

# Anemia hemolítica autoinmune con prueba de antiglobulina positiva a complemento

S. Martínez Nadal<sup>a</sup>, I. Alcorta Loyola<sup>b</sup>, J. Estella Aguado<sup>b</sup>, S. Rives Sola<sup>b</sup> y T. Toll Costa<sup>b</sup>

Servicios de <sup>a</sup>Pediatría y <sup>b</sup>Hematología. Hospital Universitari Sant Joan de Déu. Universidad de Barcelona. España.

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. Dependiendo del tipo de globulina que resulte, ésta orienta la etiología de la AHAI, que se suele confirmar a través de la positividad de otras pruebas de laboratorio, como la determinación de crioaglutininas o la prueba de Donath-Landsteiner.

Se presentan 3 casos de anemia hemolítica autoinmune con PAD positiva a complemento con etiología diferente: por anticuerpos calientes con PAD negativa a IgG, por crioaglutininas asociadas a mononucleosis infecciosa y por anticuerpos de Donath-Landsteiner.

En todos los casos se inició tratamiento empírico con corticoides que se suspendió o continuó según la etiología final de la AHAI.

## Palabras clave:

*Anemia hemolítica autoinmune. Prueba de antiglobulina directa. Complemento. Crioaglutininas. Prueba de Donath-Landsteiner.*

## AUTOIMMUNE HEMOLYTIC ANEMIA WITH COMPLEMENT-POSITIVE DIRECT ANTIGLOBULIN TEST

Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) is an infrequent disease in the pediatric age group. Its diagnosis is given by the direct antiglobulin test (DAT) or Coombs' test, which determines which type of globulin (IgG or complement) is the cause of the hemolysis. The type of globulin involved determines the etiology of AIHA, which is usually confirmed by positive results of other laboratory investigations such as cold agglutinin determination or the Donath-Landsteiner test.

We present three cases of AIHA. DAT was positive to complement with diverse etiology: warm antibody with IgG-negative DAT, cold agglutinins associated with infectious mononucleosis, and Donath-Landsteiner antibodies.

In all patients, empirical treatment with corticosteroids was initiated. The treatment was withdrawn or continued, depending on the final etiology of AIHA.

## Key words:

*Autoimmune hemolytic anemia. Direct antiglobulin test. Complement. Cold agglutinins. Donath-Landsteiner test.*

## INTRODUCCIÓN

La anemia hemolítica autoinmune (AHAI) se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos que se unen a antígenos de la membrana eritrocitaria y provocan la destrucción de los glóbulos rojos y anemia.

El diagnóstico de las AHAI se establece con la prueba de la antiglobulina directa (PAD) o test de Coombs que revela la presencia de IgG y/o complemento sobre la superficie eritrocitaria. La tipificación de globulina presente sobre los hematíes es de gran relevancia etiológica, clínica y terapéutica. Se presentan 3 casos de pacientes con AHAI con PAD positiva exclusivamente a complemento y se revisan sus etiologías, sintomatología, diagnóstico serológico y tratamiento.

## OBSERVACIONES CLÍNICAS

### Caso 1

Varón de 3 años remitido por ictericia y coluria los últimos 3 días; presentaba sintomatología catarral desde hacía una semana en tratamiento con clorhidrato de bromhexina y amoxicilina.

**Correspondencia:** Dr. I. Alcorta.

Servicio de Hematología.

Pº Sant Joan de Déu, 2. 08950 Esplugues de Llobregat. Barcelona. España.

Correo electrónico: ialcorta@hsjdbcn.org

Recibido en octubre de 2002.

Aceptado para su publicación en mayo de 2003.

En la exploración destacaba subictericia con gran palidez. Las determinaciones analíticas iniciales mostraban una anemia intensa (hemoglobina, 6,6 mg/dl; hematocrito, 18,1%), leucocitosis (20.600 leucocitos/ $\mu$ l) con fórmula normal; bilirrubina total, 2,8 mg/dl; bilirrubina indirecta, 2,5 mg/dl; LDH, 3.220 U/l y haptoglobina, 106 mg/l. La PAD fue positiva a C3b/C3d. Las crioglobulinas fueron negativas y se practicó una prueba de Donath-Landsteiner que fue positiva. El niño recibió transfusión de un concentrado de hematíes alcanzando una hemoglobina postransfusión de 11 g/dl y se indicó tratamiento con prednisona a 2 mg/kg/día que se retiró en 72 h al recibir el resultado de la prueba de Donath-Landsteiner. La evolución posterior fue favorable, con normalización de la hemoglobina y negativización de la PAD en 30 días.

