

## Anemias microcíticas hipocrómicas: guía de diagnóstico diferencial. Resumen ejecutivo

### *Hypochromic microcytic Anemias: Guideline for diagnosis. Executive summary*

Comité Nacional de Hematología, Oncología y Medicina Transfusional

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.S83>

Texto completo como Suplemento de Archivos Argentinos de Pediatría, en formato electrónico, en su sitio web (véase sección "Suplementos")

#### INTRODUCCIÓN

Las anemias microcíticas son las de observación más frecuente en niños. Se deben, fundamentalmente, a trastornos del hierro o a trastornos de la hemoglobina. Si bien la causa más frecuente es la deficiencia de hierro, existe una serie de enfermedades hereditarias del metabolismo de este que son poco conocidas por el médico pediatra y que viene aumentando de modo incesante en los últimos años con la detección de distintas mutaciones. Además, las talasemias y otros trastornos de la hemoglobina son patologías hereditarias de alta frecuencia en nuestro país, pero aún insuficientemente comprendidas por el médico pediatra.

Se detallan, a continuación, los principales aspectos que se abordan en esta guía.

#### Trastornos hereditarios del metabolismo del hierro

Involucran, fundamentalmente, al sistema de la hepcidina y a las proteínas regulatorias del hierro. Algunos se manifiestan como anemia microcítica de gravedad variable, mientras que otros llevan a síndrome de sobrecarga de hierro. Esta guía se refiere solo a aquellas que se manifiestan con anemia:

- **IRIDA:** Conocida por sus siglas en inglés de "anemia por deficiencia de hierro refractaria al hierro", esta entidad es la más frecuente dentro de este grupo de patologías raras. Se caracteriza por lo siguiente:
  - Anemia hipocrómica microcítica (por lo general, hemoglobina < 9 g/dL).
  - Volumen corpuscular medio (VCM) muy bajo (por lo general, < 65 fL).
  - Porcentaje de saturación muy bajo (por lo general, < 12%)
  - Ferritina sérica normal o elevada.
  - Absorción intestinal de hierro alterada (evidenciada por la falta de mejoría hematológica luego del tratamiento con hierro oral).

**Cómo citar:** Comité Nacional de Hematología, Oncología y Medicina Transfusional. Anemias microcíticas hipocrómicas: guía de diagnóstico diferencial. *Arch Argent Pediatr* 2017;115 Supl 5:S83-S90.

Correspondencia:  
Dr. Hugo Donato:  
hcdonato@gmail.com

Financiamiento:  
Ninguno.

Conflicto de intereses:  
Ninguno que declarar.

Recibido: 4-1-2017  
Aceptado: 18-1-2017

Coordinador: Dr. Hugo Donato

Colaboradores: Dra. María C. Rapetti, Dra. Aurora Feliu Torres, Dra. Viviana Bacciedoni, Dra. Silvia Eandi Eberle, Dra. Alejandra Cedola y Dr. Marcelo Coirini

- Utilización anormal del hierro (evidenciada por una respuesta terapéutica incompleta al hierro parenteral)
- Patrón de transmisión genética recesivo
- Niveles de hepcidina normales o elevados
- **Hipotransferrinemia:** Los pacientes, habitualmente, presentan anemia microcítica hipocrómica desde el nacimiento, junto con niveles, en extremo, bajos de transferrina, porcentaje de saturación del 100%, ferritina sérica elevada, hepcidina disminuida y absorción de hierro aumentada.
- **Mutaciones del transportador divalente de metal 1:** La anemia no responde al tratamiento con hierro oral ni parenteral. Los pacientes tienen niveles elevados de porcentaje de saturación y de ferritina.
- **Anemia sideroblástica congénita:** Es un grupo heterogéneo de trastornos caracterizado por la presencia en la médula ósea de eritroblastos en anillo. Hay dos variantes: la de *transmisión ligada al X* y la forma *autosómica recesiva*. Sus principales hallazgos son los siguientes: a) anemia microcítica hipocrómica con amplitud de distribución eritrocitaria elevada, dimorfismo eritrocitario y presencia ocasional de cuerpos de Pappenheimer en la sangre periférica; b) abundantes sideroblastos en anillo en la médula ósea; c) respuesta clínica variable al tratamiento con piridoxina. La enfermedad suele manifestarse desde los primeros meses de vida, aunque puede también comenzar en la niñez tardía o, incluso, en los adultos.
- **Aceruloplasminemia:** Los pacientes presentan anemia leve, bajo porcentaje de saturación, niveles bajos de cobre en suero, ferritina sérica elevada y ausencia de ceruloplasmina detectable en suero. La tríada clásica de esta patología se pone en evidencia en la mediana edad e incluye degeneración retiniana, diabetes mellitus y trastornos neurológicos diversos.

