

Hemólisis en paciente diabético. Reporte de un caso

Hemolysis in diabetic patient. A case report

Ana De Lucio Delgado¹, Jose Manuel Rial Rodríguez², Macarena González Cruz¹,
Rafael Andrés Del Orbe Barreto³, José María Raya⁴

¹ *Pediatría. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna, Tenerife*

² *Pediatría. Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria. Sta. Cruz de Tenerife, Tenerife*

³ *Hematología. Hospital Universitario Cruces Universidad País Vasco CIBERER. Baracaldo, Vizcaya*

⁴ *Hematología. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna, Tenerife*

Resumen

La HbA1c es el parámetro de control usado de forma generalizada en la diabetes. Su introducción en la práctica clínica ha permitido una mejor y más precisa evaluación del nivel glucémico. La existencia de alteraciones como las anemias hemolíticas, pueden producir cambios en sus niveles dificultando así el seguimiento de estos pacientes. Determinar la presencia o no de alguna de estas alteraciones puede llegar a cambiar el modo de control analítico empleándose, como en nuestro caso, el nivel de fructosamina sérica.

Palabras clave: *Anemia hemolítica, HbA1c, fructosamina*

Abstract

HbA1c is a control parameter widely used in diabetes. Its introduction in clinical practice has allowed a better and more accurate evaluation of the glycemic level. The existence of alterations, such as hemolytic anemias, can produce changes in its levels making difficult the follow up of these patients. Determining the presence or absence of any of these alterations can change the analytical control mode using, as in our case, the level of serum fructosamine.

Correspondencia:

Ana De Lucio Delgado
Pediatría, Hospital Universitario de Canarias
Juan Padrón 28, 2, 38003, La Laguna, Tenerife
Tel: +34 652730949
E-mail: adelucio82@hotmail.com

Key Words: *Hemolytic anemia, HbA1c, fructosamine*

Introducción

La anemia hemolítica representa un porcentaje no despreciable del total de síndromes anémicos¹. Clásicamente, se han dividido en dos grandes grupos: congénito y adquirido. En el primero, se incluyen alteraciones de la membrana eritrocítica, alteraciones enzimáticas y alteraciones cuantitativas o cualitativas de las cadenas de globina. En el segundo, las causas se clasifican como mecánicas, autoinmunes, infecciosas, tóxicas o por agentes físicos².

Caso clínico

Presentamos el caso de un paciente masculino de diez años diagnosticado de diabetes mellitus tipo I a los cuatro años de edad. Desde el comienzo, destacaron valores extremadamente bajos de HbA1c (3,6-4,1%). Este hecho contrastó con los registros de glucemia capilar y los valores de fructosamina. Como antecedentes familiares, el padre había sido diagnosticado de síndrome de Gilbert y existía diabetes mellitus tipo 2 en abuelos de ambas ramas familiares.

La exploración física fue anodina. En sus controles analíticos en serie, presentó: Hemoglobina 13,2-13,8 g/dL, VCM 97-97,3 fL; reticulocitos 5,1-6,2% (índice de producción de reticulocitos 3,10-3,81); bilirrubina total: 2,1-2,9 mg / dL (1,4-2,3 mg / dL indirectos); LDH 185 U / L (normalidad 120-300). La ecografía abdominal fue normal. En la extensión de la sangre, se observó una policromatofilia intensa

(aumento de la tinción celular debido a reticulocitos aumentados). Se realizó un estudio de cromatografía mediante HPLC y no se observaron hemoglobinas anormales. El valor de HbA2 fue del 2,9% (normalidad del 2-3,5%) y para la HbF fue del 0,9% (normalidad del 0-1,5%). El estudio de ADN para alfa-talasemias fue negativo. Un amplio estudio de alteraciones enzimáticas fue negativo.

En vista de la normalidad de las pruebas previas, se procesó un panel genético para anemias hemolíticas congénitas. Se detectó una mutación en heterocigosis en el gen *PIEZO1* (c.7367 G> A) que condiciona el cambio de aminoácido Histidina por Arginina en la posición 2456 (p.Arg2456His). Esta mutación ha sido descrita como causante de Xerocitosis (estomatocitosis deshidratada)³⁻⁷. Su padre presentó la misma mutación.

