

Revista Médica del IMSS

Volumen **43**
Volume

Suplemento
Suplemento




2005

Artículo:




Anemias hemolíticas autoinmunes

Derechos reservados, Copyright © 2005:
Instituto Mexicano del Seguro Social

**Otras secciones de
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

*Others sections in
this web site:*

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



www.Medigraphic.com

**Malva H.
Mejía-Arreguí**

Especialista en
Patología Clínica,
División de Educación
e Investigación en Salud,
Banco Central de Sangre,
Centro Médico Nacional
Siglo XXI,
Instituto Mexicano
del Seguro Social

Comunicación con:
Malva H. Mejía-Arreguí.
Tel: 5627 6900,
extensiones 21808
y 21858.

Dirección electrónica:
malva.mejia@ammtac.org,
malva.mejia@imss.gob.mx,
malvaerandi@prodigy.net.mx

Anemias hemolíticas autoinmunes

Las anemias hemolíticas autoinmunes (AHAI) son resultado de la reducción de la vida del eritrocito por mecanismos inmunológicos e incremento de la hemólisis, que en condiciones normales es de 1 %. No siempre se presenta un cuadro anémico, ya que la médula ósea tiene la capacidad de aumentar la producción de eritrocitos logrando compensar la destrucción; el resultado es un estado hemolítico sin anemia.¹

Las AHAI son adquiridas, causadas por mecanismos inmunes, ya que la destrucción está mediada por una reacción antígeno-anticuerpo.^{2,3}

En primer término, las manifestaciones clínicas son consecuencia del padecimiento base, ya que en la mayoría de los casos la anemia hemolítica es secundaria; en segundo término, son consecuencia de la hemólisis y del síndrome anémico.

Considerando la velocidad de instalación, en la hemólisis aguda podemos encontrar fiebre, ictericia, taquicardia, palpitations, fatiga, disnea y lipotimia. En la hemólisis crónica la sintomatología puede ser tan leve que pase inadvertida para el paciente, pero podemos encontrar como datos sobresalientes ictericia leve y esplenomegalia cuando el mecanismo es hemólisis extravascular.

Los mecanismos fisiopatológicos de la destrucción en sí son diferentes dependiendo del anticuerpo o inmunoglobulina implicada, que puede ser IgG o IgM, causando hemólisis, extra o intravascular, respectivamente.

El reconocimiento de las formas más comunes de AHAI se dio gracias al desarrollo de la prueba de Coombs en 1945.³ En la AHAI el paciente produce anticuerpos (autoanticuerpos o aloanticuerpos) dirigidos contra antígenos eritrocitarios; cuando el anticuerpo se une a su respectivo antígeno se forma un complejo inmune y se desencadena

la cascada del complemento. El complemento se activa hasta C9 o C3 dependiendo de la clase de anticuerpo involucrado, por lo que la hemólisis puede ser intravascular dando como resultado la liberación de hemoglobina en el torrente circulatorio, o extravascular, por atrapamiento de los eritrocitos en el sistema reticuloendotelial.

Como consecuencia de daño parcial a los eritrocitos pueden encontrarse esferocitos circulantes.⁴ En la figura 1 se ilustra el camino seguido por la hemoglobina liberada en uno y otro caso, que ayudará a explicarnos las pruebas de laboratorio que deben seleccionarse para apoyar el diagnóstico de hemólisis.

En las AHAI los anticuerpos que se producen van dirigidos generalmente contra todo un sistema de antígenos eritrocitarios y reaccionan a diferentes temperaturas, por lo que se clasifican en anemia hemolítica por anticuerpos calientes, por anticuerpos fríos y por anticuerpos bifásicos.

Anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes

Es más frecuente en mujeres y en la tercera y cuarta décadas de la vida; entre otros padecimientos se asocia a lupus eritematoso sistémico y a leucemia linfocítica crónica.⁵ El curso puede ser agudo o crónico, con remisiones y exacerbaciones; el paciente produce anticuerpos clase IgG, sensibiliza al eritrocito a 37 °C, puede activar la cascada del complemento hasta C3, lo que coadyuva a la opsonización y a la fagocitosis por los macrófagos. La subclase de la inmunoglobulina producida con más frecuencia es IgG1, aunque también puede encontrarse IgG3, con mayor capacidad

Palabra clave

✓ anemias hemolíticas autoinmunes

Key word

✓ autoimmune haemolytic anaemia

de activar el complemento; si esto sucede podemos encontrar hemólisis extravascular con un pequeño componente intravascular. Cuando se produce IgG4 la destrucción puede estar ausente o ser mínima.⁶ La especificidad del anticuerpo se dirige contra todo el sistema Rh; hay que tener claro que ninguna sangre va a ser compatible ya que tanto la sangre Rho(D) positiva como la Rho(D) negativa poseen los otros antígenos del sistema Rh-Hr, como el c, C, e, E en diferentes combinaciones.²

Anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos fríos

Se llama también síndrome de aglutininas frías y se producen anticuerpos contra los propios eritrocitos. Es menos frecuente que la anterior, con un pico de incidencia en pacientes ancianos; se asocia a infecciones por *Mycoplasma pneumoniae*, mononucleosis infecciosa y linfoma; la hemólisis suele ser crónica y se agrava con la exposición al frío; puede observarse ictericia, esplenomegalia y acrocianosis.¹ Las inmunoglobulinas involucradas son de clase IgM que actúan con mayor eficiencia entre los 4 y 30 °C; la especificidad más frecuente es contra el sistema I o III; se distinguen de los anticuerpos fríos naturales irregulares (que son inocuos) porque en esta entidad el anticuerpo aunque reacciona mejor en frío, presenta un mayor rango térmico y el título suele ser muy elevado.⁶ La hemólisis que se produce en estos casos es intravascular, ya que la IgM es eficiente en la activación de la cascada del complemento hasta C9.

En las pruebas de laboratorio encontramos hemoglobina libre en orina, hemosiderinuria, deshidrogenasa láctica y velocidad de sedimentación elevadas; la bilirrubina indirecta puede ser normal o ligeramente elevada; las haptoglobinas están disminuidas o ausentes; en el frotis podemos encontrar esquistocitos, esferocitos y formación de pilas de monedas; la prueba de Coombs puede ser positiva, sobre todo si se usa reactivo que contenga anti-C3b.^{1,2}

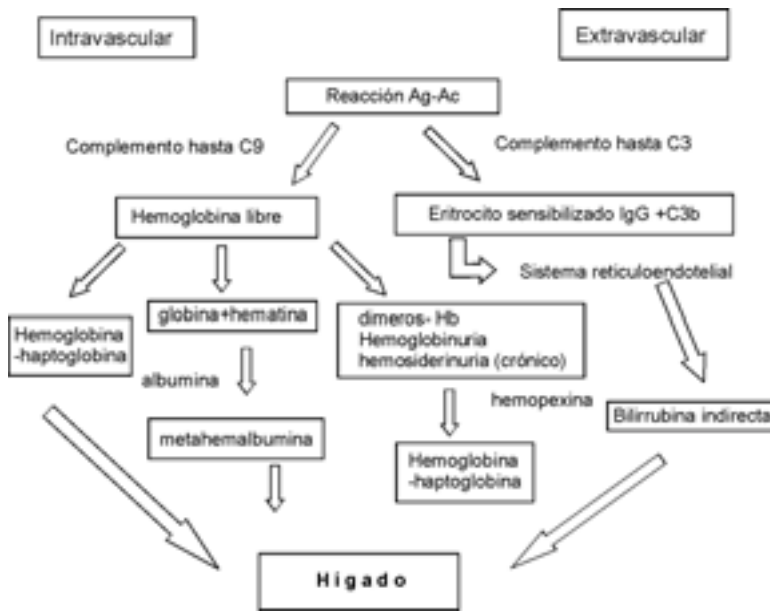


Figura 1. Hemólisis intra y extravascular.
Destino de la hemoglobina liberada

En las pruebas de laboratorio se encuentra bilirrubina indirecta elevada por el catabolismo de la hemoglobina liberada de los glóbulos rojos, así como aumentadas la velocidad de sedimentación globular y la deshidrogenasa láctica; en materia fecal y orina se eleva la urobilina; en el frotis se encuentran esquistocitos y esferocitos; la prueba de Coombs directo es positiva aproximadamente en 70 % de los casos. En hemólisis aguda y cuantiosa puede haber eritroblastos en sangre periférica.

Anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos bifásicos

En esta entidad los anticuerpos producidos se unen al eritrocito en frío y lo hemolizan a 37 °C. Esta característica es importante para demostrarlos en el laboratorio; se trata de los anticuerpos denominados de Donath-Landsteiner. La anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos bifásicos es la menos frecuente (2 %) y suele presentarse en niños después de infecciones virales; su curso clínico es tórpido y la destrucción de eritrocitos es intravascular aguda. La especificidad de los anticuerpos está dirigida contra el sistema P.¹

El hallazgo de anemia hemolítica autoinmune con prueba de Coombs negativa ocurre por diferentes causas: cuando el número de anticuerpos unidos a cada eritrocito es menor de 200 moléculas, cuando el anticuerpo tiene una baja afinidad por el antígeno y se disocia con facilidad del eritrocito, cuando el anticuerpo IgM o IgA no es detectado por los reactivos de Coombs usados rutinariamente (que contienen anti-IgG y anti-C3b) y cuando los pacientes tienen deprimida la expresión de algunos antígenos.⁶

Anemia hemolítica adquirida inducida por drogas

Algunos autores consideran que en este grupo no todos los casos pueden aceptarse como autoinmunes por el mecanismo de producción, sin embargo, se estudian conjuntamente con las anemias hemolíticas autoinmunes. Existen tres mecanismos en las anemias hemolíticas adquiridas por drogas y en cada uno se han descrito drogas prototipo; es fundamental entender los mecanismos para poder estudiarlas adecuadamente en el laboratorio.

1. *Complejos inmunes*: el paciente produce un anticuerpo contra la droga, en un segundo momento el anticuerpo se une a la droga (formación del complejo inmune), en un tercer momento este complejo inmune se une al eritrocito condicionando su hemólisis. La droga prototipo es la quinidina, pero hay otras que pueden causar hemólisis por este mecanismo. La hemólisis es intravascular, puede acompañarse de falla renal, las clases de anticuerpos involucrados son IgM e IgG, que activan el complemento hasta C9.¹
2. *Adsorción de droga o tipo hapteno*: la droga se une firmemente al eritrocito, el paciente produce un anticuerpo dirigido a la droga, lo que causa la hemólisis; la droga prototipo es la penicilina. La hemólisis se induce en algunos pacientes cuando se les administran dosis importantes; la hemólisis que se presenta es extravascular. Cuando se suspende la droga mejora la sobrevivencia del eritrocito, pero la hemólisis puede persistir en menor grado algunas semanas. La

cefalosporina también puede causar hemólisis por este mecanismo, aunque existen casos en que puede presentarse prueba de Coombs directo positivo sin cuadro de hemólisis.⁶

3. *Tipo autoanticuerpos*: ésta es la que realmente podría considerarse autoinmune ya que por un mecanismo aun no bien comprendido, el paciente produce un anticuerpo dirigido contra antígenos eritrocitarios propios, pero no es necesaria la presencia de la droga para que se demuestre la hemólisis. Los anticuerpos que se producen son indistinguibles de los producidos en la anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes. Generalmente cuando se interrumpe el uso de la droga disminuye la hemólisis, cediendo completamente en un tiempo breve; si se administra nuevamente se reinicia el cuadro hemolítico. La droga prototipo es la alfametildopa y los anticuerpos son clase IgG, con especificidad antisistema Rh.¹

El cuadro hemolítico se puede agravar porque los autoanticuerpos pueden afectar a los precursores de la línea eritroide, o porque se presentan crisis hipoplásicas o aplásicas por agotamiento de hematínicos o por infección con parvovirus B19.³

