

## Anemia hemolítica autoinmune secundaria a infección por citomegalovirus

*Sr. Editor:*

La asociación causal de infección por citomegalovirus (CMV) y anemia hemolítica autoinmune (AHAI) en los primeros meses de la vida se ha documentado en muy raras ocasiones<sup>1-4</sup>.

Hemos tenido la oportunidad de diagnosticar y tratar a una niña de 3 meses de edad que ingresó por la aparición aguda de palidez intensa e ictericia tras haber presentado días antes un cuadro de infección respiratoria aguda. En la exploración destacaba, además de palidez e ictericia, taquicardia, soplo pansistólico, ligera taquipnea, borde hepático 1 cm por debajo del reborde costal, bazo de 2 cm y estado general conservado sin otros hallazgos. Recibía lactancia materna.

En los exámenes complementarios realizados se encontraron los siguientes resultados: hematíes,  $1,39 \times 10^{12}/l$ ; hemoglobina, 4,4 g/dl; hematocrito, 12,8%; velocidad corpuscular media (VCM), 92 fl; hemoglobina corpuscular media (HCM), 31,7 pg; concentración de HCM (CHCM): 34,4 g/dl; plaquetas,  $338 \times 10^9/l$ ; leucocitos,  $13,6 \times 10^9/l$ . Fórmula leucocitaria normal. Reticulocitos: 5,1%. Bilirrubinemia: 4,5 mg/dl (indirecta). Aspartato aminotransferasa (ASAT), iones, glucosa, calcio, creatinina, uratos y enzimas hepáticas, normales. Orina: urobilinógeno.

El estudio hematológico específico mostró: prueba de Coombs directa, positiva; prueba de Coombs directa monoespecífica a IgG, positiva; prueba de Coombs directa a C3d, positiva débil; identificación del anticuerpo, panaglutinina positiva en medio de Coombs y negativa en medio salino. Resultaron negativas las pruebas de Coombs monoespecíficas a inmunoglobulinas M y A, así como la prueba de Coombs indirecta.

Con el diagnóstico de anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes (IgG) y a la espera del resultado del estudio serológico, se inició tratamiento con deflazacort en dosis equivalente a 2 mg/kg/día de prednisona.

Del estudio serológico se desprendieron los siguientes resultados: IgM específica a CMV, baja avidéz de IgG específica a CMV y aislamiento del virus en muestra de orina. Para demostrar la infección re-

ciente se repitió el estudio serológico con el siguiente resultado: seroconversión de IgM CMV, alta avidéz a IgG específica a CMV y cultivo en orina del virus negativo. El estudio serológico en paralelo de la madre no demostró infección reciente (Instituto Carlos III, Majadahonda, Madrid).

La paciente evolucionó favorablemente y se observó recuperación de la anemia a la semana, y fue reduciéndose paulatinamente y muy despacio la dosis de corticoides. Debido a la buena evolución y recuperación hematológica no se consideró imprescindible el tratamiento con antivirales ni inmunoglobulina. A los 8 meses, la anemia estaba totalmente corregida pero persiste la prueba de Coombs directa positiva. Se mantuvo el tratamiento con deflazacort en dosis de 0,4 mg/kg/día hasta el año de edad, momento en el que la paciente permanecía asintomática pero con prueba de Coombs positiva (tabla 1).

La AHAI por infección a CMV es un proceso raro en la infancia y más aún en los primeros meses<sup>1,2</sup>, aunque se han descrito algunos casos en el primer mes de vida<sup>3,4</sup>.

Los mecanismos etiopatogénicos no son bien conocidos. El resultado es la hemólisis de los hematíes provocada por anticuerpos monoespecíficos IgG (anticuerpos calientes no fijadores del complemento) que reaccionan con antígenos proteicos de la pared de los hematíes provocando su lisis. La hemólisis puede presentarse en el curso o inmediatamente después de la infección por CMV, expresándose clínicamente con anemia grave, esferocitosis, policromasia y reticulocitosis.

El aislamiento del CMV en orina más allá de las 2 semanas de vida posnatal descarta que la infección sea congénita. La presencia de IgM CMV y la baja avidéz de IgG CMV apoyan el mecanismo de infección reciente. Por lo tanto, la infección pudo transmitirse a partir de la madre en el momento del parto o a través de la leche materna, o simplemente del ambiente por infección respiratoria aguda<sup>5</sup>.

