

Anemia Hemolítica Autoinmune del Embarazo: Reporte de un Caso.

Edith Torres-Arenas*

Rosa María Gámez-Lares**

Adalberto Rafael Rojo-Quiñonez***

RESUMEN

Introducción: La anemia hemolítica autoinmune se define por la destrucción de eritrocitos por anticuerpos dirigidos a antígenos propios de la membrana. Según las características del anticuerpo implicado pueden ser por anticuerpos calientes, fríos o mixta; dependiendo de la temperatura a la que se activen los anticuerpos. En México se calcula un estimado de 1,311 casos por año.

Caso Clínico: Femenina de 19 años con embarazo de 31.4 semanas por ultrasonido con anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos fríos, presenta evolución tórpida por transfusión de hemoderivados y aparición de lesiones herpéticas, con lenta respuesta a esteroides e inmunoglobulinas, logrando desenlace favorable para binomio materno fetal.

Conclusión: El diagnóstico de las anemias hemolíticas autoinmunes es un reto debido a su baja incidencia. El pronóstico depende de la causa subyacente a la enfermedad y de que se realice un manejo adecuado y a tiempo de los síntomas, la enfermedad no suele ser mortal.

Palabras Clave: Anemia hemolítica autoinmune, embarazo, anticuerpos fríos, inmunoglobulinas.

SUMMARY

Introduction: Autoimmune hemolytic anemia is defined by destruction of erythrocytes by antibodies to membrane antigens themselves. According to the characteristics of the antibody involved can be for hot, cold or mixed antibodies; depending on the temperature at which the antibodies are activated. In Mexico an estimated 1,311 cases per year is estimated.

Clinical Case: For women aged 19 to 31.4 weeks by ultrasound pregnancy with autoimmune hemolytic anemia cold antibody is reported, torpid evolution presents transfusion of blood and appearance of herpes lesions, with slow response to steroids and immunoglobulins, achieving favorable outcome for binomial maternal fetal.

Conclusion: The diagnosis of autoimmune hemolytic anemia is challenging due to their low incidence. The prognosis depends on the underlying cause disease and that adequate and timely handling of symptoms takes place, but the disease is usually not fatal.

Key Words: Autoimmune hemolytic anemia, pregnancy, cold antibodies, immunoglobulins.

* Residente de Cuarto Año de Ginecología y Obstetricia del Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora.

** Médico Terapia. Adscrita al Servicio de Terapia Intermedia del Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora.

*** Profesor Adjunto a la Especialización de Ginecología y Obstetricia. Universidad Nacional Autónoma de México

Correspondencia: Dr. Adalberto Rafael Rojo Quiñonez, Adalberto_arrq@hotmail.com, Reforma 355 Norte entre Calles 8 y 11, Col Ley 57, Hermosillo, Sonora, México, CP 83100.

INTRODUCCIÓN

La anemia hemolítica autoinmune es producto de la destrucción de eritrocitos por anticuerpos dirigidos a antígenos propios de la membrana¹. Se define como trastorno primario cuando no existe otra enfermedad subyacente a la que se asocie, o secundario cuando se relaciona con otras entidades, entre las que destacan alteraciones del tejido conjuntivo y síndromes linfoproliferativos. Se manifiesta por anemia sin evidencia de sangrado, aumento en el recuento de reticulocitos y en los niveles de deshidrogenasa láctica, disminución de haptoglobulina sérica e hiperbilirrubinemia de grado variable. La incidencia se estima en EUA en 1:80,000 x año, lo cual traduce una frecuencia de 3,600 casos nuevos por año. En México se calcula un estimado de 1,311 casos por año (Rose, MacKay 1998)². Las anemias hemolíticas autoinmunes se pueden clasificar atendiendo criterios etiológicos y patogénicos. Según las características del anticuerpo implicado pueden ser por anticuerpos calientes, fríos o mixta; dependiendo de la temperatura a la que se activen los anticuerpos. Según la patología subyacente en idiopática o secundaria (síndromes linfoproliferativos, enfermedades autoinmunes como LES, infecciones, neoplasias no linfoides como tumores de ovario, colitis ulcerosa, fármacos, hipogammaglobulinemia)^{3,4}.

