



Fundación JL Castaño  
**SEQC**

**SEQC<sup>ML</sup>**

Sociedad Española de Medicina de Laboratorio

2018-2019

## CASOS CLÍNICOS DE BIOLOGÍA HEMATOLÓGICA

Ed. Cont. Lab. Clin 40: 75 - 85

---

### **PACIENTE DE 43 AÑOS CON ANEMIA MICROCÍTICA.**

***Dra Maite Serrando.***

*Laboratori Clínic ICS Girona; Hospital Universitari Dr Josep Trueta; Girona.*

## **EXPOSICIÓN DEL CASO**

### **Historia clínica**

Hombre de 43 años natural de Rumanía, residente en España desde 2002, consulta a su médico de atención primaria por presentar dermatitis en extremidades inferiores de 6 meses de evolución. Destacan como antecedentes de interés, paciente ex fumador desde 2015 (tabaquismo acumulado 15 paquetes/año), ex enolismo moderado 6-7 UB/día, asegurando un consumo actual inferior a 5 UB/día, niega otros hábitos tóxicos. Como único antecedente patológico refiere una osteosíntesis de brazo izquierdo debido a un accidente.

En la exploración física se observan telangiectasias faciales, intertrigo inguinal bilateral y lesiones nodulares pruriginosas en ambas extremidades inferiores. No se aprecian visceromegalias. Resto de exploración anodina. En el momento de la consulta, el paciente aporta analítica realizada hace 3 meses en su país, donde se detectó una anemia microcítica y comenta que le realizaron una gastroscopia, de la cual no tenemos constancia. El paciente no refiere sintomatología asténica. No consta tratamiento del estado carencial ni más estudios adicionales.

Se pauta tratamiento empírico para las lesiones dérmicas con clotrimazol y metilprednisolona aceponato.

Se solicita un estudio básico de salud para revalorar la anemia, obteniéndose los siguientes resultados:

**Hemograma:** Leucocitos:  $4,86 \times 10^3/L$  [4,4 – 11,3] (neutrófilos:  $2,4 \times 10^9/L$ , linfocitos:  $1,9 \times 10^3/L$ , monocitos  $0,4 \times 10^3/L$ , eosinófilos  $0,2 \times 10^3/L$ ). Eritrocitos:  $3,76 \times 10^3$  [4,5 – 5,5], hemoglobina (Hb): 74 g/L [135 – 180], hematocrito (Hto): 26 % [43 – 49], volumen corpuscular medio (VCM): 68,1 fL [80 – 100], hemoglobina corpuscular media (HCM): 20 pg [27 – 33],

---

concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM): 29 g/dL [32 – 36], amplitud de distribución eritrocitaria (ADE): 24,8 % [12,5 – 15,5], reticulocitos 4,1 % [0,1 – 2], eritroblastos 4,7%, plaquetas: 198 x 10<sup>9</sup>/L [150 – 450]

En el hemograma se observa un marcado descenso de la hemoglobina, VCM, HCM y CHCM con una leve reticulocitosis. Serie blanca y plaquetar sin alteraciones (anemia microcítica hipocrómica, con elevado ADE, sugestivo de probable estado carencial ferropénico). Llama la atención la reticulocitosis y eritroblastosis, más sugestivos de estados regenerativos.

**Bioquímica:** glucosa: 83 mg/dL [70 – 105], creatinina: 0,88 mg/dL [0,7 – 1,2], filtrado glomerular 105,2 mL/min, ácido úrico 5,5 mg/dL [3,4 – 7], proteínas totales 9,2 g/dL [6,6 – 8,7], colesterol 101 mg/dL [180 -240], colesterol HDL 32 mg/dL [35 – 70], triglicéridos 160 mg/dL [0 - 200], aspartato aminotransferasa (GOT) 65 U/L [0 - 40], alanina aminotransferasa (GPT) 41 U/L [0 – 41], cociente GOT/GPT 1,59, gamma-glutamilttransferasa (GGT) 33 U/L [0 – 60]

De las magnitudes bioquímicas destaca una ligera afectación del perfil hepático por probable consumo enólico con aumento de las proteínas totales, resto de parámetros bioquímicos dentro de la normalidad.

