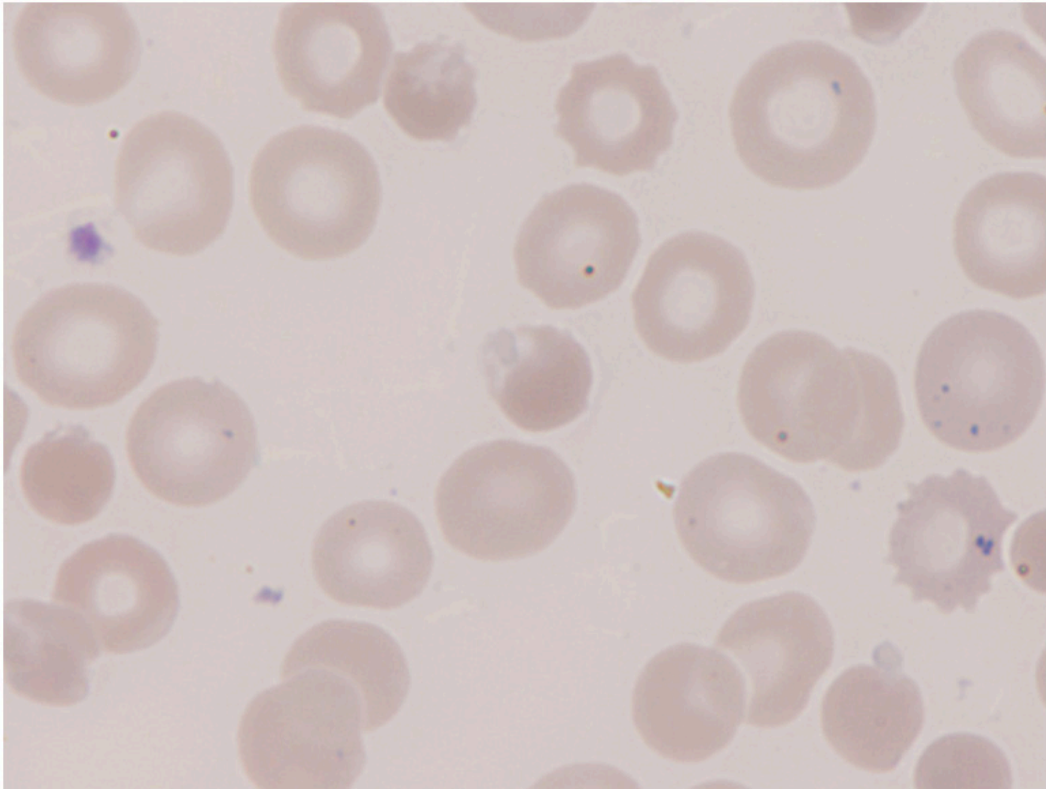


Figura 1: Frotis de sangre periférica X 500.

Las Figuras 2,3 y muestran imágenes del frotis de sangre periférica teñido con May Grünwald-Giemsa, pero esta vez 1000 aumentos.



Figuras 2 y 3: Frotis de sangre periférica X 1000.

Obsérvese la importante alteración de la morfología eritrocitaria, con la presencia de muy abundantes excentrocitos y junto a algún microsferocito. También puede apreciarse la policromasia, que pone de manifiesto la presencia de una cifra elevada de hematíes jóvenes o reticulocitos.

Ante estos hallazgos morfológicos se contactó con los clínicos a cargo del paciente en la Unidad de Cuidados Intensivos del Servicio de Hepatología para informarles de la orientación diagnóstica de un muy posible déficit de Glucosa 6 Fosfato Deshidrogenasa (G6PD). Dada la gravedad del paciente y el interés de la prueba para la confirmación diagnóstica contactamos con el Laboratorio de Eritropatología, donde a partir del tubo de EDTA del hemograma determinaron la concentración de los enzimas eritrocitarios.

El mismo día se obtuvieron los resultados de la cuantificación de la actividad enzimática de la G6PD. Dicha actividad se encontró notablemente disminuida con valores de 0,61 UI/g Hb (VN: 5,70-9,90 UI/g/Hb). Se confirmó por tanto un déficit de G6PD en el paciente.

Además, la biopsia hepática mostró la presencia de una hepatitis granulomatosa con inflamación lobular

Así, el diagnóstico del paciente fue de una hepatitis A, complicada por una hemólisis aguda debida a un déficit de G6PD.

En el momento del diagnóstico se instaura el tratamiento con recambios plasmáticos (RP). A pesar de la realización de dos sesiones de RP, el paciente progresa hasta la instauración de una anuria con acidosis metabólica y valores de creatinina de 7,2 mg/dL. Por este motivo se inician procedimientos de diálisis, que se mantienen durante 74 horas.

Los valores de hemoglobina permanecen estables alrededor de 80 g/L sin que el paciente requiera transfusiones. La bilirrubina inició su descenso y se normalizó el INR.

Algún procedimiento adicional de diálisis fue necesario hasta dos semanas después de que el paciente fuera dado de alta de la UCI.

