

Anemia hemolítica autoinmune (AHAI)

Autoimmune Hemolytic Anemia (AIHA)

Brañez Lizarazu Rodrigo*, Araoz Laura Carla Eliana*.
*Estudiante de Medicina, Universidad Mayor de San Andrés

RESUMEN

Paciente femenina de 11 años de edad, fue admitida en el hospital con un cuadro clínico caracterizado por: dolor abdominal, anorexia y fiebre. Al examen físico presentó conjuntivas pálidas, escleróticas ictericas y labios secos. Al examen cardiovascular murmullo funcional, examen de tórax: crepitaciones basales bilaterales y examen de abdomen presentó una moderada hepatoesplenomegalia. Se diagnosticó AHAI con insuficiencia cardíaca congestiva. Exámenes complementarios: Hb de 4.8g/dL, Hto de 15%. Inició cuadro febril (hasta 39,3 °C) sumándose a este, escalofríos, sudoración nocturna y disnea de medianos esfuerzos. Al mismo tiempo la paciente presentó pruebas de hemólisis intravascular (disminución del hematocrito, ictericia, orina de color cola) cada vez que recibió transfusiones sanguíneas. La investigación mostró Hb de 3g/dL, leucocitos totales 16.000 células/mm³, la diferencial fue normal. GR mostraron anisocitosis, microcitosis e hipocromía. Los leucocitos y las plaquetas se encontraron dentro de los valores normales. Las pruebas de función hepática reflejaron una bilirrubina total de 5.56mg/dL, AST fue de 100 U / L, AST 100 U / L, y un título anormal de crioaglutininas.

Palabras clave: Anemia, Hemolítica, Autoinmune, Crioaglutinas

ABSTRACT

A 11-year-old female patient was admitted to our hospital with the chief complaints of abdominal pain, anorexia and fever. She had pale conjunctiva, icteric sclera, and dried lips. The cardiovascular system revealed a functional murmur, chest examination showed bilateral basal crepitations and abdominal examination revealed moderate hepatosplenomegaly. A diagnosis of AHAI with congestive cardiac failure was made. Laboratory investigations: hemoglobin of 4.8g/dL hematocrit of 15% The child started having fever (temperature, up to 39.3°C) developed, with frank rigors, night sweats, and dyspnea on climbing stairs. Meanwhile she continued to have evidence of intravascular hemolysis (drop in hematocrit, icterus, cola colored urine) every time she was transfused. Investigation showed Hemoglobin of 3 gm/dl, total leukocyte count 16,000 cells/mm³, differential count was normal. Red blood cells showed anisocytosis, microcytosis hypochromia. Leucocytes and platelets were normal. Electrolytes and renal function tests were normal. Liver function tests showed a total bilirubin of 9.8 mg/dl, SGOT was 100 u/l, SGPT 100 U/L, with anormal titer of cold agglutinins and complement

Key Words: Anemia, Hemolytic, Autoimmune, Crioaglutins

INTRODUCCIÓN

La anemia hemolítica autoinmune (AHAI) es una enfermedad poco frecuente en la edad pediátrica. Su diagnóstico se establece mediante la prueba de antiglobulina directa (PAD) o test de Coombs que determina qué tipo de globulina (IgG o complemento) es la causante de la hemólisis⁽¹⁾.

Se denomina inmunohemólisis a la hemólisis mediada por inmunoglobulinas y/o complemento⁽²⁾. Las inmunoglobulinas pueden ir dirigidas contra antígenos extraños, como ocurre en las reacciones postransfusionales o la enfermedad hemolítica del recién nacido⁽²⁻⁵⁾, o bien ser autoanticuerpos que reaccionan con antígenos eritrocitarios propios, como consecuencia de la acción directa de agentes externos que modifican los antígenos del hematíe, por reacciones cruzadas con similitud antigénica con agentes externos o bien por disfunción inmunológica⁽⁵⁻⁷⁾.

El cuadro clínico puede cursar con fatiga, anemia, palidez, dolor abdominal e ictericia de intensificación progresiva, coluria a consecuencia de la hemoglobinuria, fiebre, debilidad general,

artralgias, mareos, confusión, intolerancia a la actividad física, hepatoesplenomegalia, taquicardia, linfadenopatías, entre otros^(2,7).

