

Anemia hemolítica autoinmunitaria como manifestación inicial de artritis reumatoide. Reporte de un caso

Edgar García Cruz,* Jesús Guerrero González,** Julio García Rosado,* Adriana Mendoza Noguez A***

RESUMEN

Las anemias hemolíticas autoinmunitarias pueden ser originadas por anticuerpos calientes o fríos; su incidencia es de 70 a 80%, pueden ser idiopáticas en 50 a 60% y en el resto de los casos secundarias a síndromes linfoproliferativos, collagenopatías, fármacos, neoplasias sólidas, infecciones y enfermedad inflamatoria intestinal.

Caso clínico: paciente masculino de 27 años de edad, que inició con rinorrea, rinolalia y malestar general; se automedicó ampicilina 500 mg cada 6 h durante tres días. Posteriormente, ingirió bebidas alcohólicas y tuvo ictericia generalizada, mialgias, artralgias de predominio en las manos y las rodillas, simétricas, náusea, vómito y hematemesis en dos ocasiones. A la exploración física se encontró: TA 90/60, FC 110, FR 16, temperatura 37.7°C, orientado, con palidez generalizada de tegumentos, escleras ictericas, mucosas deshidratadas, con hipertrofia parotidea, cuello corto, sin adenomegalias. En el tórax se le encontraron adenomegalias en la región axilar anterior de 2 cm, no dolorosas. Abdomen globoso a expensas de panículo adiposo. Se palpó un borde hepático a 3 cm por debajo del borde costal, de consistencia blanda, liso, doloroso a la palpación; se palpó el bazo 2 cm por debajo del borde costal izquierdo, no doloroso, timpanismo en el marco cólico, peristalsis de 6 por minuto. Las extremidades sin tumefacción ni dolor en las articulaciones, sin deformidad, con fuerza muscular y tono conservado, llenado capilar 3 segundos, sin edema. Leucocitos 16400, neutrófilos 13300, linfocitos 2530, monocitos 350, eosinófilos 105, basófilos 109, Hb 3.82, Hto 8.07, VCM 96.8, CMH45 plaquetas 103000, glucosa 207, BUN I7, creatinina 1.1, Na 133, K 3.63, Cl 108, proteínas totales 6.3, albúmina 3.6, colesterol 120, calcio 7.8, PO2 1.1, Mg 2.6, BD 1.7 BT 9.2, BI 7.5, AST 59 ALT 78, LDH 903 GGT 51. 04/05/10: TP 15.8 segundos, TTP 22.2 segundos. Coombs directo: positivo. Frotis de sangre periférica: promielocitos 1%, fórmula leucocitaria linfocitos 2, monocitos 3%, neutrófilos 94%, 72% eritroblastos en 100 leucocitos, cuenta corregida de leucocitos 20.8 x 10³ / mL, macrocitosis y basofilia difusa. Con VSG 45 mm/m PCR 55 y factor reumatoide 12.7 UI/mL. 10/05/10. Paquetes globulares con incompatibilidad de Rh por lo que se lavan los paquetes globulares y se transfunden dos porque el paciente tenía datos de cor anémico. Persistió con datos de hemólisis. Se solicitó perfil inmunológico que reportó: anticuerpos antinucleares negativos, anticuerpo anti Smith negativo 3.6, antípéptido cíclico citrulinado positivo 88.1. U/mL. Se inició tratamiento con pulsos de metilprednisolona y metotrexato y tuvo mejoría.

Palabras clave: Coombs, anticuerpos anticitrullina, anticuerpos antinucleares, anticuerpos antiSmith.