CASO CLÍNICO

Femenino de 19 años, originaria y residente de Nogales, Sonora, ama de casa, escolaridad preparatoria incompleta, casada, G2, parto 1, FUM desconocida, último evento obstétrico hace 4 años, cursando con embarazo de 31.4 semanas por rastreo ultrasonográfico de primer nivel, antecedentes familiares positivo para diabetes, antecedente de liposucción en 2011 e implante de mamas en 2013, inicia tabaquismo a los 14 años de edad durante un año, sin otros antecedentes, grupo sanguíneo 0+, inicia hace 2 meses con hallazgo en consulta de anemia hb de 8.5 gr%, iniciando hematinicos, mejoría transitoria con hb control 10.3 gr%, al mes presenta mialgias, artralgias, cefalea tipo pulsátil en región occipital intensidad 8/10, astenia, adinamia, disnea de medianos esfuerzos y agregándose hace 4 días vomito de contenido gastro-biliar en 3 a 4 ocasiones en 24 hrs, tinte icterico de escleras y tegumentos, fiebre no cuantificada y coluria, se toman laboratorios con hb de 5 gr %, hto 15.3%, TP 13.8 seg, TPT 27.8 seg, glucosa 106 mg/dl, urea 25.6 mg/dl, creatinina 0.6 mg/dl, TGO 30 U/L, TGP 39 U/L, DHL 441 mg/dL, fosfatasa alcalina 222 U/L, bilirrubina total 25.8 mg/dl, bilirrubina directa 5.9 mg/dl, bilirrubina indirecta 19.9 mg/dl, examen general de orina color naranja turbia, densidad 1.005, pH 6, bilirrubinas +++, nitritos +++, citolisis +++; se envía con diagnóstico anemia severa por

hemolisis y probable hepatopatía a HIMES. A su ingreso al servicio de urgencias se encuentran signos vitales TA 100/60mmHg, FC 126x', FR 20x', T 36.5°C, con tinte icterico de piel y mucosas, abdomen globoso a expensas de útero grávido con PUVI con FCF 140 latidos por minuto, tacto vaginal cérvix cerrado reblandecido y sin perdidas vaginales, extremidades integras sin edema con llenado capilar prolongado, se inicia tocolisis e inductores de maduración fetal, se reportan laboratorios leucocitos 9.8 ($10^3/uL$), hb 4.02 g/dL, hto 12.72%, plt 414 ($10^3/uL$), glucosa 65 mg/dL, urea 07 mg/dl, creatinina 0.47 mg/dl, TGO 44 U/L, TGP 32 U/L, DHL 1047 U/L, fosfatasa alcalina 218 U/L, bilirrubina total 12.2 mg/dL, bilirrubina directa 6 mg/dl, bilirrubina indirecta 6.2 mg/dl, TP 12.6 seg, TPT 24.1 seg, fibrinógeno 317 mg/dl, procalcitonina cuantitativa 0.19 ng/ml. Ultrasonido obstétrico de segundo nivel con producto único vivo de 30.5 semanas, peso y fetometría normal, anatomía fetal normal, placenta grado I, ILA normal, ultrasonido de hígado y vías biliares esteatosis hepática, dado gravedad de paciente pasa a terapia intermedia para vigilancia iniciando manejo con metilprednisolona e inhibidores de la bomba de protones y aminos por TA 70/40 mmHg, no se puede realizar transfusión de hemoderivados por presencia de incompatibilidad. Al día siguiente disminución de hb 3.4 g/dl, Coombs indirecto positivo, frotis de sangre periférica serie roja con eritrocitos agregados, basofilia difusa ++, anisocitosis ++, hipocromía ++, microcitosis ++, esquistocitos +, serie blanca con neutrofilia, serie plaquetaria aumentada en número y normal, C3 122.6, C4 12.2, perfil viral negativo y anemia hemolítica mediada por complemento e IgM, con destrucción en sangre periférica. Se envía a Hospital General del Estado (HGE) para manejo por hematología, quien inicia con bolos de metilprednisolona (3 dosis), inmunoglobulina (2 dosis) y transfusión de 4 paquetes globulares, con mejoría transitoria hb 5.5 g/dl, al 4° día de estancia hospitalaria presenta hemólisis y se aplican 2 bolos más de metilprednisolona, además de presentar lesiones en región inguinal secundarias a herpes zoster por lo que se inicia Aciclovir 800mg VO c/5 hrs. Al 10° día mejoría laboratorial leucocitos 8.3($10^3/uL$), hb 5.61 g/dL, hto 17.14%, plt 247($10^3/uL$), DHL 884 U/L, reticulocitos 19%, aglutininas frías positivas 1:64, aglutininas calientes positivas 1:2, proteína C reactiva 12.4 mg/L, C3 99.6 mg/dl, C4 8.4 mg/dL, factor reumatoide cuantitativo 8.8 UI/mL. Se reenvía a HIMES para vigilancia de binomio materno-fetal se deja manejo por parte de hematología a base de prednisona 100mg VO cada 24 hrs, ácido fólico 10mg VO cada 24 hrs, omeprazol y Aciclovir 800mg VO cada 5 hrs. Al 4° día de reingreso disminución de hb 4.3 g/dl, ultrasonido obstétrico reporta producto único vivo de 33.1 semanas con peso y fetometría normal, anatomía fetal normal, placenta grado I, ILA 4cm, flujometría doppler normal, en espera de mejorar condiciones hemodinámicas maternas se mantiene al producto en vigilancia estrecha