La lactancia materna no está contraindicada en los lactantes nacidos a término, como nuestro caso, porque la tasa de contagio es muy baja a pesar de la alta prevalencia del CMV en la población adulta (65-80%). Sin embargo, en los prematuros menores de 32 semanas el riesgo de transmisión por la leche materna es más alto y, por lo tanto, debe ser considerada su oportunidad<sup>6,7</sup>.

El tratamiento de elección consiste en prednisona o su equivalente en dosis de 2 mg/kg/día. La respuesta es muy buena en la mayoría de los casos, y la enfermedad remite en semanas o meses. La dosis se reduce paulatinamente hasta aquélla en que se consiga mantener una cifra de hemoglobina aceptable para la edad del paciente y los efectos secundarios sean mínimos o nulos. La prueba de Coombs directa puede mantenerse positiva durante muchos meses.

En casos secundarios a infección por CMV se ha ensayado globulina CMV hiperinmune con franca mejoría en los casos publicados<sup>1</sup>, por lo que podría considerarse el tratamiento de elección si se consigue diagnosticar a tiempo y si se dispone de técnicas rápidas, sensibles y específicas de la infección activa,

TABLA 1. Evolución analítica y tratamiento

Parámetro	Edad (meses)					
	3 (ingreso)	3,5	4	6	8	12
Hemoglobina (g/dl)	4,4	6,4	9,5	12,3	14,2	14,1
Hematocrito (%)	12,8	21,2	29,2	35,0	41,0	39,8
Reticulocitos (%)	5,1	18,0	6,8			
Bilirrubina (mg/dl)	4,5	3,7				
Prueba de Coombs directa	+	+	+	+	+	+
Deflazacort (mg/kg/día)	3	2	1	0,5	0,4	-

como las técnicas de antigenemia (detección del Ag pp55) y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). En caso de cronificarse el tratamiento, es el de la anemia hemolítica crónica (inmunosupresores, esplenectomía y plasmaféresis), aunque los resultados son peores<sup>8</sup>.

La mortalidad en la fase aguda es muy rara. La cronificación puede producirse hasta en el 30% de los casos, pero suele estar asociada a una enfermedad subyacente como lupus eritematoso sistémico, linfoma o leucemia, y la mortalidad, por lo tanto, está vinculada a estos procesos.

**J.M. Barcia Ruiz<sup>a</sup>, I. García Díez<sup>b</sup>,  
M. Fernández de la Mata<sup>b</sup>, G. Mascort Vaca<sup>a</sup>,  
L. Valdivia Bautista<sup>a</sup> y J.C. Plata Rosales<sup>c</sup>**

Servicios de <sup>a</sup>Pediatría, <sup>b</sup>Hematología y <sup>c</sup>Análisis Clínicos. Hospital Infanta Margarita. Córdoba. España.

**Correspondencia:** Dr. J.M. Barcia Ruiz.

Servicio de Pediatría. Hospital Infanta Margarita.  
Avda. de Góngora, s/n. 14940 Cabra. Córdoba. España.  
Correo electrónico: jmbr@arrakis.es

## BIBLIOGRAFÍA

- Murray JC, Bernini JC, Bijou HL, Rossmann SN, Mahoney DH Jr, Morad AB. Infantile citomegalovirus-associated autoimmune haemolytic anemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001;23:318-20.
- Hausler M, Schaade L, Hutschenreuter G, Hannig U, Kusenbach G. Severe citomegalovirus-triggered autoimmune haemolytic anemia complicating vertical acquired HIV infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:57-60.
- Cataldo F, Marasa R, Maltese I, Gueci G, Violante M, Albeggianni A. Autoimmune hemolytic anemia due to citomegalovirus in a 5 month-old nursing infant. *Minerva Pediatr* 1987;39:803-6.
- Kovalev IR, Sokolova-Akulova KG. Autoimmune haemolytic anemia in children in the 1<sup>st</sup> months of life. *Pediatrics* 1970;49:21-7.
- Wu J, Tang ZY, Wu YX, Li WR. Acquired citomegalovirus infection of breast milk in infant. *Chin Med J (Engl)* 1989;102:124-8.
- Lawrence RM, Lawrence RA. Given the benefits of breastfeeding, what contraindications exist? *Pediatr Clin North Am* 2001;48:235-51.
- Hamprecht K, Maschmann J, Dietz K, Speer CP, Jahn G. Epidemiology of transmission of citomegalovirus from mother to preterm infant by breastfeeding. *Lancet* 2001;357:513-8.
- McCarthy IJ, Danielson CF, Fernandez C, Skiworth E, Limiac CA, Prahlow T, et al. Intensive plasma exchange for severe autoimmune haemolytic anemia in a four-month-old infant. *J Clin Apheresis* 1999;14:190-2.