La prueba típica de laboratorio para el diagnóstico de la anemia inmuno-hemolítica es la prueba de Coombs⁽¹⁾. Dicha prueba puede detectar inmunoglobulinas o complemento sobre la membrana del hematíe (Coombs directo), o bien detectar anticuerpos en el plasma (Coombs indirecto).

Consideramos de importancia la presentación de este caso clínico debido a lo poco frecuente que es observar una paciente portadora de una anemia hemolítica autoinmune por crioaglutininas.

CASO CLÍNICO

Enfermedad actual

Paciente de sexo femenino de 11 años de edad, remitida a emergencias en fecha 19 de mayo del 2009 por fiebre, ictericia, palidez y compromiso de su estado general. Con los siguientes antecedentes; El mes de Abril, síndrome catarral y adenomegalia bilateral cervical de 0,5cm, tratada con amoxicilina e ibuprofeno. La primera quincena de Mayo tratada con Penicilina Benzatínica por amigdalitis aguda y posteriormente diagnosticada de Hepatitis viral, con transaminasas incrementadas y serología para hepatitis B y Epstein Barr negativas, probable IgM positiva para CMV.

En la exploración destacaba subictericia con palidez cutáneomucosa, compromiso de su estado general, fiebre (39°C) y taquicardia (FC:130 lat/min). Soplo pansistólico funcional, pulmones sin sobreagregados patológicos, hepatomegalia dolorosa, extremidades sin sinovitis ni edemas.

Las determinaciones analíticas iniciales mostraban una anemia intensa (hemoglobina, 4,8 mg/dl; hematocrito 15%), leucocitosis (16000 leucocitos/•l) con neutrofilia y plaquetas de 200.000; bilirrubina total, 5,56 mg/dl; bilirrubina indirecta 4.40mg/dl; LDH, 2528 U/l y Fosfatasa alcalina 315mg/dl. El complemento sérico disminuido: C3: 35,2mg/dl C4: 5.8mg/dl. Las crioaglutininas fueron positivas y se practicó una prueba de Coombs directa que fue positiva.(Cuadro 1)

En fecha 20 de mayo la niña recibió transfusión

de concentrados de hematíes alcanzando una hemoglobina postransfusión de 11,9 g/dl, La presencia de crisis hemolíticas a las 48hrs, 5to día y 7mo día de internación, motivaron transfusiones de glóbulos rojos lavados y se indicó tratamiento con prednisona a 1 mg/kg/día y Betametasona 8 mg/día. La evolución a las 72 horas fue favorable, con normalización de la hemoglobina y evidencia de mejoría clínica progresiva con remisión de la fiebre, palidez e ictericia, además de una tendencia a la normalización de las pruebas analíticas sanguíneas.(Cuadro 1)

Revisión por aparatos y sistemas

Piel y faneras: Se observó palidez cutáneomucosa. Corazón: Soplo pansistólico funcional. Pulmones: Sin sobreagregados patológicos. Abdomen: Blando, depresible, doloroso a la palpación, presencia de hepatomegalia dolorosa a la palpación y ruidos hidroaéreos disminuidos. Extremidades superiores: Sin sinovitis ni edemas. Extremidades Inferiores: Sin sinovitis ni edemas.

Examen físico

Ictericia escleral y conjuntival

Ruidos cardiacos taquicárdicos con soplos sistólico 5/6 en todos los focos de auscultación. Dolor en hipocondrio derecho y hepatomegalia. Palidez cutáneomucosa. Ruidos cardiacos rítmicos murmullo vesicular sin agregados patológicos.

Diagnóstico diferencial

Las AHAI por anticuerpos calientes de clase IgG representan la mayoría de los casos de AHAI en los niños. Estos autoanticuerpos reaccionan con los hematíes óptimamente a 37 °C. Se presentan de forma primaria, generalmente con un antecedente de un proceso virásico unas semanas antes o de forma secundaria en enfermedades autoinmunes o inmunodeficiencias en las que la disregulación del sistema inmunitario permite la expansión y proliferación de los linfocitos B autorreactivos. También puede ser secundario a procesos neoplásicos como la enfermedad de Hodgkin, leucemias y mielodisplasias.