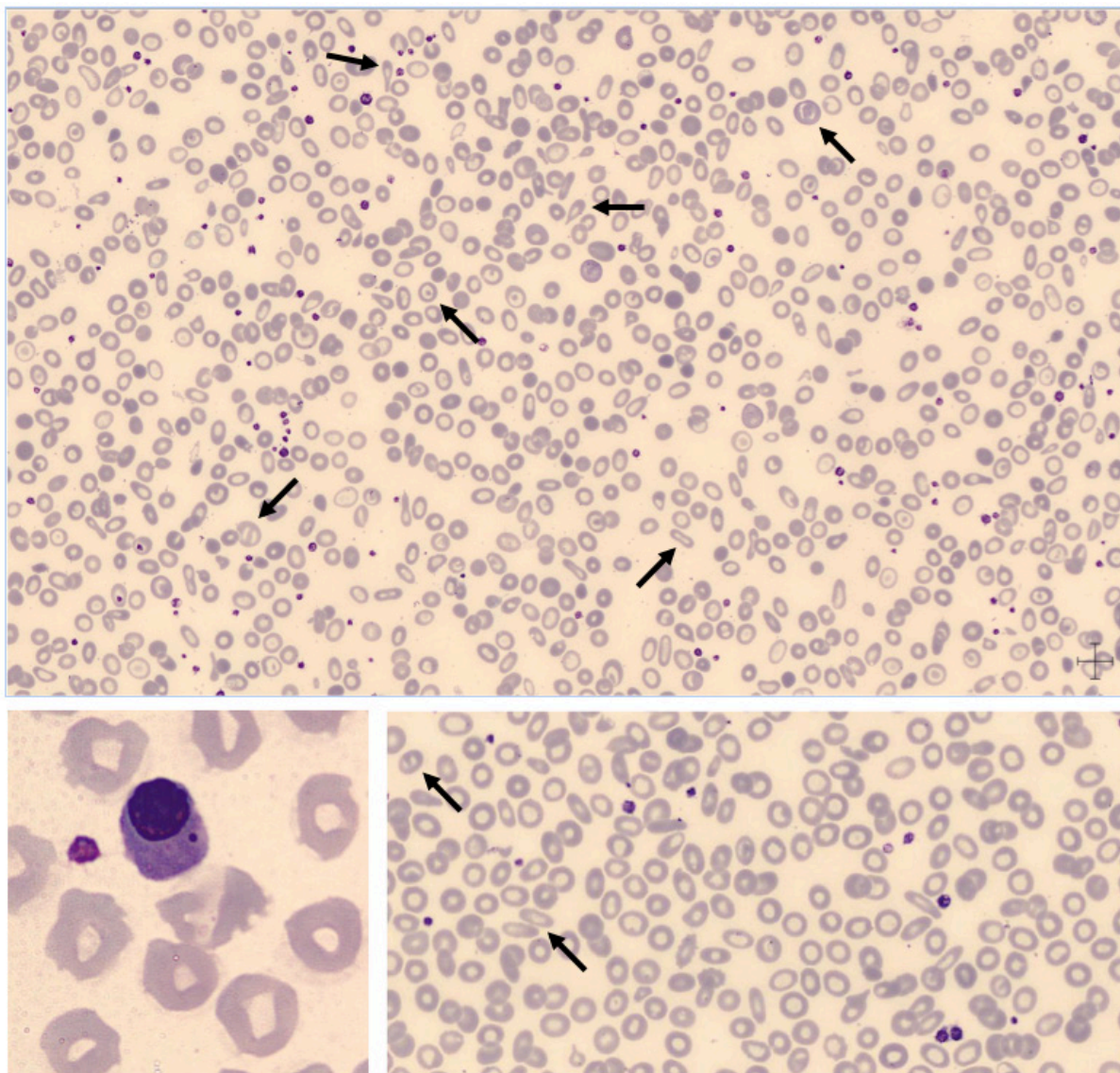
Con los resultados obtenidos, el paciente presenta una **anemia microcítica hipocrómica de carácter regenerativo por el incremento de los reticulocitos**. Ante la discordancia de presentar reticulocitosis con microcitosis, desde el laboratorio se decide ampliar estudio diferencial de anemias, para descartar anemia hemolítica y/o anemia carencial, junto con examen óptico de sangre periférica. Además el paciente no presenta clínica asténica; esta buena tolerancia sugiere una anemia de larga evolución.