El control metabólico de nuestro paciente pudo continuar a través del nivel de la fructosamina sérica y el registro de su glucemia, encontrándose libre de complicaciones agudas y crónicas hasta la fecha de hoy. En cuanto a su patología hematológica, no requiere más tratamiento ni se esperan complicaciones a partir de ella.

Discusión

La hemoglobina glicosilada (HbA1c) es una heteroproteína en la sangre que resulta de la unión de la hemoglobina con carbohidratos ligados a carbohidratos con funciones ácidas en los carbonos 3 y 4. Generalmente, HbA1c es el parámetro de control que se usa en el control de la diabetes. Su introducción en la práctica clínica ha permitido una mejor y más precisa evaluación del nivel glucémico. El ensayo Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) y el estudio prospectivo de la diabetes del Reino Unido (UKPDS) consolidaron el uso de HbA1c confirmando la correlación de los valores de HbA1c y la aparición de complicaciones crónicas de la diabetes⁸. La American Diabetes Association (ADA) ha incluido la HbA1c como un criterio diagnóstico para la diabetes desde 2010⁹. La Sociedad Internacional de Diabetes Pediátrica y Adolescente (ISPAD) aconseja un mínimo de 4 determinaciones de HbA1c por año para un control adecuado de la diabetes en niños y adolescentes¹⁰.

Sin embargo, algunas circunstancias pueden alterar los valores de HbA1c e inducir a interpretaciones incorrectas. La ADA recomienda re-evaluar los resultados que sean superiores al 15% o inferiores al 4%. En la población no diabética, la variabilidad de HbA1c se puede verificar en relación con el nivel medio de la glucemia, atribuible a factores genéticos en más del 50%. La permeabilidad de los eritrocitos a la glucosa, mediada por GLUT1, la concen-

tración intracelular de 2-3 DPG y el grupo étnico, entre otros, podrían modificar la correlación entre el valor medio de la glucosa en sangre y HbA1c.

Las alteraciones cuantitativas y cualitativas de la hemoglobina también podrían alterar los valores de HbA1c. Por un lado, la presencia de hemoglobinas anormales (S, C o E), hemoglobina F, beta-talasemia o acortamiento de la semivida de los eritrocitos en anemias hemolíticas, hemorragias y transfusiones (reducción del tiempo de exposición de la hemoglobina a la glucosa), producen un valor de HbA1c disminuido¹¹⁻¹². Ciertos medicamentos, como la dapsona, también pueden reducir falsamente su valor¹³. Por otro lado, ciertas circunstancias como la anemia por deficiencia de hierro¹⁴, la uremia o la hemoglobina H, causan un aumento en los valores de HbA1c.

La discordancia entre los valores glucémicos y la HbA1c debería sugerir alguna alteración del eritrocito, que generalmente se reflejará en el hemograma o frotis de sangre. En nuestro paciente, los valores hematológicos y el cribado habitual de las hemoglobinopatías no nos permitieron aclarar esta circunstancia, lo que requirió estudios más específicos para detectar una patología rara de la membrana eritrocitaria.

La estomatocitosis hereditaria deshidratada comprende un grupo de alteraciones que obedecen a diferentes defectos moleculares y que se manifiestan en una morfología peculiar del eritrocito, aludiendo su nombre a la forma "boca" del mismo¹⁵. En la mayoría de los casos, la herencia es autosómica dominante, aunque en algunos casos, se puede presentar como "mutación de novo". La expresión de esta patología es variable: de leve a moderada acompañada o no de esplenomegalia. El frotis de sangre por lo general muestra una cantidad variable de estomatocitos, que a menudo no se detectan. Los reticulocitos son elevados con un ligero aumento del volumen corpuscular medio (VCM). En nuestro caso, no se observaron eritrocitos con morfología anómala.

En los casos en que la determinación de HbA1c se ve afectada por distintas patologías eritrocitarias, la alternativa para el control del paciente diabético está en las proteínas glicadas, como albúmina o fructosamina. Esta última guarda una estrecha correlación (0,75-0,80) con HbA1c en ausencia de esas patologías, y con la media de glucemias de las últimas 2 a 3 semanas. A diferencia de HbA1c, no existen suficientes estudios para establecer correlaciones precisas entre los valores de fructosamina y el desarrollo de complicaciones crónicas. Sin embargo, la fructosamina refleja fielmente los niveles de glucemia en pacientes diabéticos y discrimina correctamente a individuos no diabéticos,

sin alterarse significativamente por las variaciones en el nivel de albúmina o de lípidos circulantes¹⁶.