La hemoglobinuria paroxística a frígore (HPF) o anemia hemolítica de Donath-Landsteiner está producida por un anticuerpo de clase IgG

Tabla 1. Cronología de Exámenes de Laboratorio realizados

Pruebas	08/05/2009	27/05/2009	01/06/2009	02/06/2009	08/06/2009
Hemoglobina	4,8 g/dl		11,9 g/dl		12,6 g/dl
Hematocrito	15%		33%		36%
Reticulocitos		3%	3,70%		2,90%
Plaquetas	200000		200000		301000
Leucocitos	16000		9100		
Bilirrubina Totl	5,56 mg/dl	3,5 mg/dl	3,6 mg/dl		1,6mg/dl
Bilirrubina indirecta	4,40mg/dl		3,2mg/dl	?	1,15mg/dl
Fosfatasa alcalina	315				
DHL	2528 U/L	2000 U/L			427 U/L
Coombs directo	reactivo		reactivo	reactivo	
ANA			-		AHA1
Anti-dDNA					AHA1
Complemento C3			60,6mg/dl	Hipocomplementemia	
Complemento C4			4,2mg/dl	Hipocomplementemia	
Gamma glutamil transpeptidasa (GGT)		5			
Brucella		-			
Paludismo		-			
TGO			131		
TGP			154		
Anticuerpo aglutinante típico circulante			10,7 GPE/ml		
Ac IgM contra CMV			-		
Haptoglobina sérica			285 mg/dl	?	
Crioaglutininas				+	
Anticuerpos anticardiolipina IgG				-	
Anticuerpos anticardiolipina IgM				-	
RPR				No reactivo	

(hemolisina bifásica) que característicamente se une a los hematíes a bajas temperaturas y fija complemento a 37 °C, temperatura a la cual el anticuerpo se separa de los hematíes, por lo que la única globulina que se suele detectar en la PAD es el complemento. La HPF representa el 30-40 % de todas las AHAI en los niños. Se presenta en niños de corta edad (< 5 años) con la aparición brusca de malestar general, hemoglobinuria, ictericia moderada y palidez. Prácticamente siempre refieren una historia de infección viral de tracto respiratorio superior en las 3 semanas previas al diagnóstico. La anemia suele ser grave y de instauración rápida y no tiene relación evidente con la exposición al frío. El diagnóstico serológico se establece mediante la prueba de Donath-Landsteiner.

Entre un 7-14 % de las AHAI por anticuerpos calientes de tipo IgG presentan una PAD positiva exclusivamente a complemento. No hay una técnica serológica específica para establecer el diagnóstico, por lo que éste ha de ser por exclusión una vez descartada la presencia de crioaglutininas y del anticuerpo de Donath-Landsteiner. El tratamiento de elección son los corticoides a dosis de 1-2 mg/kg/día.

Finalmente, recordar que las AHAI con PAD

positiva para complemento pueden ser también debidas a medicamentos que actúan por el mecanismo de inmunocomplejos. El paciente desarrolla anticuerpos frente a un medicamento formándose inmunocomplejos que se depositan sobre la membrana del hematíe donde activan al complemento. Los anticuerpos pueden ser tanto IgG como IgM.

Los medicamentos que provocan AHAI por este mecanismo son la quinina y quinidina, aunque también está descrita con paracetamol, sulfonamidas y tuberculostáticos. El diagnóstico en la práctica está basado en la historia clínica, un alto índice de sospecha y la evolución tras la suspensión del medicamento.

Tratamiento

Prednisona 1mg/kg/día, Betametason 8 mg EV día, posteriormente azatioprina 1mg/kg/día

Pronóstico

El pronóstico es Ominoso a largo plazo.

