

## Caso clínico

# Anemia hemolítica autoinmune por hemolisina bifásica de Donath-Landsteiner. Reporte de un caso

Juan Navarrete-Castro,\* Nanancy Siria-Torreblanca,\* Mauricio González-Avante,\* Rogelio Navarrete-Castro\*\*

### Resumen

**Antecedentes:** Dentro de las anemias hemolíticas autoinmunes (AHAI) una de las más relevantes clínicamente es sin duda la anemia hemolítica autoinmune por hemolisina bifásica de Donath-Landsteiner (hemoglobinuria paroxística a frigore (HPF)) por su alta incidencia en la población infantil, ya que representa entre 30 y 40% del total de las AHAI infantiles que justifica la relevancia del caso. **Material y métodos:** Se realizó el protocolo de estudio para anemia hemolítica (HA) establecido en nuestra institución que implica: grupo y Rh, fenotipo Rh, Coombs directo (CD) poliespecífico y monoespecífico, Coombs indirecto (CI), eluído, prueba de Donath-Landsteiner y fenotipo eritrocitario para Ag P. **Resultados:** El paciente tuvo grupo sanguíneo «O» positivo, fenotipo Rh: R1R1, CD poliespecífico: positivo (título 1:4), CD monoespecífico: positivo a C3d, eluído: negativo, CI: negativo, CI a partir del eluído: positivo con especificidad anti-P, prueba de Donath-Landsteiner: positiva, fenotipo eritrocitario para Ag P: positivo. **Conclusiones:** La presencia de la HPF es una entidad poco frecuente en población total que, de acuerdo con la literatura mundial, tiene una prevalencia de 2 a 5% del total de las AHAI. Nosotros reportamos el

### Abstract

**Background:** Among the autoimmune hemolytic anemias (AIHA), one of the most clinically relevant is undoubtedly autoimmune hemolytic anemia due to biphasic hemolysin from Donath-Landsteiner (paroxysmal to frigore hemoglobinuria (PFH)) due to its high incidence in children, since which represents between 30 and 40% of the total child AHAI. That justifies the relevance of the case. **Material and methods:** The study protocol for hemolytic anemia (HA) established in our institution was carried out, which implies: group and Rh, Rh phenotype, direct Coombs (DC) polyspecific and monospecific, indirect Coombs (IC), Eluate, Donath-Landsteiner test and erythrocytic phenotype for Ag P. **Results:** The patient had a positive «O» blood group, Rh phenotype: R1R1, polyspecific DC: positive (titre 1:4), monospecific DC: positive to C3d, eluded: negative, IC: negative, IC from eluate: positive with anti-P specificity, Donath-Landsteiner test: positive, erythrocytic phenotype for Ag P: positive. **Conclusions:** The presence of PFH is a rare entity in the total population, which according to the world literature, is present in a prevalence of 2 to 5% of the

\* Centro Médico Nacional «20 de Noviembre» del ISSSTE.  
\*\* Centro Médico Nacional «La Raza» del IMSS, Hospital Regional 1º de Octubre del ISSSTE.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en  
<http://www.medicgraphic.com/medicinatransfusional/>

### Abreviaturas:

- AHAI = Anemia hemolítica autoinmune.
- AH = Anemia hemolítica.
- HPF = Hemoglobinuria paroxística a frigore.
- CI = Coombs indirecto.
- CD = Coombs directo.

caso número uno de dos casos actualmente detectados desde 2010 a la fecha.

**Palabras clave:** Anemia hemolítica autoinmune, anemia hemolítica, hemoglobinuria paroxística a frigore, prueba de Donath-Landsteiner, autoanticuerpo P, antígeno P, Coombs indirecto, Coombs directo.

total AIHA. We report case number 1 of two cases currently detected from 2010 to date.

**Key words:** Autoimmune hemolytic anemia, hemolytic anemia, paroxysmal to frigore hemoglobinuria, Donath-Landsteiner test, auto-antibody P, P antigen, indirect Coombs, direct Coombs.

## Introducción

La anemia hemolítica autoinmune fue descrita desde el siglo XIX en casos relacionados con sífilis congénita y sífilis terciaria; de acuerdo con la literatura, esta enfermedad disminuyó frente a la aparición del tratamiento de elección efectivo. Estudios han demostrado que la AHAI suele estar asociada a infecciones víricas diversas como la mononucleosis infecciosa tanto en pacientes pediátricos como en adultos jóvenes.<sup>1</sup> Entre las diversas viremias destacan las infecciones por virus de Epstein-Barr, virus de varicela zóster, citomegalovirus, virus de la parotiditis, virus de la influenza, virus del sarampión; además también se asocia a infecciones bacterianas del tracto respiratorio, tal es el caso de agentes etiológicos como *M. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, entre otros.<sup>2</sup>