con perfiles biofísicos 2 veces por semana. En su tercera semana de estancia hospitalaria hb 8.1 g/dL, hto 25.5%, plt 317 ($10^3/uL$), TGO 41 U/L, TGP 43 U/L, DHL 534 U/L, fosfatasa alcalina 133 U/L, bilirrubina total 1.4 mg/dL, bilirrubina directa .5 mg/dL, bilirrubina indirecta .9 mg/dL y ultrasonido obstétrico para control de embarazo de 33.6 semanas por fetometría, con restricción de crecimiento de probable origen intrínseco y producto con cardiomegalia, perfil biofísico 8/8, estudio de flujometría doppler normal, lesiones herpéticas remitidas; se decide interrupción del embarazo vía abdominal sin complicaciones obteniéndose producto masculino que llora y respira al nacer, peso 2400gr, apgar 8/9, Capurro 37.1 semanas. Evolución postquirúrgica favorable, se egresa al cuarto día de postoperatorio con manejo ambulatorio a base de doble antibiótico, analgésico, prednisona 75mg al día, ácido fólico y omeprazol, cita control en una semana con laboratorios control a ginecología y hematología para valorar inicio de Rituximab.

DISCUSIÓN

La anemia hemolítica adquirida representa un grupo de trastornos en los que la destrucción prematura de los glóbulos rojos se desencadena por factores extrínsecos a diferencia de anemia hemolítica congénita que resulta de defectos intrínsecos de glóbulos rojos. Generalmente, anemia hemolítica adquirida puede ser clasificado como anemia hemolítica inmune y anemia hemolítica no inmune⁴.

La anemia hemolítica autoinmune es una condición en la cual los anticuerpos IgM o IgG se unen a la superficie de recuento de hematíes (RBC) e inician la destrucción de glóbulos rojos a través del sistema reticuloendotelial y el sistema del complemento⁵.

Las anemias hemolíticas no inmunes son el resultado de trauma mecánico, daño oxidativo, infecciones, medicamentos, toxinas, PNH y otras causas. El daño mecánico a los eritrocitos es causado por fuerzas de cizallamiento excesivas en las células rojas. También puede resultar de fibrina hebras en el endotelio de los vasos pequeños como se ve en la anemia hemolítica microangiopática (MHA)⁶.

El diagnóstico de la anemia hemolítica adquirida requiere de una cuidadosa evaluación de la historia clínica, bioquímica, serológica y estudio diagnóstico hematológico. En este contexto, hemograma completo y morfología de frotis de sangre pueden proporcionar información valiosa que puede guiar más curso de acción. Identificación precisa del esferocitos, esquistocitos, microesferocitos; juega un papel vital en la determinación de la causa de la hemólisis^{6,7}.

Las Aglutininas frías son polisacáridos, anticuerpos que reaccionan con los glóbulos rojos a temperatura más baja ($<37^{\circ}C$) y son casi siempre tipo IgM. Este tipo de anemia hemolítica autoinmune requiere un diagnóstico preciso ya que anuncia un reto

terapéutico. Por lo tanto la comprensión de sus manifestaciones clínicas y el diagnóstico de laboratorio es muy esencial para las opciones terapéuticas precisas⁸.

Algunas investigaciones incluyen evaluaciones del complemento (C3, C4 y CH50), electroforesis con inmunosupresión la fijación, inmunohistoquímica, citometría de flujo de aspirado, radiografía de tórax y ultrasonido abdominal⁹.

