

3. Naudi AB, Fung DE. A child with 18p- syndrome: A case report. *Spec Care Dentist*. 2007;27:12-4.

M.A. Fernández^{a,*} y D. Morillo Rojas^b

^aUnidad de Neurología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

^bServicio de Oftalmología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

*Autor para correspondencia.
Correo electrónico: drlolo13@hotmail.com
(M.A. Fernández).

doi:10.1016/j.anpedi.2009.06.006

Anemia hemolítica autoinmune por hemolisina bifásica: un diagnóstico a tener en cuenta

Biphasic haemolysin induced autoimmune haemolytic anaemia

Sr. Editor:

La anemia hemolítica autoinmune (AHA) por hemolisina bifásica, conocida también como anemia de Donath-Landsteiner o hemoglobinuria paroxística a «frigore», tiene una incidencia del 2 al 5% de todos los casos de AHA. En la infancia representa entre el 30 y el 40% de las AHA, y cursa como un proceso hemolítico autolimitado posvídico, sin recurrencias posteriores y con pronóstico excelente en la mayoría de los casos¹⁻³. Esto la distingue de la hemoglobinuria paroxística, forma idiopática crónica del adulto cada vez más infrecuente.

Observaciones clínicas

Caso 1

Niña de 16 meses que consulta por decaimiento, irritabilidad, rechazo del alimento, coloración amarillenta, orinas oscuras y fiebre elevada. Refiere cuadro infeccioso de tracto respiratorio alto a 24 h de evolución, tratado con mucolítico y azitromicina en dosis habituales. En la exploración presenta palidez cérea con tinte icterico de piel y mucosas, soplo sistólico, taquicardia (165 lpm) y hepatomegalia de 4 cm por debajo del reborde costal. Los resultados de los exámenes complementarios fueron los siguientes: hematíes (0,98 mill/ml), hemoglobina (Hb) (3 g/dl), hematocrito (8,4%), reticulocitos (5%) y esquistocitos en el frotis de sangre periférica. El valor del volumen corpuscular medio (VCM) fue de 85,7 fl. El recuento de leucocitos fue de 49.530/ml con desviación izquierda, y el de plaquetas fue de 372.000/ml. La haptoglobina resultó inferior a 5 mg/dl; la lactatodeshidrogenasa (LDH) fue de 3.033 U/l; la bilirrubina total fue de 3,63 mg/dl, y la bilirrubina indirecta fue de 3,26 mg/dl. La coagulación resultó normal; el examen sistemático de orina dio como resultado 250 eritrocitos x μ l; el test antiglobulina directa fue positivo para C3c/C3d; las crioaglutininas fueron negativas; el test de Donath-Landsteiner fue positivo, y la serología vírica (influenza, parainfluenza, virus respiratorio sincitial, adenovirus, virus

de Epstein-Barr y citomegalovirus), para toxoplasma, *Mycoplasma pneumoniae*, hepatitis A y B así como sífilis resultaron negativos. Precisó 2 transfusiones sanguíneas, y la evolución posterior fue favorable y sin recurrencias.

Caso 2

Niño de 13 meses con clínica de anorexia, vómitos, diarrea y fiebre de 48 h de evolución. Presenta coloración pálido-amarillenta y orinas coléricas de aparición súbita. En los exámenes complementarios destaca: hematíes (2,84 mill/ml), Hb (8,5 g/dl), hematocrito (23,7%), reticulocitos (3,5%). El VCM fue de 84 fl. El recuento de leucocitos fue de 18.000/ml, con desviación izquierda, y el de plaquetas de 313.000/ m^3 . La haptoglobina resultó inferior a 5 mg/dl; la LDH fue de 4.239 U/l; la bilirrubina total de 3,23 mg/dl, y la bilirrubina indirecta de 2,91 mg/dl. La coagulación resultó normal; el examen sistemático de orina dio como resultado 250 eritrocitos x μ l; el test antiglobulina directa fue positivo para C3c/C3d; el test de Donath-Landsteiner fue positivo, y la serología vírica resultó negativa. Se observó progresión posterior de la anemia (Hb: 5,4 g/dl), con necesidad de transfusión sanguínea en 4 ocasiones, y evolución favorable sin recurrencias tras el alta.