ABSTRACT

The autoimmune hemolytic anemias antibody can be hot or cold, have an incidence of 70 to 80% may be idiopathic in 50 to 60% and the rest of the cases secondary to lymphoproliferative disorders, collagen disease, drugs, solid tumors, infections and inflammatory bowel disease. Case: 27 year old male starts with a runny nose, rhinolalia, malaise so Treating yourself with ampicillin 500 mg every 6 hrs x 3 days. Then drink alcohol and generalized jaundice, myalgia, arthralgia, predominantly in the hands and knees, symmetrical, nausea, vomiting and hematemesis on two occasions. Physical examination BP 90/60, HR 110, FR 16, temperature 37.7 °, oriented with generalized paleness of skin, icteric sclerae, mucous membranes dehydrated, parotid hypertrophy, short neck, without lymphadenopathy. Thorax with anterior axillary lymphadenopathy in 2 cm and painless. Abdomen globose at the expense of adipose tissue, liver edge was palpable 3 cm below the costal margin, soft in consistency, smooth, tender, palpable spleen 2 cm below the left costal margin, non tender, bloat in colonic frame, peristalsis of 6 per minute. Limbs without swelling or pain in joints without deformity, with preserved muscle strength and tone, capillary refill 3 seconds without edema. Leukocyte 16400, 13 300 neutrophils, lymphocytes 2530, monocytes 350, 105 eosinophils, basophils, 109, 3.82 Hb, Hct 8.07, MCV 96.8, platelets 103 000 CMH45, glucose 207, I7 BUN, creatinine 1.1, Na 133, K 3.63, Cl 108, total protein 6.3, albumin 3.6, cholesterol 120, calcium 7.8, PO2 1.1, Mg 2.6, BD 1.7 BT 9.2, BI 7.5, AST 59 ALT 78 LDH GGT 903 51. 05/04/1910: TP 15.8 seconds, PTT 22.2 seconds. Direct Coombs: positive. Peripheral blood smear: promyelocytes 1%, leukocyte cell 2 monositos 3%, neutrophils 94%, 72% erythroblasts in 100 leukocytes, has corrected WBC 20.8 x 10³ / ml, macrocytosis and diffuse basophilia. With ESR 45 mm / m PCR rheumatoid factor 55 and 12.7 IU / ml. 05/10/1910. Packed red blood cells with Rh incompatibility so are washed and packed red blood cells are transfused in February because the patient is anemic data cor. Persisting with hemolysis data. Immunological profile are requested to report: Anti Nuclear Ab negative, anti-Smith Ab negative 3.6, positive Anti cyclic citrullinated peptide 88.1. U / ml. Management starts with pulses of methylprednisolone and methotrexate showing improvement.

Key words: Coombs, Anti citrulline Ac Ac Anti Nuclear, Anti Ac Smith.

Las anemias hemolíticas autoinmunes 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, porque la médula ósea tiene la capacidad de aumentar la producción de eritrocitos y logra compensar la destrucción; el resultado es un estado hemolítico sin anemia. Las anemias hemolíticas autoinmunes son adquiridas, causadas por mecanismos inmunitarios porque la destrucción está mediada por una reacción antígeno-anticuerpo.¹ En la hemólisis crónica los síntomas pueden ser tan leves que pase inadvertida para el paciente, pero pueden encontrarse 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 que causan hemólisis extra o intravascular, respectivamente. El paciente con anemia hemolítica autoinmune produce anticuerpos (autoanticuerpos o aloanticuerpos) dirigidos contra antígenos eritrocitarios; cuando el anticuerpo se une a su respectivo antígeno se forma un complejo inmunitario y se desencadena la cascada del complemento. Como consecuencia del daño parcial a los eritrocitos pueden encontrarse esferocitos circulantes.² En las anemias hemolíticas autoinmunes 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.³

* Residente de cuarto año, Hospital General Ticomán. Secretaría de Salud del Distrito Federal.

** Médico adscrito a Medicina Interna del Hospital General Iztapalapa.

*** Médico pasante del Servicio Social de FES Zaragoza.

Correspondencia: Dr. Edgar García Cruz. Medicina Interna. Hospital General Ticomán. Plan de San Luis s/n esquina Bandera, colonia Ticomán. México 07300, DF. Correo electrónico: isladeencanta23@hotmail.com.

Recibido: 16 de julio, 2010. Aceptado: noviembre, 2010.