### Caso 2

Varón de 15 años que en el contexto de una mononucleosis infecciosa ingresó para estudio de ictericia. Presentaba fiebre de hasta 40 °C los últimos 5 días, astenia, tos seca, epigastralgias y vómitos ocasionales con ictericia y coluria las últimas 24 h.

A la exploración mostraba febrícula 37,7 °C, regular estado general, ictericia cutaneomucosa intensa, hepatoesplenomegalia de 4 cm, enantema orofaríngeo y amigdalitis exudativa.

Al ingreso presentaba un hemograma normal (hemoglobina, 12,5g/dl; hematocrito, 35,7%) con leucocitosis (15.600 leucocitos/ $\mu$ l) y limfomonocitosis. En la bioquímica destacaba: bilirrubina, 8 mg/dl; bilirrubina indirecta 4,2 mg/dl; ALT, 291 U/l; AST, 313 U/l, y LDH, 3.051 U/l. El Paul-Bunell fue positivo, así como la serología IgM a virus de Epstein-Barr. A las 48 h del ingreso presentó anemia (hemoglobina, 5,9 g/dl; hematocrito, 14,5%) y requirió transfusión de hematíes. Se practicó en ese momento una PAD que fue positiva a C3b/C3d.

Se determinaron crioglobulinas que resultaron positivas con especificidad anti-i. Se inició tratamiento con prednisona a 2 mg/kg/día con respuesta favorable. La hemoglobina se elevó a 7,7 g/dl tras la transfusión y se normalizó en 10 días. La PAD se negativizó a los 31 días.

### Caso 3

Niña de 3 años y 6 meses, remitida por fiebre y vómitos de 48 h de evolución.

En la exploración clínica destacaba taquicardia con presión arterial y temperatura normal.

Los estudios hematológicos objetivaban anemia grave (hemoglobina, 5,4g/dl; hematocrito, 14%) con signos indirectos de hemólisis (bilirrubina, 3,6 mg/dl; bilirrubina indirecta, 3,2 mg/dl; LDH, 1.494 U/l y haptoglobina < 73 mg/l). Se practicó una PAD que fue positiva a complemento (C3b/C3d) y negativa a IgG. La prueba de antiglobulina indirecta, eluido, prueba de Donath-Landsteiner y crioglobulinas fueron negativas. Fue orientada como

una AHAI por anticuerpos calientes con PAD negativa a IgG y se inició tratamiento con prednisona a 2 mg/kg/día. La niña precisó transfusión de dos concentrados de hematíes, con elevación de la hemoglobina hasta 8 g/dl, con una evolución posterior favorable. La anemia se recuperó tras 12 días de tratamiento y la PAD se negativizó en 40 días.

### DISCUSIÓN

Las AHAI con PAD positiva sólo a complemento representan más del 35% de las AHAI de los niños<sup>1,2</sup>. La presencia exclusiva de complemento sobre los hematíes suele ser debida a diferentes causas, que requieren técnicas diagnósticas y tratamiento diferenciados.

La hemoglobinuria paroxística a frígore (HPF) o anemia hemolítica de Donath-Landsteiner está producida por un anticuerpo de clase IgG (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. El anticuerpo tiene especificidad anti-P. La HPF representa el 30-40% de todas las AHAI en los niños<sup>2,3</sup>. 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<sup>4</sup>. El diagnóstico serológico se establece mediante la prueba de Donath-Landsteiner<sup>5</sup>. El tratamiento es básicamente de soporte. Hasta el 70% requiere transfusión de hematíes. Ésta se administra con independencia de grupo sanguíneo P y no parece necesario ni utilizar calentador de sangre ni emplear hematíes lavados para reducir los niveles de complemento que se transfunden<sup>3,4</sup>. El tratamiento con corticoides no está indicado. Se suele iniciar al diagnóstico de la anemia hemolítica, pero debe suspenderse cuando se establece el diagnóstico serológico<sup>4,6</sup>. Suele evolucionar a la resolución espontánea en menos de 2-4 semanas.

Las crioglobulinas son anticuerpos antieritrocitarios que aglutinan los hematíes preferentemente a bajas temperaturas. La AHAI por crioglobulinas en niños es poco frecuente (5-10% de las AHAI)<sup>1,2</sup>. Suele ser secundaria a procesos infecciosos por *Mycoplasma pneumoniae*, mononucleosis infecciosa y otras virasis, y también se asocian a síndromes linfoproliferativos<sup>7,8</sup>. Las crioglobulinas 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 crioglobulinas 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<sup>9</sup>. 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. Es controvertida la necesidad de emplear calentadores de sangre para transfundir, aunque es probablemente innecesario si se transfunde lentamente y se mantiene al paciente caliente<sup>10</sup>.