DISCUSIÓN

Las AHAI con Coombs directa positiva sólo a complemento representan más del 35 % de las AHAI de los niños. La presencia exclusiva de complemento sobre los hematíes suele ser debida a diferentes causas, que requieren técnicas diagnósticas y tratamiento diferenciados. Las crioaglutininas son anticuerpos antieritrocitarios que aglutinan los hematíes preferentemente a bajas temperaturas. La AHAI por crioaglutininas en niños es poco frecuente (5-10 % de las AHAI). Suele ser secundaria a procesos infecciosos por *Mycoplasma pneumoniae*, mononucleosis infecciosa y otras virasis, y también se asocian a síndromes linfoproliferativos. Las crioaglutininas son anticuerpos de clase IgM que se unen a los hematíes y fijan complemento a bajas temperaturas, disociándose el anticuerpo a 37 °C, por lo que la única globulina que se suele detectar en la PAD es el complemento. La mayoría de las crioaglutininas suelen tener especificidad por el sistema antigénico I/i. La AHAI se suele presentar en el curso de la infección, es de evolución aguda y puede ser lo suficientemente grave como para requerir transfusión de hematíes. El diagnóstico serológico se establece mediante la técnica de las crioaglutininas. El tratamiento suele ser sintomático y se basa en evitar la

exposición al frío y mantener al paciente caliente. En casos de anemia grave puede ser necesario transfundir hematíes. El tratamiento con corticoides no siempre es necesario pero puede ser útil en casos de crioaglutininas con amplio rango térmico y anemia grave como en nuestra paciente, que presentaba una anemización rápida y afectación importante del estado general. En conclusión, el diagnóstico de AHAI debe acompañarse de la especificación del resultado de la PAD en función de la presencia de IgG y/o complemento. La evaluación serológica de la PAD positiva exclusivamente para complemento debe incluir la realización de la prueba de Donath-Landsteiner y la determinación de crioaglutininas para guiar el tratamiento adecuado y determinar el pronóstico.

AGRADECIMIENTOS

Dr. Raúl Edwin Choque Flores.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1). ÁLVAREZ, MORADO, VIEJO, HERNÁNDEZ "Anemias Hemolíticas Adquiridas" Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario La Paz. Madrid. Universidad Autónoma de Madrid. Tres Cantos. Madrid Medicine. 2008;10(20):1334-43
- (2). GARCÍA, RODRIGO, MORADO, HERNÁNDEZ "Protocolo diagnóstico de las anemias hemolíticas" Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario La Paz. Madrid. Universidad Autónoma de Madrid. Tres Cantos. Madrid. Medicine. 2008;10(20):1371-4
- (3). RUSSELL E Ware, MD, PhD "Autoimmune hemolytic anemia in children" fom: Citado 12/6/09, disponible en: www.uptodate.com, January 2009.
- (4). VISCO, MARCHIONI, POMPONI, FERRANTE, DELBUE, PELLIZZER, RODEGHIERO "Progressive multifocal leuconcephalopathy and autoimmune haemolytic anemia in chronic lymphocytic leukaemia: more than a fortuitous combination?" Department of Hematology. Ann Hematol. 2009 February; 88(2): 189-191.doi:10.1007/s00277-008-0567-8.
- (5). DIETVORST, ET AL. Autoimmune haemolytic anaemia due to chronic hepatitis C virus infection treated with prednisone, pegylated interferon and ribavirin. 2009 Van Zuiden Communications B.V. All rights reserved. march 2009, Vol. 67, No.3
- (6). RUCHIKA GUPTA, DEEPAK KUMAR SINGH, SOMPAL SINGH, TEJINDER SINGH. "Comb's Negative Autoimmune Hemolytic Anemia: A Diagnostic dilemma for the Hematologist." Department of Pathology, Maulana Azad Medical College, Bahadurshah Zafar Marg, New Delhi 110002, India. Indian Journal of Pathology and Microbiology – 51(4), October-December 2008.
- (7). CHIEH TENG, GUANG HWANG, BOR LEE, REN WANG, MING CHOU. "Pregnancy-induced Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Combined with Autoimmune Hemolytic Anemia". Department of Gynecology/Obstetrics, Taichung Veterans General Hospital, 160, Section 3, Chung-Kang Road, Taichung 407, Taiwan, R.O.C. J Chin Med Assoc • March 2009 • Vol 72 • No 3

Correspondencia: Rodrigo Brañez Lizarazu
E-mail: rodrid_fin55@hotmail.com
Recibido: Julio, 2009. Aceptado: Julio, 2009.