El caso que presentamos es, hasta donde sabemos, el primero en el que se describe en un paciente diabético la interferencia en la determinación de HbA1c, secundaria a la hemólisis provocada por la estomatocitosis. Además, hemos comprobado en el seguimiento de nuestro paciente la utilidad de la fructosamina como parámetro de control metabólico en el que basar las decisiones terapéuticas.

En conclusión, queremos destacar la importancia de conocer el significado global de la hemoglobina glicosilada para poder así interpretar sus valores en cada situación clínica y llegar a un diagnóstico más específico. Las hemoglobinopatías, entre ellas la estomatocitosis deshidratada, deberán tenerse en cuenta ante la sospecha de hemólisis en pacientes diabéticos con discordancia en las cifras de HbA1c y el registro de glucemias o los valores de fructosamina.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses potencial alguno en relación a este artículo.

Referencias Bibliográficas

- Ortega JJ. Anemias hemolíticas. *An Pediatr Contin*. 2004;2:12-21.
- Del Pozo Machuca J, Redondo Romero A. Anemias en la infancia y otros trastornos eritrocitarios. *Tratado de Pediatría Extrahospitalaria. Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria*. 2a edición. Madrid: Ergon, SA; 2011.
- Andolfo I, Alper SL, De Franceschi L, Auriemma C, Russo R, De Falco L, et al. Multiple clinical forms of dehydrated hereditary stomatocytosis arise from mutations in PIEZO1. *Blood*. 2013;121(19):3925-3935.
- Zarychanski R, Schulz VP, Houston BL, Maksimova Y, Houston DS, Smith B, et al. Mutations in the mechanotransduction protein PIEZO1 are associated with hereditary xerocytosis. *Blood* 2012;120(9):1908-15.
- Albuisson J, Murthy SE, Bandell M, Coste B, Louis-Dit-Picard H, Mathur J, et al. Dehydrated hereditary stomatocytosis linked to gain-of-function mutations in mechanically activated PIEZO1 ion channels. *Nat Commun*. 2013;4:1884.
- Bae C, Gnanasambandam R, Nicolai C, Sachs F, Gottlieb PA. Xerocytosis is caused by mutations that alter the kinetics of the mechanosensitive channel PIEZO1. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110(12):E1162-E1168.
- Glogowska E, Schneider ER, Maksimova Y, Schulz VP, Lezon-Geyda K, Wu J, et al. Novel mechanisms of PIEZO1 dysfunction in hereditary xerocytosis. *Blood*. 2017;130(16):1845-1856.
- The Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med*. 2000; 342(6):381-9. Erratum in: *N Engl J Med*. 2000 May 4;342(18):1376.
- Standards of medical care in diabetes-2010. *Diabetes Care* 2010;33 Suppl 1: S11-61.
- Rewers M, Pillay K, de Beaufort C, Craig M, Hannas R, Acerini CL, et al. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2014;15 suppl 20:102-14.
- Little RR, Roberts WL. A review of variant hemoglobins interfering with hemoglobin A1c measurement. *Journal of Diabetes science and Technology*. 2009;3:446-451.
- Nakatani R, Murata T, Usui T, Moriyoshi K, Komeda T, Masuda Y, et al. Importance of the Average Glucose Level and Estimated Glycated Hemoglobin in a Diabetic Patient with Hereditary Hemolytic Anemia and Liver Cirrhosis. *Intern Med*. 2017 Dec 8.
- Albright ES, Ovalle F, Bell DS. Artificially low hemoglobin A1c caused by use of dapsone. *Endocr Pract* 2002; 8: 370-372.
- Tarim O, Kucukerdogan A, Gunay U, Eralp O, Ercan I. Effects of iron deficiency anemia on hemoglobin A1c in type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Int*. 1999; 41:357-362.
- Miller DR, Rickles FR, Lichtman MA, La Celle PL, Bates J, Weed RI. A new variant of hereditary hemolytic anemia with stomatocytosis and erythrocyte cation abnormality. *Blood*. 1971;38(2): 184-204.
- López G, Sanzana M, Durruty P, Sanhueza M, Flores F, Alvo M, et al. Estudio del control metabólico en pacientes diabéticos en hemodiálisis crónica: hemoglobina glicosilada, fructosamina y glicemias capilares. *Rev Chilena Endocrinol Diabetes* 2013;6(2):50-4.