Según la literatura, las AHAI se clasifican en AHAI por anticuerpos calientes, AHAI por anticuerpos fríos y la hemoglobinuria paroxística a frigore. La AHAI por anticuerpos calientes se caracteriza por presentar autoanticuerpos con mayor avidez a 37 °C, predominantemente son de clase IgG, suelen mostrar un CD positivo a IgG y/o C3d, en el suero eritrocitario se obtiene inmunoglobulina de tipo IgG y con una característica particular de especificidad panreactiva. La AHAI por anticuerpos fríos, por el contrario, son autoanticuerpos que reaccionan de forma óptima a temperaturas inferiores a 37 °C, donde generalmente los de mayor significancia clínica son los de amplitud térmica (30 °C) y pertene-

cen a la clase IgM, el CD suele ser positivo sólo a C3d, con el suero eritrocitario negativo y una especificidad generalmente de tipo I/i. La tercera AHAI (hemoglobinuria paroxística a frigore) fue descrita en 1904 por el científico Donath Landsteiner y cols., quienes describieron una hemolisina bifásica causante de un tipo de AHAI y encontraron que era una inmunoglobulina de clase IgG bifásica con especificidad para el antígeno eritrocitario P.<sup>3</sup>

Actualmente, la literatura reporta que la HPF es la menos frecuente con una prevalencia de 2 a 5% del total de las AHAI,<sup>4</sup> los pacientes suelen cursar con episodios agudos de hemólisis intravascular tras exposición al frío. El autoanticuerpo causante de la HPF suele unirse al hematíe, activando los primeros componentes del complemento en la circulación periférica a bajas temperaturas (< 37 °C) y posteriormente cuando los hematíes vuelven a la circulación central (37 °C) se concluye la cascada del complemento originando una hemólisis intravascular. Este autoanticuerpo es generalmente de tipo IgG, en el estudio inmunohematológico suele mostrar un CD positivo sólo a C3d, con un suero eritrocitario negativo y con especificidad al antígeno P. Por lo regular, se presenta de forma idiopática o secundaria a infecciones virales o bacterianas del tracto respiratorio, sobre todo en niños como lo es este caso. Las manifestaciones clínicas son: aparición aguda de escalofríos, fiebre, dolor lumbar y/o abdominal con emisión de orinas oscuras tras exposición al frío. La prueba diagnóstica de elección es la de Donath-Landsteiner.

El tratamiento de base es evitar la exposición al frío y puede ser necesaria la transfusión en caso de anemia crítica. El uso de corticoides es controvertido. En adultos también se ha empleado la ciclofosfamida. La plasmaféresis en casos graves puede ser eficaz. La esplenectomía, por el contrario, no es útil.<sup>5</sup>

## Material y métodos

Se utilizó muestra de paciente masculino de seis años con diagnóstico previo de AH de 15 meses de evolución, dos semanas previas con infección de vías respiratorias acude a urgencias por presentar palidez y fatiga con los siguientes signos vitales: temperatura 36.5 °C, T/A 98/58, frecuencia cardiaca 65, frecuencia respiratoria 25. A la exploración física sólo palidez (++).

Se llevó a cabo el protocolo inmunohematológico establecido para el estudio de AHAI que implica la determinación de: grupo sanguíneo y Rh (DG Gel ABO/Rh (2D), Serigrup Diana A1/B; Grifols); fenotipo Rh (DG Gel Rh; Grifols); Coombs directo (DG Gel Coombs, DG Gel Saccan; Grifols); elusión eritrocitaria (Gamma ELU-Kit™ II, Gamma EGA™ Kit; INMUCOR GAMMA); Coombs indirecto (Identisera Diana; Grifols); fenotipificación eritrocitaria para el antígeno P (antisuero monoclonal anti-P; Grifols) y prueba de Donath-Landsteiner.<sup>6</sup>

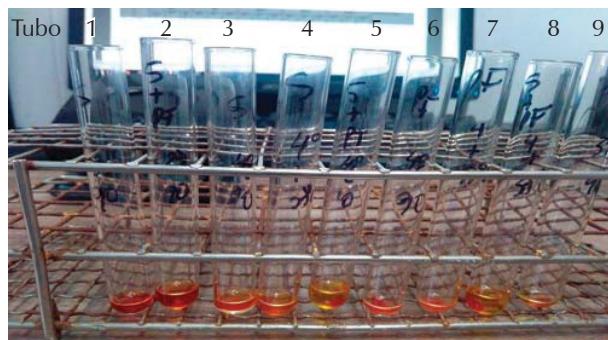
## Resultados

Los estudios de laboratorio e inmunohematológicos arrojaron los siguientes resultados: biometría hemática: Hb: 9.5 g/dL, Hto: 28.5%, eritrocitos:  $1.6 \times 10^6/\mu\text{L}$ , el frotis sanguíneo mostró anomalías eritrocitarias: anisocitosis +, microesferocitosis +. Examen general de orina: color: ámbar, bilirrubinuria: ++, urubilinógeno: +. Bioquímica clínica: LDH: 914 IU/L, BT: 1.6 mg/dL, BI: 1.4 mg/dL, BD: 0.2 mg/dL.