Diagnóstico

Cuando se sospecha anemia hemolítica hay que hacer una cuidadosa historia clínica del paciente. La exploración física estará orientada a buscar los signos y síntomas de anemia y de hemólisis; siempre se hará una cuidadosa exploración del área esplénica, pues no todos los pacientes cursan con esplenomegalia o ictericia. Los estudios de laboratorio se orientarán en primer lugar a establecer si existe un cuadro hemolítico con o sin anemia, para ello se solicitará una biometría hemática, con frotis (realizado en cubreobjetos) para observar la morfología eritrocitaria, cuenta de reticulocitos, determinación de bilirrubinas y deshidrogenasa láctica. En hemólisis intravascular encontraremos hemoglobina libre en plasma y orina, proporcional a la magnitud y velocidad de destrucción, deshidrogenasa láctica elevada y haptoglobinas ausentes; en ocasiones metahemalbumina y en casos crónicos, hemosiderinuria.

Estamos obligados a pedir una prueba de Coombs indirecto. Si el paciente ha estado tomando alguna droga que pudiera ser sospechosa, se solicitará a un laboratorio especializado de inmunohematología realizar el ensayo con la droga en cuestión; cuando no haya indicios que orienten a una anemia hemolítica por drogas, se solicitará el estudio y búsqueda de anticuerpos irregulares fuera del sistema ABO, además de la prueba de Coombs (aun cuando el resultado de ésta sea negativo).

La presencia de los autoanticuerpos suele enmascarar la presencia de aloanticuerpos, por lo que es importante que se realice obligadamente el fenotipo eritrocitario del paciente antes de que sea transfundido. Actualmente existen técnicas que permiten determinar el fenotipo aun cuando la prueba de Coombs sea positiva.⁷

Medidas generales de tratamiento

Ya que puede haber una causa desencadenante, debemos encaminar nuestros esfuerzos a descubrirla. Independientemente de la causa desencadenante, las AHAI se tratan de primera instancia con esteroides, y en segunda instancia con inmunoglobulina intravenosa a dosis altas. Si no hay respuesta se puede recurrir a otras drogas inmunosupresoras como la ciclosporina, o bien, realizar esplenectomía; debe considerarse la suplementación con ácido fólico ya que hay una utilización aumentada por el trabajo compensatorio de la médula ósea.

El manejo transfusional debe estar bien justificado por los signos y síntomas de anemia, independientemente de la cifra de hemoglobina.

Es aconsejable transfundir al paciente tomando en cuenta el fenotipo, para evitar la complicación de la aloinmunización; los aloanticuerpos más comúnmente identificados son anti-E, anti-c, anti-C, anti-Fy^a, anti-Jk^a, entre otros.

Cuando el paciente ya ha sido transfundido y se sospecha la presencia de aloanticuerpos, como una estrategia para la búsqueda de sangre compatible se aconseja la autoadsorción con glóbulos rojos autólogos, seguida de adsorciones con eritrocitos de fenotipos conocidos para confirmar e identificar la presencia de los aloanticuerpos.^{7,8}

Referencias

1. Petz LD, Garraty G. Acquired immune hemolytic anemia. New York: Churchill Livingstone; 1980. p. 2-5, 267-295, 354.
2. Garraty G, Petz LD. Approaches to selecting blood for transfusion to patients with autoimmune hemolytic anemia. *Transfusion* 2000;42:1390-1392.
3. Provan D, Weatherall D. Red cells II: acquired anaemias and polycythaemia. *Lancet* 2000;355:1260-1268.
4. Beutler E, Luzzato L. Hemolytic anemia. *Seminars Hematol* 1999;36(suppl 7):38-47.
5. Shirey RS, Boyd JS, Parwani AV, Tanz WS, Ness PM, King KE. Prophylactic antigen-matched donor blood for patients with warm autoantibodies an algorithm for transfusion management. *Transfusion* 2002;42:1435-1441.
6. Dacie JV. Autoimmune haemolytic anaemias. Third edition. Edinburg: Churchill Livingstone; 1992. p. 15-17, 110,111, 185-213.
7. Brecher ME. Technical manual. Fourteenth edition. Bethesda, Maryland: AABB; 2002. p. 367, 373, 661-680.
8. McKenzie SB. Hematología clínica. Segunda edición. México: El Manual Moderno; 2000. 