Este artículo debe citarse como: García-Cruz E, Guerrero-González J, García-Rosado J, Mendoza-Noguez A. Anemia hemolítica autoinmunitaria como manifestación inicial de artritis reumatoide. Reporte de un caso. Med Int Mex 2011;27(2):185-189.

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 con enfermedades autoinmunes, principalmente lupus eritematoso sistémico y leucemia linfocítica crónica.⁴ Las anemias hemolíticas autoinmunes pueden ser por anticuerpos calientes o fríos, la primera produce anticuerpos IgG e IgA, tienen una incidencia de 70 a 80%, pueden ser idiopáticas en 50 a 60% y en el resto de los casos secundarias a síndromes linfoproliferativos, collagenopatías, fármacos, neoplasias sólidas, infecciones y enfermedad inflamatoria intestinal. El Coombs directo es positivo y la temperatura de actividad es a 37°C. La producida por anticuerpos fríos produce IgM, representa entre 20 y 30% de las causas de anemia hemolítica autoinmune, puede ser idiopática o secundaria a infecciones, el Coombs directo es positivo y la temperatura de actividad es de 0 a 4°C. 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.⁵ La subclase de la inmunoglobulina producida con más frecuencia es IgG1, aunque también puede encontrarse IgG3, con mayor capacidad 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. 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.⁶

Comunicación de un caso

Paciente masculino de 27 años de edad, originario de la Ciudad de México, católico, herrero, con estudios de secundaria terminados, soltero. Antecedentes hermafamiliares negativos. Antecedentes personales: habita en casa con todos los servicios intra y extradomiciliarios, sin animales, alimentación mala en cantidad y calidad, higiene cada tercer día. Inmunizaciones recientes: negativas. Alcoholismo desde los 13 años, cada mes en un inicio, desde hacía un año cada tercer día, con destilados y fermentados, suspendido hace tres meses. Alérgico: negativo.

Tatuajes: hace tres años, tres tatuajes. Cirugías: negativo. Tabaquismo ocasional. Drogas: negativo.

Padecimiento actual

Se inició el 20 de abril, con: rinorrea, rinolalia y malestar general; por eso se automedicó con ampicilina 500 mg cada 6 h durante tres días. El 22 de abril tomó bebidas alcohólicas y posteriormente le aparecieron: ictericia generalizada, mialgias, artralgias de predominio en las manos y las rodillas, simétricas, náusea, vómito y hematemesis en dos ocasiones. Al siguiente día tuvo melena en varias ocasiones y lipotimia por lo que acudió al Hospital Gea González donde lo valoraron y se hospitalizó con diagnóstico de hepatitis alcohólica, no se le realizó transfusión durante su estancia hospitalaria ni se especificó el tratamiento. Salió del hospital por alta voluntaria. Debido a que los síntomas persistieron acudió el Hospital General de Iztapalapa a donde ingresó con: palidez generalizada, somnolencia, deshidratación e ictericia. A la exploración física se le encontró: TA 90/60, FC 110, FR 16, temperatura de 37.7°C, orientado, con palidez generalizada de tegumentos, escleras ictéricas, mucosas deshidratadas, con hipertrofia parotidea, cuello corto, sin adenomegalias. El tórax se le encontró con adenomegalias en la región axilar anterior de 2 cm, no dolorosas, campos pulmonares sin alteraciones, ruidos cardiacos ritmicos, aumentados en intensidad y frecuencia. El abdomen globoso a expensas de panículo adiposo sin red venosa colateral, sin datos de irritación peritoneal; se palpó el borde hepático a 3 cm por debajo del borde costal, de consistencia blanda, liso y doloroso. Se palpó el bazo a 2 cm por debajo del borde costal izquierdo, no doloroso a la palpación, timpanismo en marco cólico, peristalsis de 6 por minuto. La región inguinal sin adenomegalias. Las extremidades sin tumefacción ni dolor en las articulaciones, sin deformidad, con fuerza muscular y tono conservado, llenado capilar de tres segundos, sin edema. Tacto rectal con restos de melena. Estudios de laboratorio al ingreso: leucocitos 16400, neutrófilos 13300, linfocitos 2530, monocitos 350, eosinófilos 105, basófilos 109, hemoglobina (Hb) 3.82, hematocrito (Hto) 8.07, volumen corpuscular medio (VCM) 96.8, concentración media de hemoglobina (CMH) 45 plaquetas 103000, glucosa 207, BUN 17, creatinina 1.1, Na 133, K 3.63, Cl 108, proteínas totales 6.3, albumina 3.6, colesterol 120, calcio 7.8, fósforo 1.1, mg 2.6, bilirrubina directa (BD) 1.7, bilirrubina directa (BT) 9.2, bilirrubina