Discusión

Esta anemia fue descrita en el siglo XIX, en relación con casos de sífilis congénita y terciaria. Su frecuencia disminuyó paralelamente al tratamiento efectivo de esta enfermedad, y en la actualidad está asociada a infecciones víricas diversas en niños y adultos jóvenes⁴ (virus de Epstein-Barr, virus de la varicela zóster, citomegalovirus, virus de la parotiditis, virus influenzae o del sarampión) así como a infecciones bacterianas del tracto respiratorio (*M. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*)⁵. Fue en 1904, cuando Donath y Landsteiner describieron la hemolisina causante: una inmunoglobulina (Ig) G con afinidad por el antígeno P de la superficie eritrocitaria⁶. Este anticuerpo, junto con los primeros componentes del complemento (fundamentalmente C3d y C3g), se une al eritrocito a temperaturas bajas (4 °C), y al retornar la sangre de la circulación capilar a la circulación venosa, con el consiguiente calentamiento de ésta (37 °C), provocan la lisis del hematíe, inducida por la activación de la secuencia final del complemento (C9). La reacción de antiglobulina directa es positiva durante la crisis aguda e incluso días o semanas después¹. Permanece positiva en adultos con formas idiopáticas crónicas, ocasionando crisis

paroxísticas de hemólisis en relación con la exposición al frío. El test bifásico de Donath-Landsteiner consiste en incubar el suero fresco del paciente a 4 °C y calentarlo posteriormente a 37 °C, momento en que se produce la hemólisis. En ocasiones, la hemólisis es tan intensa que no se observa in vivo debido a la depleción del complemento; siendo necesario añadir una fuente de complemento de donante (modificación de Petz y Garratty)^{7,8}.

Es necesario hacer el diagnóstico diferencial con otras entidades, tales como la AHAI por anticuerpos calientes de clase Ig G, que representan la causa más frecuente de AHAI, o la anemia hemolítica por crioaglutininas (anticuerpos del tipo IgM, con especificidad por el antígeno eritrocítico I/i), que representan del 5 al 10% de las AHAI, ambas entidades también relacionadas con infecciones víricas. Otras como la hemoglobinuria paroxística nocturna, la mioglobinuria o la hemoglobinuria de la marcha son infrecuentes³.

El tratamiento de esta entidad es sintomático, y no se ha demostrado la utilidad de los corticoides ni de la esplenectomía^{9,10}.

La realización de las pruebas de laboratorio en el momento agudo de la enfermedad, así como la sospecha clínica por parte del pediatra, probablemente situarían a esta anemia como causa más frecuente de AHAI en la infancia.

Bibliografía

1. Nordhagen R, Stensvold K, Winsnes A, Skyberg D, Støren A. Paroxysmal cold haemoglobinuria. The most frequent acute autoimmune haemolytic anaemia in children?. *Acta Paediatr Scand.* 1984;73:258–62.
 2. Vázquez López ME, Fernández Iglesias JL, Romero Martín Y, Morales Redondo R. Anemia hemolítica autoinmune por hemolisina bifásica. *An Pediatr (Barc).* 2003;59:194–5.
 3. Martínez Nadal S, Alcorta Loyola I, Estella Aguado J, Rives Sola S, Toll Costa T. Anemia hemolítica autoinmune con prueba de antiglobulina positiva a complemento. *An Pediatr (Barc).* 2003; 59:294–6.
 4. Wishart MM, Davey MG. Infectious mononucleosis complicated by acute haemolytic anaemia with a positive Donath-Landsteiner reaction. *J Clin Pathol.* 1973;26:332–4.
 5. Sokol RJ, Hewitt S, Stamps BK. Autoimmune haemolysis associated with Donath-Landsteiner antibodies. *Acta Haematol.* 1982;68:268–77.
 6. Vogel JM, Hellman M, Moloshok RE. Paroxysmal cold haemoglobinuria of nonsyphilitic etiology in two children. *J Pediatrics.* 1972;81:974–7.
 7. Znazen R, Kaabi H, Hmida S, Ben Abid H, Ben Tahar S, Zammit I, et al. Detection of serum hemolysins in autoimmune hemolytic anemia. *Transfus Clin Biol.* 2006;13:341–5.
 8. Hernández JA, Steane MD. Erythrophagocytosis by segmented neutrophils in paroxysmal cold hemoglobinuria. *Am J Clin Pathol.* 1984;81:787–9.
 9. Nordhagen R. Two cases of paroxysmal cold hemoglobinuria with a Donath-Landsteiner antibody reactive by the indirect antiglobulin test using anti-IgG. *Transfusion.* 1991;31:190.
 10. Wolach B, Heddle N, Barr RD, Zipursky A, Pai KR, Blajchman MA, et al. Transient Donath-Landsteiner haemolytic anaemia. *Br J Haematol.* 1981;48:425–34.
- N. Quirós Espigares*, J. Rubio Santiago,
D. Gómez-Pastrana Durán y J. Ortiz Tardío
- Servicio de Pediatría, Hospital de Jerez de la Frontera, Jerez de la Frontera, Cádiz, España*
- *Autor para correspondencia.
Correo electrónico: nataliaquirosespigares@hotmail.com (N. Quirós Espigares).