En el **examen citomorfológico** de sangre periférica, se observa marcada hipocromasia y anisopoiquilocitosis con presencia de abundantes formas dismórficas: eliptocitos, dianocitos, algunos dacriocitos y hematíes con distribución anómala de la hemoglobina. Así como presencia de algunos eritroblastos. (Figura 1). Serie blanca y plaquetar sin alteraciones morfológicas a destacar.

Para objetivar un estado carencial se estudiaron factores madurativos del metabolismo del hierro, ácido fólico (vitamina B9) y cobalamina (vitamina B12), obteniendo los siguientes resultados.

Factores madurativos	Resultado	Unidades	Valores referencia
Hierro	98	mcg/dL	32,6 - 193
Ferritina	813	ng/mL	30 - 400
Transferrina	198	mg/dL	200 - 360
Capacidad total fijación hierro	251.5	mcg/dL	235 - 514
Índice saturación transferrina	40	%	28 - 55
Folato (vitamina B9)	9,86	ng/mL	3,8 - 16
Cobalamina (vitamina B12)	125,4	pg/mL	191 - 663

**Tabla 1:** Estudio anemia carencial.



**Figura 1:** Frotis de sangre periférica, donde se aprecia anisopoikilocitosis y marcada hipocromasia con abundantes formas dismórficas eritrocitarias (flechas). Se observan abundantes eliptocitos, algunos dianocitos. Se observan eritroblastos.

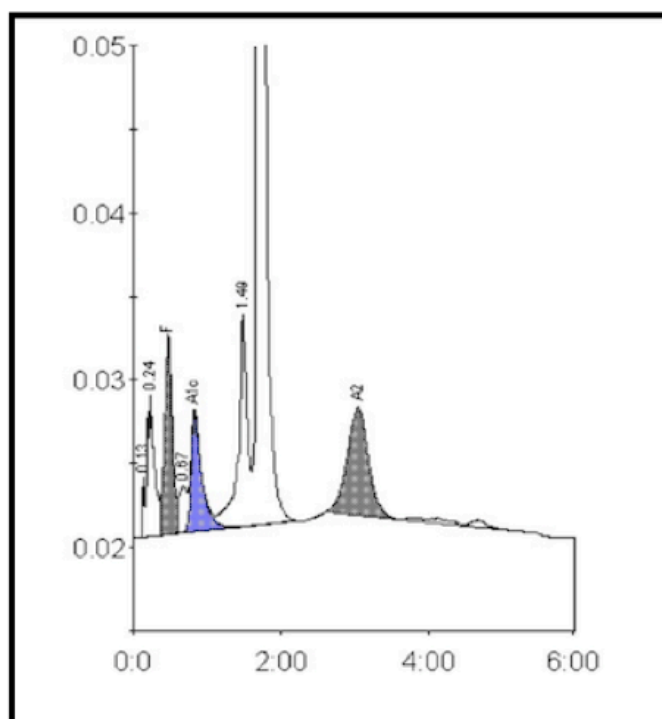
Se observa un déficit de cobalamina (B12) que no concuerda con la microcitosis y reticulocitosis que presenta el paciente. Destaca el incremento de la ferritina probablemente de origen reactivo. Dado que el estado carencial se puede atribuir a un déficit de cobalamina, no concuerda la microcitosis observada con la reticulocitosis.

Se decide ampliar el estudio de la anemia añadiendo una cromatografía para valorar posibles alteraciones de la hemoglobina (cuantitativas probablemente) y el estudio de las magnitudes relacionadas con hemólisis.

El estudio de hemoglobinopatías se realizó por cromatografía líquida (HPLC): Hemoglobina A1 del 88,7 %, Hemoglobina A2 7.2 %, Hemoglobina Fetal de 4,1 %, Hemoglobina S y C de 0 %. Resultados compatibles con Beta Talasemia Menor. Ver Tabla 2 y Figura 2.