indirecta (BI) 7.5, aspartato amino transferasa (AST) 59, alanino amino transferasa (ALT) 78, deshidrogenasa láctica (LDH) 903 GGT 51. 04/05/10: tiempo de protrombina (TP) 15.8 segundos, tiempo de tromboplastina (TTP) 22.2 segundos. Se sospechó que la causa era hemolítica como origen de la anemia, con predominio sobre la etiología hemorrágica. Se realizó frotis de sangre periférica que reportó: 04/05/10. Frotis: promielocitos 1%, fórmula leucocitaria linfocitos 2, monocitos 3%, neutrófilos 94%, 72% eritroblastos en 100 leucocitos, cuenta corregida de leucocitos $20.8 \times 10^3 / \text{mL}$, macrócitosis y basofilia difusa. Con VSG 45 mm/m PCR 55 y factor reumatoide 12.7 UI/mL. 10/05/10. Examen general de orina: Ph 7.5 Aspecto claro, color amarillo, densidad 1.015, eritrocitos 1 x c, leucocitos 1-3 x c, bacterias escasas, proteínas negativo.

Se le realizó un ultrasonido de hígado y de vías biliares que reportó hepatosplenomegalia, vesícula biliar sin alteraciones, posteriormente se le realizó una tomografía simple y contrastada de abdomen con hepatosplenomegalia (Figuras 1-4), sin adenomegalias. Durante su estancia hospitalaria el paciente persistió con elevación de bilirrubinas a expensas de la directa, aumento de DHL y anemia.

La biometría hemática fue compatible con anemia normocítica ligeramente hipocrómica, leucocitosis a expensas de neutrofilia, con bandemia absoluta, desviación a la izquierda en la imagen de Arneth. Con 22% de eri-



Figura 1. Tomografía computada de abdomen que demuestra hepatosplenomegalia sin adenomegalias.



Figura 2. Tomografía computada de abdomen que demuestra hepatoesplenomegalia sin adenomegalia.

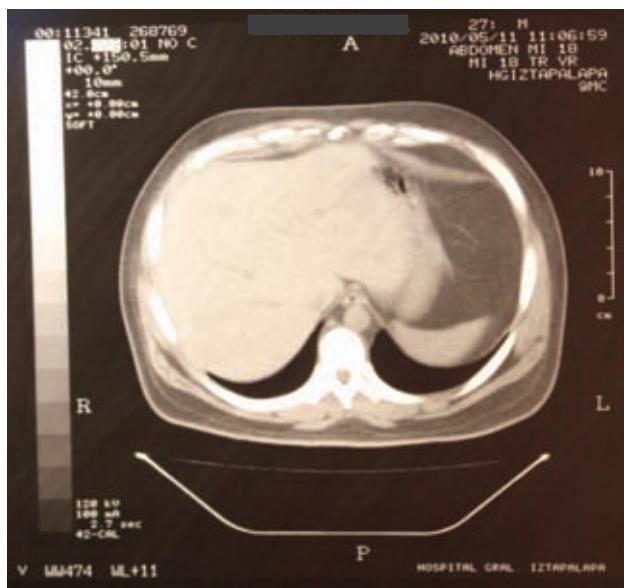


Figura 3. Tomografía computada de abdomen que demuestra hepatoesplenomegalia sin adenomegalia.

troblastos, no se observan blastos. La prueba de Coombs directa fue positiva a 37%. Con índice reticulocitario de 7.4. Con fenotipo de Rh R1 y R2, O positivo, anticuerpos antimembrana del eritrocito negativos. Como protocolo de estudio se solicitan panel viral: 03/05/10 Hbs Ag negativo, aHCV negativo, aHIV negativo.