DÉFICIT DE GLUCOSA 6 FOSFATO DESHIDROGENASA

La G6PD cataliza la primera reacción de la vía de las pentosas-fosfato y su función principal es la de proteger al eritrocito de los agentes oxidantes. El déficit de G6PD se transmite hereditariamente (herencia ligada al cromosoma X) siendo la eritroenzimopatía más frecuente y mejor conocida. El déficit enzimático se ha estudiado clínica y molecularmente en un número importante de grupos étnicos. La frecuencia del déficit de G6PD se explica por su elevado polimorfismo genético, expresión de mutaciones diferentes de un gen situado en el cromosoma X, siendo los varones hemicigotos los que más pueden padecer este trastorno.

Su incidencia es mayor en determinadas razas, tales como la negra, la caucásica del área mediterránea y la asiática. Es especialmente prevalente en determinadas regiones de España donde puede alcanzar una frecuencia del 1 %. Es bien conocida la relación entre el déficit de G6PD y el paludismo endémico, enfermedad que ha ejercido una presión genética positiva en favor de la prevalencia de la enzimopatía en el área mediterránea y raza negra.

Según la Organización Mundial de la Salud la clasificación clínico-molecular de las variantes de G6PD se agrupan en cinco grupos o clases (I a V). Mientras que las variantes de clase I son muy poco frecuentes y se caracterizan por presentar un síndrome hemolítico crónico de intensidad variable, las variantes denominadas polimorfos (II y III) son las más frecuentes y se caracterizan por ser asintomáticas hasta que el paciente entra en contacto con un agente oxidante. En este momento tiene lugar una crisis hemolítica de intensidad variable y limitada, ya que cuando cesa el estímulo desencadenante se produce la recuperación. Las variantes de clase II afectan a individuos que habitan en el litoral mediterráneo y se asocian a una actividad muy disminuida de la G6PD eritrocitaria (<1 %) y dentro de este grupo destaca la variante G6PD Mediterránea propia de los habitantes de esta área geográfica. Dentro de este grupo de variantes una forma muy frecuente es el "favismo" o crisis hemolítica aguda después de la ingesta de habas. El favismo puede ocurrir a cualquier edad, aunque los individuos más susceptibles son los niños con edades inferiores a los cinco años. No es extraño que ocurra la primera crisis hemolítica en el adulto y después de haber tenido contactos previos indolentes con habas. En el favismo el mecanismo obedece al efecto de determinados derivados de las habas, tales como *divicina* o *isouramilo*, con potente acción oxidante. Las variantes de clase III afectan preferentemente a sujetos de raza negra y asiática. En estos casos la actividad enzimática es algo superior con respecto a la anterior (10-15 %). Las variantes de clase IV presentan una actividad enzimática normal, por lo que son asintomáticas. Por último las variantes de clase V se caracterizan por un aumento de la actividad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El paciente con déficit de G6PD se encuentra asintomático hasta que su organismo entra en contacto con algún agente capaz de descompensar el equilibrio oxidativo del eritrocito. Se desencadena una crisis hemolítica intensa de aparición brusca y acompañada de orinas oscuras (hemoglobinuria), cefalea, fiebre e ictericia pocas horas después de la ingestión de ciertos medicamentos (Tabla 1) o habas. En ocasiones la anemia hemolítica se desencadena a las 24-48 horas de la ingesta de los agentes causales. Otros agentes capaces de desencadenar una crisis hemolítica son las infecciones tales como una neumonía bacteriana, o una hepatitis aguda como ocurrió en el caso clínico presentado aquí.

Medicamentos con actividad oxidante		
Acetanilida Acido Nalidíxico Azul de metileno Azul de toluidina Fenilhidracina Naftaleno Niridazol Nitrofurantoína Pentaquina Sulfametoxazol Sulfanilamida Tiazolsulfona Trinitrotolueno	Acetaminofeno Ácido acetilsalicílico Ácido ascórbico p-Aminobenzoico Aminopirina Cloramfenicol Clorguanidina Colchicina Estreptomina Fenacetina Fenilbutazona Fentoína Vitamina K Isoniacida L-DOPA	Menadiona Probenecid Procainamida hidroclicóric Primetacina Quinidina Quinina Sulfaticina Sulfadiacina Sulfaguanidina Sulfameracina Sulfametoxipiridacina Sulfixoxazol Trihexifenidil Trimetoprim Tripelenamina

Tabla 1: Fármacos con efecto hemolítico en el déficit de G6PD.

BIBLIOGRAFÍA

Beutler E. G6PD deficiency. *Blood* 84:3613–3636, 1994.

Chau TN, Lai ST, Lai JY, Yuen H. Haemolysis complicating acute viral hepatitis in patients with normal or deficient glucose-6-phosphate dehydrogenase activity. *Scand J Infect Dis* 29:551–553, 1997.

Gotsman I, Muszkat M Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency is associated with increased initial clinical severity of acute viral hepatitis A. *J Gastroenterol Hepatol* 16:1239–1243, 2001.