Pico	Tiempo retención	Altura	Área	% Área
Unknown	0, 13	3500	6451	0,3
A1a	0, 24	8479	57310	2,7
F	0, 47	11822	82900	4,1
LA1c/CHb-1	0, 67	2813	19143	0,9
A1c	0, 83	7016	72158	5,3
P3	1, 49	12641	108167	5,1
A0	1, 70	359882	1654788	77,6
A2	3, 04	6480	130541	7,2
Área total	2131458			

**Tabla 2:** Resultados del estudio de hemoglobinas.



**Figura 2:** Cromatograma obtenido por HPLC donde se observa un incremento en las fracciones de hemoglobina A2 y hemoglobina F demostrando rasgo beta talasémico.

Para el estudio de anemia hemolítica se ampliaron **parámetros de hemólisis** como: Bili-rubina total: 1,01 mg/dL [0,1 – 1,2], haptoglobina: 4.9 mg/dL [30 – 200], lactato deshidro-genasa (LDH): 393 U/L [135 – 225], prueba de la antiglobulina directa (AGD) positiva para inmunoglobulina IgG.

La reticulocitosis, el incremento de la LDH junto con una haptoglobina disminuida y prue-ba antiglobulina directa (AGD) positiva con presencia de inmunoglobulina G, ponen de manifiesto que el paciente además está hemolizando.

En conclusión, el paciente presenta una anemia microcítica hipocroma por déficit de vitamina B12 y discreta hemólisis; además es portador de Beta Talasemia Minor.

## BIBLIOGRAFÍA

Investigation and classification of anemia; **WN Erber**. Blood and Bone Marrow Pathology, CHAPTER 6, 105-113

**J.L. Vives Corrons**. Métodos para la clasificación y el diagnóstico de las anemias;. Manual de técnicas de laboratorio en hematología, Capítulo 14, 366-389

**H. Franklin Bunn; Goldman-Cecil**. Aproximación a las anemias ;. Tratado de medicina interna, 158, 1059-1068

**Thachil, Jecko; Bates, Imelda**. Hematología práctica.. January 1, 2018 . Dacie y Lewis. Páginas 497-510.

**Cappellini, Maria Domenica**. Tratado de medicina interna.. January 1, 2017. Dacie y Lewis. Páginas 1089-1095.

**Nay Winy Stephen J. Richards**. Anemias hemolíticas adquiridas;. Dacie y Lewis. Hematología práctica, 13, 254-281

---

## COMISIÓN DE BIOLOGÍA HEMATOLÓGICA

Anna Merino (Presidenta), M<sup>a</sup> José Alcaide, Eduardo Arellano, Laura Bigorra, Ángel Molina, Cristian Morales, Javier Nieto, M<sup>a</sup> 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 – Abril 2019 (recibido para publicación Junio 2018)

## RESOLUCIÓN DEL CASO

Los datos del laboratorio orientan el caso como anemia **hemolítica de probable etiología autoinmune en estado carencial**. El déficit de B12 cursa con macrocitosis que en nuestro caso queda enmascarada debido a su hemoglobinopatía (talasemia beta menor). Se recomienda derivar al paciente al servicio de hematología clínica para filiación y corrección de estado carencial así como tratamiento de anemia hemolítica.

Se solicita nueva analítica para completar estudio y se inicia tratamiento con vitamina B12 1000 mcg im semanal, ácido fólico 5 mg/día y prednisona 1 mg/kg/día.

La evolución de los parámetros del hemograma y la LDH post tratamiento presentaron los siguientes cambios:

EVOLUCIÓN	Día 0	Día 7	Día 14	Día 21	Día 28	Día 58
Hemoglobina (g/L)	7,4	7,1	8,2	8,7	8,9	7,8
VCM (fL)	68,1	68,3	68,7	67,1	66,8	61,2
HCM (pg)	20	21	20	20	20	19
Reticulocitos %	4,1	4,3	4,7	2	2	1,7
Reticulocitos absolutos	0,153	0,145	0,188	0,118	0,088	0,068

**Tabla 3:** Evolución de los parámetros del hemograma y LDH en los días posteriores al tratamiento; destaca la corrección de la LDH y la desaparición de la reticulocitosis.