Se solicitan paquetes globulares; sin embargo, el servicio de banco de sangre informó que el paciente

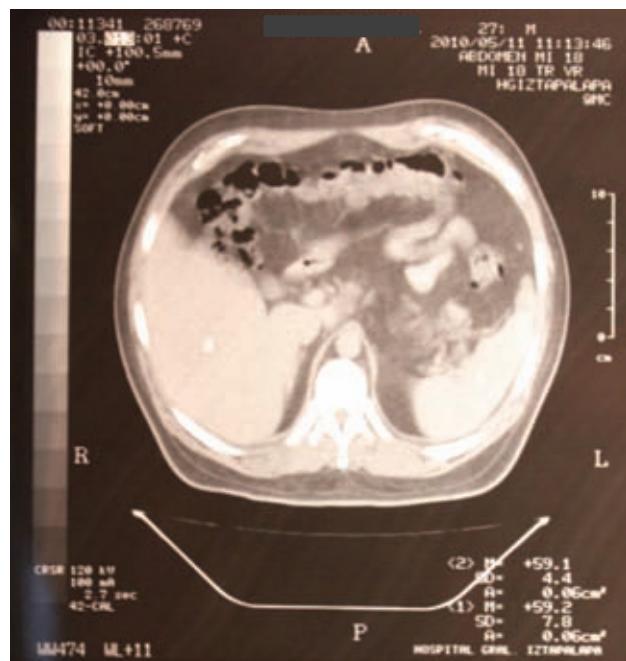


Figura 4. Tomografía computada de abdomen que demuestra hepatoesplenomegalia sin adenomegalia.

tenía incompatibilidad de Rh por lo que se lavaron los paquetes globulares y se transfundieron dos porque el paciente mostró datos de cor anémico. A las 24 horas se tomaron estudios de control que reportaron: leucocitos 13500, neutrófilos 11200, linfocitos 1580, monocitos 501, eosinófilos 005, basófilos 139, Hb 7.14, Hto 20.2, VCM 92.8, CMH32 plaquetas 98000. Glucosa: 170, BUN 13, creatinina 0.9, TP 5.7, alb 2.9, BD 1.2 BT 3.9, AST 42 ALT 142, LDH 1159 GGT 169 BI 2.7. UREA 27.8. Por el cuadro clínico del paciente y la persistencia de la hemólisis se solicitan estudios para descartar etiología reumatólogica de la anemia hemolítica. Con resultado de los siguientes estudios: anticuerpos antinucleares negativos, anticuerpos antiSmith negativos 3.6, anti péptido cíclico citrulinado positivo 88.1. U/mL.

Se corroboró la etiología reumatólogica de la anemia hemolítica y se iniciaron pulsos de metilprednisolona durante tres días, así como metotrexato 7.5 mg cada semana, con disminución de los síntomas a los tres días, con adecuada evolución y hemoglobina de 10.3, hematocrito 30, plaquetas de 135000, LDH 225, BI 1.2 BD 0.8. Se concluye como diagnóstico final anemia hemolítica autoinmune secundaria a artritis reumatoide. El paciente ha continuado con el tratamiento con evolución clínica.