### Trastornos de la hemoglobina

Pueden ser causados por disminución de la síntesis de cadenas (talasemias), por alteraciones en la estructura primaria de estas (hemoglobinopatías estructurales) o por una asociación de ambos factores (hemoglobinopatías talasémicas). Se debe sospechar el diagnóstico de trastorno de hemoglobina en las siguientes situaciones:

- Anemia microcítica hipocrómica persistente

sin respuesta al tratamiento con hierro

- VCM y/o hemoglobina corpuscular media (HCM) disminuidos no atribuibles a ferropenia.
- Cuadro hematológico similar en familiares (padres, hermanos, abuelos, tíos, primos).
- Antecedentes familiares confirmados de talasemia (padres, hermanos, abuelos, tíos, primos).

**Síndromes talasémicos:** De acuerdo con el tipo de cadena de globina afectada, las talasemias se clasifican en  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - o  $\delta$ -talasemia; las  $\alpha$ - y las  $\beta$ -talasemias son las de mayor importancia clínica. Si bien los síndromes talasémicos son patologías de distribución universal, su prevalencia es considerablemente más elevada en determinados grupos poblacionales. Para  $\beta$ -talasemia, los genotipos posibles son heterocigota, homocigota o doble heterocigota, que se manifiestan fenotípicamente como talasemia mayor, talasemia menor o talasemia intermedia. Para  $\alpha$ -talasemia, la expresión clínica difiere según la cantidad de alelos anormales heredada y varía desde el portador asintomático hasta la forma homocigota incompatible con la vida. Las formas que se manifiestan con anemia microcítica son portador  $\alpha^0$ -talasemia y enfermedad con hemoglobina H; los portadores de  $\alpha^+$ -talasemia suelen tener solo disminución de VCM y/o HCM.

**Hemoglobinopatías estructurales:** En Argentina, la más frecuente, dentro de su rareza, es la hemoglobina Lepore. En su forma heterocigota, el hemograma es similar a una  $\beta$ -talasemia menor, y la electroforesis de hemoglobina a pH alcalino revela una banda anormal de hemoglobina Lepore, que representa 5-15% de la hemoglobina total y que corre a la altura de la hemoglobina S. La prueba de falciformación es negativa. Las formas homocigota y doble heterocigota (hemoglobina Lepore/ $\beta$  talasemia) se manifiestan fenotípicamente como talasemia mayor o intermedia.

**Diagnóstico de trastornos de la hemoglobina:** Requiere de una combinación de técnicas de laboratorio, que deben ser interpretadas en el contexto de la edad y sexo del paciente, de su historia personal, de sus antecedentes familiares y de su origen étnico. El estudio de laboratorio incluye los siguientes métodos:

- *Hemograma:* La hemoglobina está, generalmente, 2-3 g/dL por debajo del valor normal, aunque puede ser normal; el recuento

de eritrocitos es elevado y el VCM y la HCM están disminuidos. La morfología muestra hipocromía, microcitosis, dianocitos a veces, policromatofilia y punteado basófilo.