Mason PJ, Bautista JM, Gilsanz F. G6PD deficiency: the genotype-phenotype association. *Blood Reviews* 21, 267–283, 2007.

Su D, Roth RI, Levin J. Hemoglobin infusion augments the tumor necrosis factor response to bacterial endotoxin (lipopolysaccharide) in mice. *Crit Care Med* 27(4): 771-8, 1999.

COMISIÓN DE BIOLOGÍA HEMATOLÓGICA

Anna Merino (Presidenta), M^a José Alcaide, Eduardo Arellano, Laura Bigorra, Ángel Molina, Cristian Morales, Javier Nieto, M^a Elena Redin, Maite Serrando, María Sanz de Pedro, Xavier Tejedor, Eloisa Urre-chaga, Teresa Villalba.

ACTIVIDADES FORMATIVAS DEL COMITÉ DE EDUCACIÓN

D. Balsells, B. Battikhi, N. Giménez, A. Merino, A. Peña, N. Rico (Presidenta), M. Rodríguez, T. Rodríguez, P. Rodríguez, C. Sánchez, M. Serrando, MC. Villà, JA. Wong.

ISBN 978-84-09-02923-5 – Octubre 2018 (recibido para publicación Junio 2018)

RESOLUCIÓN DEL CASO

Tal como se ha comentado, el déficit de G6PD es una alteración genética ligada al cromosoma X relativamente común. Aunque la mayoría de los portadores permanecen asintomáticos, son susceptibles de desarrollar un anemia hemolítica desencadenada por ciertas infecciones, incluyendo la hepatitis A, B y E, así como fármacos oxidativos e ingesta de habas.

La G6PD se presenta en un gran número de organismos celulares, incluyendo los hepatocitos donde catalizan la oxidación de la glucosa, así como mantiene el glutatión en su forma reducida. El déficit de G6PD puede causar un incremento de la lesión hepática en pacientes con hepatitis vírica. Ello es debido al daño oxidativo que conlleva la depleción de glutatión, que rápidamente reduce la viabilidad de los hepatocitos.

Además, el daño hepático puede exacerbar la deficiencia de G6PD precipitando una crisis hemolítica, especialmente cuando el paciente recibe tratamiento con fármacos oxidativos, tales como la Vitamina K, desencadenando una respuesta inflamatoria y una nefropatía.

Casos de infecciones tales como la hepatitis A, complicados con anemia hemolítica, se han descrito en población pediátrica con déficit de G6PD. Sin embargo este tipo de situaciones en adultos son excepcionales. En el presente caso el déficit de G6PD desencadenó una crisis hemolítica en un paciente con infección por el virus de la hepatitis A y que fue tratado con vitamina K.

El caso presenta algunas singularidades que merece la pena comentar. En primer lugar, la infección por el virus de la hepatitis A es infrecuente en adultos de países desarrollados. Sin embargo, nuestro paciente vive en Barcelona y en el contexto de un brote de hepatitis A entre la comunidad homosexual. En segundo lugar, la biopsia hepática practicada al paciente reveló una hepatitis granulomatosa, hecho que muy raramente se asocia a una infección por el virus de la hepatitis A (< 2 % de los casos). En tercer lugar, el déficit de G6PD se diagnosticó en un paciente adulto sin historia previa de este defecto genético ni de episodios clínicos previos sugestivos de hemólisis. Cuarto, el frotis de sangre periférica mostró un número muy elevado de excentrocitos y algún microsferocito, hallazgos que fueron muy sugestivos de la orientación diagnóstica de déficit de G6PD, siendo su visualización excepcional en un adulto con una infección por el virus de la hepatitis A. En este caso, la observación morfológica del frotis fue crucial para orientar al clínico en el diagnóstico del déficit de G6PD, desde el laboratorio. La discusión del caso por ambos, el facultativo del laboratorio y el facultativo clínico, fue clave para la solicitud de las pruebas complementarias que llevaron al diagnóstico definitivo del paciente.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL DÉFICIT DE G6PD

Como otras eritroenzimopatías, el diagnóstico requiere la demostración del déficit mediante la determinación de la actividad enzimática a partir del hemolizado. En esta enzi-

mopatía es de gran ayuda diagnóstica el antecedente de ingestión medicamentosa o de habas algunas horas o días antes de la crisis hemolítica. Junto a ello, y tal como ocurrió en el caso clínico presentado, la observación del frotis de sangre periférica es crucial para el diagnóstico. La morfología eritrocitaria es muy característica, con la aparición de abundantes eritrocitos que presentan el desplazamiento de la hemoglobina hacia uno de los extremos, o excentrocitos. No se conoce muy bien el mecanismo por el que se observa este fenómeno, aunque se atribuye al efecto que sobre la hemoglobina ejerce el descenso del poder reductor eritrocitario.

En general, el tratamiento del déficit de G6PD siempre debe ser paliativo y cuando la situación lo requiera se realizarán transfusiones sanguíneas. Una vez establecido el diagnóstico, debe procurarse que el paciente evite el contacto con todas aquellas sustancias capaces de desencadenar el cuadro hemolítico.