DISCUSIÓN

Los anticuerpos anti péptido cíclico citrulinado tienen una sensibilidad de 70 a 80% y especificidad de 94 a 97% para el diagnóstico de artritis reumatoide. En la artritis idiopática juvenil se ha reportado que pueden encontrarse en 2 a 14% de los pacientes, y en la artritis psoriásica en 7.8%, con títulos menos elevados en comparación con la artritis reumatoide.^{7,8,9} En la actualidad se considera que estos anticuerpos son específicos para artritis reumatoide, según las series se pueden reportar hasta con una sensibilidad de 99.9%. Se ha reportado en los diversos estudios que pueden permanecer incluso cinco años antes de que los pacientes manifiesten los síntomas o se haga el diagnóstico de artritis reumatoide. En el paciente se obtuvieron valores hasta cuatro veces más del punto de corte.⁹ Si bien el paciente no cumple con los criterios del Colegio Americano de Reumatología¹⁰ para el diagnóstico de artritis reumatoide, los valores de 88.1. U/mL son altamente sugerentes de artritis reumatoide, como se reporta en la bibliografía porque pueden tener una especificidad muy alta. La anemia hemolítica autoinmune que padeció el paciente podría ser una manifestación inicial de artritis reumatoide. Se reporta que los pacientes con artritis reumatoide padecen anemia en 60% de los casos pero es de tipo inflamatoria por enfermedades crónicas. La hemolítica se reporta en menos de 5%, y como manifestación inicial hay reportes aislados en el mundo, pero no hay una casuística precisa. En el caso del paciente es claro que tuvo hemólisis. En el abordaje diagnóstico se fueron descartando las causas, entre las más comunes están: los síndromes linfoproliferativos, infecciones virales, medicamentos, transfusiones previas, etc., quedando solo el diagnóstico de artritis reumatoide, con base en los anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado, como causa de la anemia hemolítica.

CONCLUSIONES

Las anemias hemolíticas autoinmunes se dividen en anticuerpos calientes y fríos, la que padeció el paciente fue de anticuerpos calientes. El abordaje diagnóstico es complejo si se tienen pocos antecedentes y limitaciones

en las pruebas diagnósticas, por lo que deben estudiarse las causas más comunes de acuerdo con la edad. El paciente tuvo una anemia hemolítica autoinmunitaria con anticuerpos calientes secundaria a una artritis reumatoide. El diagnóstico de artritis reumatoide actualmente se basa en los criterios del Colegio Americano de Reumatología; sin embargo, en los últimos años se ha propuesto que se incluya en estos criterios a los anticuerpos anti péptido cíclico citrulinado porque poseen una especificidad de 94-99%.¹⁰ Estos anticuerpos coexisten incluso durante cinco años antes de que los pacientes manifiesten el cuadro florido de artritis reumatoide. La anemia hemolítica como manifestación inicial de artritis reumatoide, como fue en el caso del paciente, es rara. En el mundo se han reportado pocos casos y aún no se ha establecido una adecuada incidencia.

REFERENCIAS

1. Mejía M. Anemias hemolíticas autoinmunes. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2005;43(Supl 1):25-28.
2. Bain B. Diagnosis from the Blood Smear. N Engl J Med 2005;353:498-507.
3. Ward F, Hall A, Cairns L, et al. Clonal regulatory T cells specific for a red blood cell autoantigen in human autoimmune hemolytic anemia. Blood 2008;111(2):680-687.
4. Durán S, Apte M, Alarcón G, et al. Features associated with, and the impact of, hemolytic anemia in patients with systemic lupus erythematosus: LX, Results From a Multiethnic Cohort. Arthritis Rheum 2008;59(9):1332-1340.
5. Provan D. ABC of clinical haematology. 2th ed. London: BMJ Books, 2003.
6. Morra E, Baudo F. Emergencies in hematology. Volume 88, suplement 6. Italy: 2003.
7. Mezzano V, Iacobelli S. Anticuerpos Anti-Péptido Citrulinado Cílico. Reumatología 2007;23(4):137-141.
8. Van Venrooij WJ, Zendman AJ, Pruijn GJ. Autoantibodies to citrullinated antigens in (early) rheumatoid arthritis. Autoimmun Rev 2006;6(1):37-41.
9. Avouac J, Gossec L, Dougados M. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. Ann Rheum Dis 2006;65(7):845-851.
10. Saag K, Teng G, Patkar N, et al. American College of Rheumatology 2008 Recommendations for the Use of Nonbiologic and Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis. Arthritis Care & Research 2008;59(6): 762-784.