Tal como muestra la Tabla 3, los parámetros que más cambio muestran post tratamiento son los relacionados con la hemólisis, de etiología subaguda en este caso; el VCM y hemoglobina se mantienen en valores de anemia microcítica (Beta Talasemia *minor*) y estado carencial (déficit de B12).

Con todos los datos de la anemia y la situación clínica del paciente, junto con la historia clínica que relata, se decide ampliar el estudio de enfermedades autoinmunes y serologías víricas. Se estudió la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA), anti-ADN, anti-antígenos nucleares extractables (ENA) y anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA), resultando todos negativos, descartando posible patología autoinmune asociada.

Se ampliaron serologías para el virus de la hepatitis B (VHB), hepatitis C (VHC) y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), dada la falta de información acerca a los antecedentes del paciente (no se dispone de serologías previas). Los resultados para VHB y VHC fueron negativos y se obtuvo un **resultado positivo para VIH**. Dicho resultado fue confirmado para VIH-1 por la técnica de Western Blot. También se determinó la carga viral VIH-1: 51800 copias/mL (4,71 log).

La detección del virus de la inmunodeficiencia humana podría justificar la hemólisis subaguda que el paciente presenta. Con el diagnóstico de VIH en paciente desconocido, am-

pliamos el estudio mediante criometría de flujo de subpoblaciones linfocitarias: Linfocitos CD3+ 66 %, linfocitos CD4+ 5 % [25 - 69], linfocitos CD8+ 60 % [15 -45], linfocitos CD4+ absolutos 30 /mL, cociente CD4/CD8 0,0833. Los resultados muestran un estado de inmunosupresión que requiere tratamiento con fármacos antirretrovirales previa valoración por el médico internista.

Finalmente, para filiar de definitivamente la etiología del déficit de vitamina B12 se determinaron anticuerpos anti factor intrínseco, anti células parietales y homocisteína. Todos los parámetros se encontraron dentro de la normalidad. Así pues, la causa más probable del estado carencial es el enolismo activo del paciente a pesar de la negativa en la entrevista clínica en todas las ocasiones. Se citó al paciente para someterle a una gastroscopia con el fin de estudiar una posible gastritis crónica atrófica por enolismo, la cual no pudo ser descartada ya que el paciente no acudió a hacerse la prueba. El paciente tampoco acudió a ninguna de las citas posteriores al diagnóstico por lo que desconocemos su evolución.

## Discusión del caso

En este caso debemos establecer el diagnóstico de anemia microcítica en primer lugar (ver Tabla 4) la anemia se define como una disminución de la concentración de hemoglobina (Hb) en sangre junto con un descenso del hematocrito. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) existe anemia cuando la Hb en sangre es inferior a 130 g/L en el hombre y 120 g/L en la mujer.

La anemia constituye una de las causas más frecuentes de consulta general y hematológica, por lo que su diagnóstico reviste gran importancia clínica. El mecanismo fisiopatológico más común es un mal equilibrio entre la formación de eritrocitos por la médula ósea (eritropoyesis) y su eliminación por los macrófagos (hemólisis). La anemia es una entidad patológica que prácticamente siempre se asocia a enfermedad subyacente, por lo que sus causas pueden ser muy diversas. En algunas ocasiones, determinar la causa de una anemia puede ser muy difícil.

En el laboratorio de hematimetría un porcentaje muy elevado de los pacientes que se analizan presentan datos sugestivos de anemia. El diagnóstico inicial de la anemia es muy importante en el laboratorio puesto que a menudo es el primer contacto del paciente con el sistema de salud. En el estudio etiológico de toda anemia es fundamental disponer de la información clínica del paciente. Con la historia clínica y los datos de exploración física del paciente podremos orientar el caso y seleccionar las pruebas complementarias necesarias para el diagnóstico de la anemia.