## Poliartritis y fiebre botonosa mediterránea

*Sr. Editor:*

La fiebre botonosa mediterránea es una infección causada por *Rickettsia conorii*, transmitida por la garrapata del perro y endémica en España y toda la cuenca mediterránea. La presentación clínica más frecuente se caracteriza por la asociación de fiebre,

exantema y mancha negra, pero las formas clínicas incompletas y subclínicas representan probablemente un elevado número de pacientes<sup>1-3</sup>. La artritis es una manifestación rara, que se manifiesta en menos del 2% de los pacientes<sup>3-6</sup> y su diagnóstico etiológico puede retrasarse si la enfermedad adopta un curso clínico atípico.

Se presenta un varón de 5 años que acudió por artralgiyas migratorias generalizadas de 4 días de evolución. Una semana antes había comenzado con fiebre hasta 38 °C, vómitos, tos y odinofagia. El segundo día se asoció un exantema papuloso y pruriginoso, con predominio en cara y zona proximal de extremidades (sin afectar palmas ni plantas) que desapareció en 48 h. No refería ninguna picadura de insectos, pero vivía en una zona rural, en contacto con perros y ovejas. Al ingreso no se observaron mancha negra ni signos de inflamación articular. Las pruebas complementarias detectaron: leucocitos, 19.100/μl con hemoglobina y plaquetas normales; proteína C reactiva (PCR), 90,2 mg/dl; función hepática y renal, normales; discreta hipoalbuminemia, 2,77 g/dl, e hipergammaglobulinemia policlonal, 2,62 g/dl; las inmunoglobulinas estaban elevadas (IgG, 2.220 mg/dl; IgA, 372 mg/dl e IgM, 130 mg/dl), el complemento y el título de anticuerpos antiestreptocócicos fueron normales; el factor reumatoide y los anticuerpos antinucleares (ANA) fueron negativos, así como las serologías para virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), parvovirus B<sub>19</sub>, hepatitis B y C, *Mycoplasma*, *Borrelia burgdorferi*, *Bartonella* y *Brucella*; sólo se encontraron anticuerpos con títulos significativos (1/160) por inmunofluorescencia indirecta (IFI) a *R. conorii*.

El paciente fue tratado con ibuprofeno y claritromicina oral por sospecha de infección respiratoria. Desapareció la fiebre tras 48 h de antibioticoterapia pero desarrolló inflamación articular en ambas muñecas, rodillas y tobillos el día 12 de evolución. El líquido sinovial contenía 30.400 leucocitos/μl (90% polimorfonucleares); proteínas, 4,4 g/dl; glucosa, 95 mg/dl; ausencia de cristales y cultivos negativos. Tras conocerse los resultados serológicos se continuó con claritromicina durante 7 días, con resolución de los síntomas articulares y normalización analítica una semana después de concluir el tratamiento.

El diagnóstico de fiebre botonosa mediterránea se basa en datos epidemiológicos (contacto con perros, picadura de garrapata, zona endémica), clínicos (fiebre, mancha negra y exantema maculopapular no pruriginoso, con afectación palmoplantar) y serológicos (IFI a *R. conorii* positiva con título inicial superior a 1/80 y/o seroconversión)<sup>5,6</sup>. Nuestro paciente reunía el criterio epidemiológico (contacto con perros, residente en zona rural endémica de la comunidad de Madrid) y el serológico; sin embargo, las manifestaciones clínicas fueron atípicas por las características del exantema, ausencia de mancha negra y el predominio de síntomas respiratorios y articulares que retrasaron la sospecha diagnóstica. En la fiebre botonosa mediterránea la mancha negra se detecta en el 74-87% de los casos<sup>4,6</sup> y tos y odinofagia están presentes en menos del 15%<sup>5,6</sup>. Las manifestaciones musculoesqueléticas como artromialgias aparecen hasta en el 79% de los pacientes<sup>6</sup>. La artritis es excepcional y se considera una complicación rara en la mayoría de las series y revisiones<sup>3-6,7</sup>, con incidencia similar en la infancia y edad adulta (1,5-1,8% de los casos). Las mejores descripciones de la artritis proceden de casos aislados, la mayoría adultos y residentes en España<sup>8-10</sup>. El patrón de afectación articular es variable, predominando la monoartritis de extremidades inferiores, aunque se han descrito formas oligoarticulares y poliarticulares. Suele aparecer hacia los 7-10 días de la enfermedad, pero se han descrito