En los casos de las anemias hemolíticas autoinmunes inducida por medicamentos debe determinarse si interrumpir la toma del fármaco inducirá la remisión. Para la anemia hemolítica autoinmune por anticuerpo caliente, se utilizan corticosteroides, seguidos de una esplenectomía si es necesario. Algunas terapias dirigidas, como el rituximab (anticuerpo monoclonal anti-CD20), han mostrado resultados prometedores. También se pueden aplicar otros tratamientos con inmunosupresores^{9,10}.

La piedra angular en las anemias hemolíticas autoinmunes por anticuerpos fríos son medidas no farmacológicas que incluyen evitar la exposición al frío y aumentando ropa de abrigo. Las terapias farmacológicas están dirigidas principalmente a suprimir la producción de proteínas IgM aberrante e incluyen principalmente la terapia con corticosteroides¹¹.

Medicamentos como cladribina, Rituximab, fludarabina y eculizumab están bajo evaluación. Se ha demostrado que el Rituximab es una opción segura y efectiva para aquellos pacientes con la enfermedad sintomática crónica por crioaglutininas. En los casos en los que haya una respuesta inadecuada a la terapia o en los que presenten una anemia muy grave, puede ser necesaria una transfusión. Sin embargo, la transfusión puede ser complicada debido a la presencia de anticuerpos que pueden destruir los glóbulos rojos del donante¹².

CONCLUSIÓN

El diagnóstico de las anemias hemolíticas autoinmunes es un reto debido a su baja incidencia, la mitad de los casos de anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes son idiopáticas, mientras que casi todos los casos por anticuerpo frío son secundarios. El diagnóstico se basa en la evidencia, clínica o analítica, de una hemólisis y en la detección de anticuerpos mediante la prueba de antiglobulina directa. El tratamiento depende del diagnóstico correcto, ya que difieren y en algunos casos de no ser el tratamiento adecuado puede exacerbar la anemia. El pronóstico depende de la causa subyacente a la enfermedad y de que se realice un manejo adecuado y a tiempo de los síntomas, pero la enfermedad no suele ser mortal.

No hay conflicto de intereses. No hubo financiamiento de ningún tipo.

REFERENCIAS

- 1.- Ruiz AG. Fundamentos de hematología. 4ª ed México. Editorial Médica Panamericana S.A de C.V. 2009 p. 107.
- 2.- Guía de práctica clínica CENETEC IMSS-389-10. Diagnóstico y tratamiento de anemia hemolítica autoinmune.
- 3.- Lechner K, Jager U. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. *Blood*. 2010;16:1831–8.
- 4.- Vanamala A. et. Cols. Clinical patterns and hematological spectrum in autoimmune hemolytic anemia. *Journal of Laboratory Physicians*. 2010; 2:17-20.
- 5.- Wendell, F. et al. “immune mediated hemolytic anemia”. *Hematology educational Book*. ASH 2004.
- 6.- Barcellini W, Zaja F, Zaninoni A, Imperiali FG, Di Bona E, Fattizzo B, et al. Sustained response to low-dose rituximab in idiopathic autoimmune hemolytic anemia. *Eur J Haematol*. 2013; 91: 546–51.
- 7.- Maryann M. B., et. Cols. Clinical and hematological characteristics of autoimmune haemolytic anemia: retrospective analysis of 10 cases. *Pacific Group of e-Journals*. 2015. A-47 a A-50.
- 8.- Berensten S. Complement, cold agglutinins, and therapy. *Blood* 2014; 123: 4010.
- 9.- Gómez-Almaguer D, Solano-Genesta M, Tarín-Arzaga L, Herrera-Garza JL, Cantú-Rodríguez OG, Gutiérrez-Aguirre CH, et al. Low-dose rituximab and alemtuzumab combination therapy for patients with steroid-refractory autoimmune cytopenias. *Blood*. 2010; 116: 4783–5.
- 10.- Barcellini W, Zaja F, Zaninoni A, Imperiali FG, Battista ML, Di Bona E, et al. Low-dose rituximab in adult patients with idiopathic autoimmune hemolytic anemia: clinical efficacy and biological studies. *Blood*. 2012;119:3691–7.
- 11.- Dussadee K, Taka O, Thedsawad A, Wanachiwanawin W. Incidence and risk factors of relapses in idiopathic autoimmune hemolytic anemia. *J Med Assoc Thai*. 2010;93(Suppl 1): S165–S170.
- 12.- Pérez JC, Rodríguez MM, Gomez-de-Léon A, Arzaga LT, Gomez A. D. Current approaches for the treatment of autoimmune hemolytic anemia. *Arch Immunol Ther Exp*. 2013; 61: 385–95.