<b>MICROCITOSIS</b> - Ferropenia - Talasemias	MADURACIÓN ERITROIDE ANÓMALA
<b>MACROCITOSIS</b> - Megaloblástica (déficit de B9 y/o déficit de B12) - Otras causas: hemólisis, pérdida aguda de sangre, etanol, aplasia	MADURACIÓN ERITROIDE ANÓMALA
<b>NORMOCÍTICA</b> - Insuficiencia medular primaria - Insuficiencia medular secundaria	REDUCCIÓN PROGENITORIES ERITROIDES

**Tabla 4:** Clasificación de las anemias en función del VCM y del grado de maduración eritropoyética de los hematíes. La principal causa de una anemia microcítica es la ferropenia. La anemia megaloblástica por déficit de B12 y/o B9 es macrocítica.

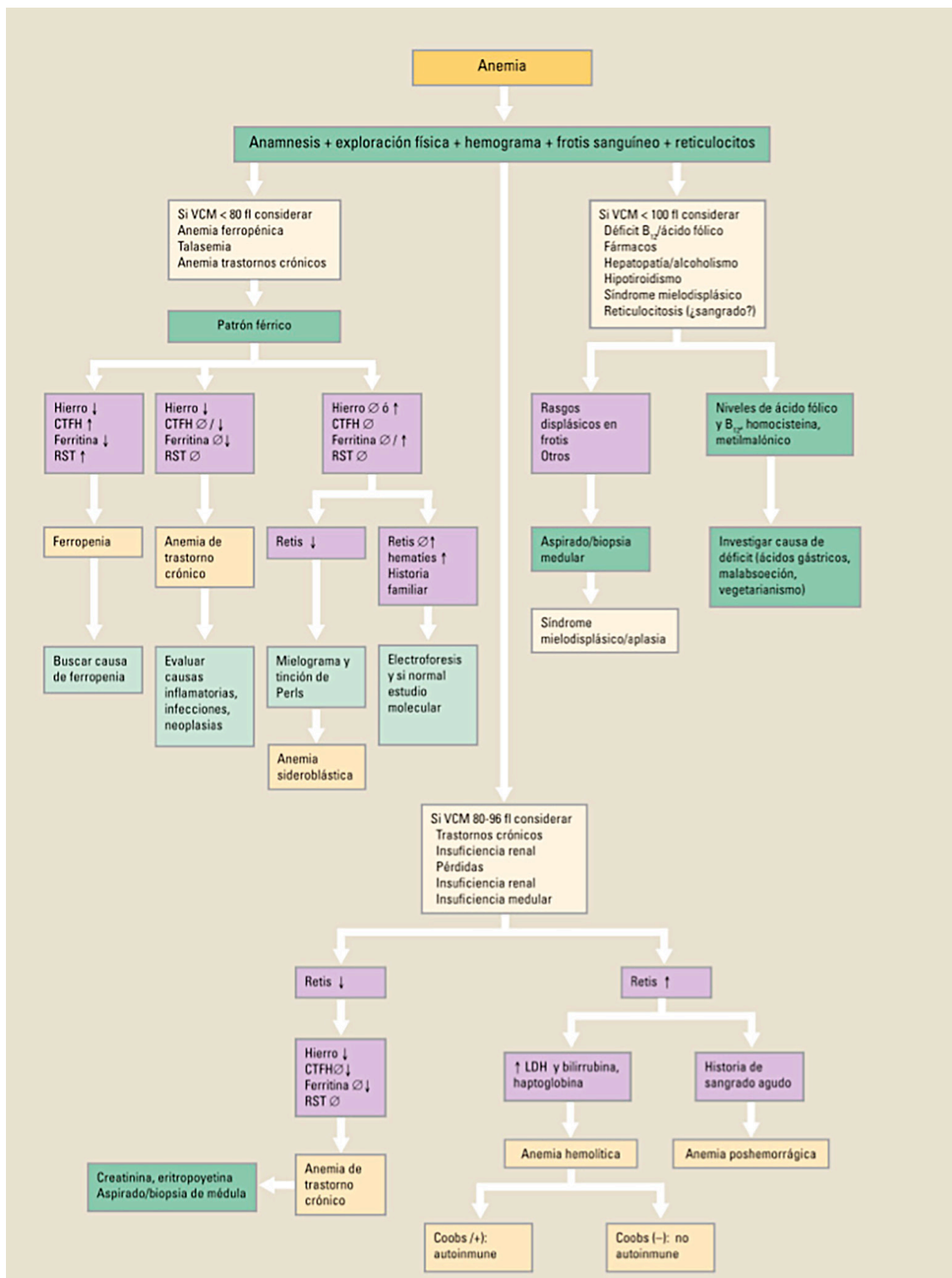
La presentación clínica de los estados carenciales (macrocíticos y microcíticos) suele ser inespecífica, observando astenia, anorexia, palidez cutánea y de mucosas en ocasiones; en algunos pacientes es un hallazgo casual en controles de salud rutinarios. En déficit de vitamina B12 puede verse clínica neurológica. En el caso clínico que presentamos el paciente acude por las lesiones cutáneas, sin aparente evidencia de clínica relacionada con la anemia.