El tratamiento con corticoides no siempre es necesario pero puede ser útil en casos de crioaglutininas con amplio rango térmico y anemia grave<sup>5</sup> como en nuestro paciente, que presentaba una anemización rápida y afectación importante del estado general debido a la infección viral. Las formas más habituales en pediatría suelen ser transitorias y autolimitadas, por lo que en muchos casos el tratamiento no está indicado.

Las AHAI por anticuerpos calientes de clase IgG representan la mayoría de los casos de AHAI en los niños<sup>1</sup>. Estos autoanticuerpos reaccionan con los hematíes óptimamente a 37 °C. Se presentan de forma primaria, generalmente con un antecedente de un proceso vírico unas semanas antes o de forma secundaria en enfermedades autoinmunes o inmunodeficiencias en las que la desregulación 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<sup>11</sup>.

Entre un 7-14% de las AHAI por anticuerpos calientes de tipo IgG presentan una PAD positiva exclusivamente a complemento<sup>12,13</sup>. 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 y habitualmente el complemento es la única globulina que se detecta en la PAD. La sintomatología suele ser la de la hemólisis intravascular brusca con hemoglobinemia y hemoglobinuria, pudiendo haber insuficiencia renal hasta en el 50% de los casos.

Los medicamentos prototípicos que provocan AHAI por este mecanismo son la quinina y quinidina, aunque también está descrita con paracetamol, sulfonamidas y tuberculostáticos<sup>14</sup>. El diagnóstico serológico de las AHAI debidas a medicamentos requiere una técnica muy laboriosa en centros de referencia, por lo que el diagnóstico

en la práctica está basado en la historia clínica, un alto índice de sospecha y la evolución tras la suspensión del medicamento.

El tratamiento es el de soporte de la insuficiencia renal, la transfusión sanguínea en caso de anemia grave sintomática y la suspensión del tratamiento con el medicamento desencadenante, lo que conlleva la recuperación de la hemólisis en pocos días.

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.

## BIBLIOGRAFÍA

- Habibi B, Homberg J-C, Schaison C. Autoimmune hemolytic anemia in children. A review of 80 cases. *Am J Med* 1974;56: 61-9.
- Sokol RJ, Hewitt S, Stamps BK, Hitchen PA. Autoimmune haemolysis in childhood and adolescence. *Acta haemat* 1984;72: 245-57.
- Göttsche B, Salama A, Mueller-Eckhardt. Donath-Landsteiner autoimmune hemolytic anemia in children. A study of 22 cases. *Vox sang* 1990;58:281-6.
- Sokol RJ, Booker DJ, Stamps R. Paroxysmal cold haemoglobinuria: A clinico-pathological study of patients with a positive Donath-Landsteiner Test. *Hematology* 1999;4:137-64.
- Vengelen-Tyler V, editor. Technical Manual. 12th edition. Bethesda: American Association of Blood Banks, 1996.
- Cucchi M, Courbon-Collet B, Coupez B, Mannesier L, Minzon P, Goudemand J. Anémie hémolytique de Donath-Landsteiner. *Ann Pediatr (Paris)* 1992;39:572-7.
- Roelcke D. Cold agglutination. *Transfus Med Rev* 1989;3: 140-66.
- Terada K, Tanaka H, Mori R, Katacka N, Uchikawa M. Hemolytic anemia associated with cold agglutinin during chickenpox and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998;20: 149-51.
- Garraty G, Petz LD, Hoops JK. The correlation of cold agglutinin titrations in saline and albumin haemolytic anaemia. *Br J Haematol* 1977;35:587-95.
- Petz LD. Blood transfusion in acquired hemolytic anemias. En: Petz JD, Swisher SN, Kleinman S et al, editors. *Clinical practice of transfusion medicine*. 3rd edition. New York: Churchill Livingstone, 1996; p. 469-98.
- Ware RE, Rosse WF. Autoimmune hemolytic anemia. En: Nathan DC, Orkin SU, editors. *Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1998; p. 499-522.
- Sokol RJ, Hewitt S, Stamps BK. Autoimmune haemolysis: An 18-year study of 865 cases referred to a regional transfusion centre. *Br Med J* 1981;282:2023-7.
- Petz LD, Garraty G. *Acquired immune hemolytic anemias*. New York: Churchill Livingstone, 1980.
- Petz LD, Branch DR. Drug-induced immune hemolytic anemia. En: Chaplin II, editor. *Immune hemolytic anemias*. New York: Churchill Livingstone, 1985; p. 47-94.