- *Electroforesis de hemoglobina*: Identifica las bandas correspondientes a hemoglobinas normales (A, A<sub>2</sub> y F) y anormales (S, C, Lepore, etc.). En β-talasemia, se observa aumento de la banda correspondiente a la hemoglobina A<sub>2</sub>. En α-talasemia, la electroforesis es normal. El método, habitualmente, se realiza en medio alcalino. Frente a la aparición de una banda anormal, se debe realizar también en medio ácido para poder identificarla con mayor precisión.
- *Cuantificación de hemoglobina A<sub>2</sub>*: Se puede realizar por distintos métodos. Los valores superiores a 3,5% son confirmatorios de β-talasemia; típicamente, están entre 4% y 6%, aunque pueden llegar, rara vez, hasta 8%. En α-talasemia, el dosaje de hemoglobina A<sub>2</sub> es normal o bajo.
- *Cuantificación de hemoglobina F*: Se observan valores elevados en menos del 30% de los casos de β-talasemia, pero también se pueden ver en otras patologías menos frecuentes.
- *Prueba de falciformación ("sickling")*: Se basa en la característica que presentan los hematíes con hemoglobina S de adoptar una forma falciforme frente a condiciones de hipoxia. Es positiva en los síndromes de hemoglobina S.
- *Tinción con azul brillante de cresilo*: Se utiliza para la búsqueda de hemoglobina H (tetrámero de cadenas β), que se desnaturaliza en presencia del azul brillante y forma cuerpos redondeados característicos ("pelota de golf"). Estos cuerpos se encuentran en porcentaje variable (5-50%) en la enfermedad por hemoglobina H; en portadores de α-talasemias leves, los porcentajes suelen ser más bajos (de 1:1000 a 1:10000 eritrocitos).
- *Pruebas para hemoglobinas inestables*: Las más utilizadas son la prueba del isopropanol (Carrell & Kay) y la prueba de estabilidad térmica. Son positivas en muchas variantes de hemoglobinas inestables, pero no en todas.
- *Estudio molecular*: El estudio molecular de las cadenas α y β permite identificar la mutación que origina el trastorno, tanto en talasemias como en hemoglobinopatías

estructurales. Actualmente, es el método de elección utilizado para el diagnóstico de α-talasemia. En β-talasemia, se debe solicitar, básicamente, frente a los casos en que han dado resultados dudosos las pruebas convencionales o en situaciones que requieran diagnóstico prenatal de la patología. En el caso de las hemoglobinopatías estructurales, es conveniente realizarlo siempre para confirmar el diagnóstico sin margen de error.

- *Estudio del estado del hierro*: El estudio de trastornos de hemoglobina debe siempre incluir la evaluación del estado del hierro, ya que su deficiencia puede llevar a dosajes de hemoglobina A<sub>2</sub> falsamente normales.
- El diagnóstico correcto de un trastorno de hemoglobina implica, como una de sus finalidades principales, dar un consejo genético adecuado sobre la forma de herencia y el riesgo de tener hijos afectados con las formas graves de la enfermedad, como así también evitar tratamientos innecesarios al niño.

#### Diagnóstico diferencial de anemias microcíticas

Se muestran los diagnósticos diferenciales de anemias microcíticas según los resultados de los distintos métodos utilizables.

#### Comentario

Los objetivos principales establecidos al elaborar esta guía fueron básicamente dos. Por un lado, dar a conocer los fundamentos clínicos y de laboratorio para el diagnóstico de distintos trastornos hereditarios del metabolismo del hierro, con la finalidad de que el médico los tuviera presentes en aquellos casos con diagnóstico dudoso de anemia ferropénica. El segundo objetivo fue concientizar a los pediatras clínicos sobre la necesidad imperiosa de realizar precozmente el diagnóstico de certeza de los distintos trastornos de hemoglobina en todos los miembros del grupo familiar, en los casos en que algún miembro presentara un diagnóstico confirmado de cualquiera de estas enfermedades. De esta forma, mediante el consejo genético adecuado, se podrá disminuir significativamente la aparición de casos nuevos de patologías homocigotas o doble heterocigotas graves (talasemia mayor y otras).