Es necesario disponer de algoritmos diagnósticos (ver Figura 3) en el laboratorio que orienten los datos observados en el hemograma, junto con las magnitudes bioquímicas oportunas.

En el caso clínico que presentamos, la anemia microcítica no encajaba con el déficit de vitamina B12 observado en los parámetros bioquímicos por lo que pensamos en una posible interferencia en el VCM por una hemoglobinopatía.

Las Beta talasemias constituyen un grupo heterogéneo de trastornos de la síntesis de la hemoglobina, caracterizado por la menor producción de cadenas  $\beta$  de la hemoglobina. La gravedad de las manifestaciones clínicas se correlaciona bien con el grado de desequilibrio de las cadenas de globina. La talasemia *minor* es el estado heterocigoto de la  $\beta$ -talasemia. Los pacientes son "portadores" de un defecto en un único gen de la  $\beta$ -globina y suelen ser asintomáticos. Los portadores suelen identificarse en un estudio familiar, de forma accidental durante una enfermedad intercurrente o en un estudio poblacional. Si existe anemia, esta suele ser leve, microcítica e hipocrómica, y se asocia con un elevado nivel de HbA<sub>2</sub>. En nuestro caso a pesar de la anemia carencial por déficit de B12 y la hemólisis subaguda, ambas etiologías relacionadas con la macrocitosi, es microcítica por la Beta talasemia asociada.





**Figura 3:** Algoritmo diagnóstico de la anemia. Medicine, García Hernández, A.M.; Sánchez Salinas, A.; Cabañas Perianes, V; Blanquer Blanquer, M... Publicado October 1, 2016. Volume 12, Issue 20. Páginas 1170-1174. © 2016.

En la siguiente Tabla 5 podemos observar la relación de los síndromes talasémicos con los parámetros del hemograma que se incluyen en el algoritmo diagnóstico de las anemias.

Fenotipo	Genotipo	VCM habitual	HCM habitual	Hemoglobina A <sup>2</sup>	Inclusiones de hemoglobina H
<b>Talasemia <math>\alpha</math></b>					
Heterocigosis para talasemia $\alpha^+$	$-\alpha/\alpha\alpha$	N	N	No ↓	-
Homocigosis para talasemia $\alpha^+$	$-\alpha/-\alpha$	No ↓	No ↓	No ↓	±
Heterocigosis para talasemia $\alpha^0$	$--/\alpha\alpha$	↓	↓	No ↓	+
<b>Enfermedad de la hemoglobina H</b>					
Leve o moderada	$--/-\alpha$	↓	↓	No ↓	+++
Grave	$--/\alpha^T\alpha$	↓	↓	No ↓	+++
Hidropesía fetal por hemoglobina Bart (talasemia $\alpha$ mayor) homocigosis $\alpha^0$	$--/--$	↓	↓	-	-
<b>Talasemia <math>\beta</math></b>					
Rasgo talasémico $\beta$	$\beta^0/\beta^0$ o $\beta^+/ \beta$	↓	↓	↑	-
Rasgo talasémico $\beta$ con Hb A <sub>2</sub> normal	$\beta^+/\beta$	↓	↓	N	-
Rasgo talasémico $\delta\beta$	$\delta\beta^0/\beta$	↓	↓	No ↓	-
Rasgo de hemoglobina Lepore	$\delta\beta^{Lepore}/\beta$	↓	↓	No ↓	-
Talasemia $\beta$ intermedia	Heterogénea	↓	↓	↑ o N	-
Talasemia $\beta$ mayor	$\beta^0/\beta^0, \beta^0/\beta^+, \beta^+/\beta^+$	↓	↓	↑ o N	