Grupo sanguíneo y Rh: O positivo, fenotipo Rh: R1R1, Coombs poliespecífico positivo (título 1:4), Coombs monoespecífico: positivo a C3d y negativo a IgG, eluído eritrocitario: negativo, especificidad del autoanticuerpo: anti-P, fenotipo eritrocitario dirigido a antígeno P: positivo; con la prueba de Donath-Landsteiner: positiva (Figura 1), serología vírica: negativa, tratado con prednisona y ciclosporina, no requirió transfusión; su evolución posterior fue favorable y sin recurrencias.

## Discusión

En primera instancia la prueba de elección en el diagnóstico de la HPF es la de Donath-Landsteiner, ya que nos muestra evidencia *in vitro* del comportamiento de la hemolisina bifásica (auto-anti-P); ésta se une al eritrocito a 4 °C activando las proteínas iniciales del complemento (C') y posteriormente la activación secuencial de las proteínas finales al incubarse a 37 °C; dicho proceso concluye con la formación del



El tubo 1 y 2 muestran hemólisis, evidencia *in vitro* de la presencia de la hemolisina bifásica de Donath-Landsteiner. El tubo 1 contiene suero del paciente en estudio y eritrocitos O positivos al 5%, el tubo 2 contiene plasma fresco proveedor de C' más eritrocitos (5%); ambos tubos fueron incubados a 4 °C/60 min y subsecuentemente a 37 °C/30 min, resultando positivos; el tubo 3 (negativo) sólo contenía plasma fresco más eritrocitos (5%) incubado en las mismas condiciones que los tubos 1 y 2; del tubo 4 al tubo 6 (negativos) fueron incubados a 4 °C/90 min y del tubo 7 al tubo 9 (negativos) a 37 °C/90 min.

**Figura 1.** Prueba de Donath-Landsteiner positiva.

complejo de ataque a la membrana (unión de las proteínas finales de la cascada del C') formando poros celulares originando lisis celular. Esta lisis se clasifica dentro de las hemólisis de tipo intravascular, misma que identificamos clínicamente por la aparición de orinas oscuras en el paciente. Además son de suma importancia las evidencias de pruebas adicionales como lo establece la literatura;<sup>5</sup> CD monoespecífico: positivo a C3d, eluído eritrocitario: negativo, especificidad del anticuerpo de tipo anti-P y fenotipo eritrocitario al antígeno P: positivo; esta última prueba confirma la evidencia presencial de la hemolisina bifásica auto-anti-P.

Desde que en 1943 se describió el primer caso de hemólisis aguda asociada a mononucleosis infecciosa,<sup>1</sup> los casos reportados por Quiroz Espigares, Barcelona 2009;<sup>4</sup> los descritos por Stephanie N y cols. en 2014,<sup>7</sup> entre otros, nos muestran la relevancia clínica de establecer un diagnóstico diferencial oportuno entre las diversas AHAI en el momento agudo de la enfermedad, para con ello tener evidencia *in situ* de la hemólisis intravascular. Esto es posible utilizando la prueba de Donath-Landsteiner, con la que podemos confirmar la hemólisis propiamente dicha, la presencia de la hemolisina bifásica auto anti-P y la confirmación diagnóstica de la HPF.

## Conclusiones

Se diagnosticó un paciente pediátrico con AHAI por hemolisina bifásica de Donath-Landsteiner

(hemoglobinuria paroxística a frigore) con un autoanticuerpo anti-P que representa entre 2 y 5% del total de las AHAI de acuerdo con la literatura. En el CMN «20 de Noviembre» reportamos el caso número uno de dos casos actualmente detectados desde 2010 a la fecha, lo que demuestra la baja frecuencia en nuestro medio y es fundamental tener un alto índice de sospecha para establecer el diagnóstico con certeza.

## Referencias

1. Wishart MM, Davey MG. Infectious mononucleosis complicated by acute haemolytic anemia with a positive Donath-Landsteiner reaction. *J Clin Path.* 1973; 26: 232-334.
2. Sokol RJ, Hewitt S. Autoimmune hemolysis associated with Donath-Landsteiner antibodies. *Acta Hemato.* 1982; 68: 268-277.
3. Vogel JM, Hellman M. Proximal cold hemoglobinuria of nonsyphilitic etiology in two children. *J Pediatric.* 1972; 81: 974-977.
4. Quirós Espigares N, Rubio Santiago J. Anemia hemolítica autoinmune por hemolisina bifásica: un diagnóstico a tener en cuenta. *An Pediatr.* 2009; 3: 279-280.
5. <https://es.scribd.com/document/565169431/Anemia-Hemolitica-Autoinmune>.
6. [www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/hematologia/landsteiner.pdf](http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/hematologia/landsteiner.pdf).
7. Stephanie N, Slemp MD. Two case studies and a review of paroxysmal cold hemoglobinuria. *Lab Med Spring.* 2014; 45: 253-258.

Correspondencia:

**Q.B.P. Juan Navarrete Castro**  
Laboratorio de Urgencias-Quirófano  
Centro Médico Nacional «20 de Noviembre», ISSSTE.  
Av. Félix Cuevas Núm. 540, Col. Del Valle, 0329,  
Del. Benito Juárez.  
E-mail: navasir@yahoo.com.mx