**Tabla 5:** Pruebas de laboratorio en las talasemias. De Investigación de las variantes de hemoglobina y de las talasemias Barbara J. Wild y Barbara J. Bain. Dacie y Lewis. Hematología práctica, 14, 282-311.

Para establecer diagnóstico de megaloblastosis (anemia por déficit de vitamina B12) debemos tener en cuenta que cursa con un recuento de reticulocitos bajo con macrovalocitos. Pueden ir asociadas a neutropenia y trombocitopenia, aunque de forma menos frecuente que la anemia. A pesar de presentar citopenias, por lo general no suelen ser graves. La anemia megaloblástica puede quedar enmascarada cuando existen trastornos asociados que neutralicen la tendencia a la aparición de células grandes, como una deficiencia de hierro o una talasemia. Otras alteraciones adicionales que indican una hemólisis intramedular en una megaloblastosis son el aumento de la concentración de lactato deshidrogenasa y bilirrubina sérica y una disminución de la concentración de haptoglobina sérica.

Finalmente, citar que se ha descrito la anemia hemolítica autoinmune adquirida por anticuerpos calientes en pacientes infectados por el VIH. La anemia hemolítica puede sospecharse ya sea por anomalías clínicas o de laboratorio. Las características clínicas sugestivas son la ictericia y la esplenomegalia. Otras características clínicas pertinentes que deben buscarse en estos casos son los antecedentes de enfermedad autoinmune, la transfusión sanguínea reciente, la infección reciente o la exposición a fármacos. La anemia hemolítica autoinmune (AHA) puede ser idiopática o secundaria, relacionada principalmente con los trastornos linfoproliferativos y las enfermedades autoinmunes. La AHA puede ocurrir también tras una neumonía atípica (*Mycoplasma pneumoniae*), una mononucleosis infecciosa y otras infecciones víricas (VIH). Los autoanticuerpos relacionados con la AHA pueden dividirse en dos amplias categorías dependiendo del efecto de la temperatura sobre su interacción con el antígeno: **anticuerpos calientes**, capaces de combinarse fácilmente a 37 °C con su antígeno eritrocitario y **anticuerpos fríos**, que se unen al antígeno con una estabilidad creciente a medida que la temperatura cae hasta los 2-4 °C. Las AHA pueden

dividirse entonces en dos amplias categorías: AHA por anticuerpos calientes (más habitual) y AHA por anticuerpos fríos (menos frecuente). En casos excepcionales se pueden detectar autoanticuerpos calientes y fríos en el suero de un mismo paciente; estos casos se denominan AHA de tipo mixto.

Autoanticuerpos calientes (70-80%)
Idiopática
Secundaria
Neoplasias: linfoma, leucemia linfocítica crónica, quiste dermoide de ovario, sarcoma de Kaposi
Trastornos autoinmunes: LES, artritis reumatoide, colitis ulcerosa
Infecciones: hepatitis C
Inmunodeficiencia: infección por VIH, inmunodeficiencia común variable, enfermedad linfoproliferativa autoinmune
Después del trasplante alogénico de médula ósea o de otros trasplantes de células progenitoras hemopoyéticas

**Tabla 6:** Etiología de anticuerpos calientes en AHA autoinmunes; destacar la infección por VIH entre las causas de inmunodeficiencia asociada a esta hemólisis.

En el caso clínico presentado la hemólisis intramedular asociada al déficit de vitamina B12 podría ser la causa de la hemólisis subaguda; dado que el test de antiglobulina directa resultó positivo, se trataría de una hemólisis de probable origen autoinmune por anticuerpos calientes (inmunosupresión por infección del VIH).