

**“ANEMIA HEMOLITICA AUTOINMUNE: UN
ESTUDIO DESCRIPTIVO DE PACIENTES ADULTOS
ATENDIDOS EN UN HOSPITAL DE 3° NIVEL”**

AUTOR: DRA. CECILIA DANIELA CAMPOS

TUTOR: DRA. MARIANA LAGRUTTA

COLABORADORES:

MARIA ALEJANDRA ENSINCK (Servicio de Inmunohematología de la
Universidad Nacional de Rosario)

ARIEL ARESI (Servicio de Hemoterapia del Hospital Provincial del
Centenario)

INTRODUCCION

La Anemia Hemolítica Autoinmune (AHAI) es producto de la destrucción de eritrocitos por anticuerpos dirigidos a antígenos propios de la membrana. Es una enfermedad heterogénea con respecto al tipo de anticuerpo involucrado y a la presencia o ausencia de condición subyacente. Es una patología poco frecuente, con una incidencia de 0,8/100.000/añal [2]. La prevalencia es 17/100.000 habitantes [2]. La AHAI primaria es menos frecuente que las formas secundarias [1].

El diagnóstico se basa en datos de laboratorio compatibles con hemólisis: anemia, reticulocitosis, leucocitosis, plaquetas normales, LDH elevada, bilirrubina indirecta aumentada y haptoglobina disminuida, siendo además necesario demostrar la participación inmune. La Prueba de Coombs Directa (PCD) es altamente sensible (95%) y relativamente específica (80%), aunque en un pequeño porcentaje de los casos pueda ser negativa y el proceso de AHAI esté presente (Ej.: por anticuerpos IgM o crioaglutininas) [6].

Dos interrogantes son fundamentales frente al hallazgo de AHAI:

¿Cuál es el Ac involucrado?

Es necesario conocer si el Ac involucrado es IgG o IgM, y si el Complemento está o no participando también. La presencia de Complemento, sobre todo si se activa completamente, produce mayor lesión en la membrana eritrocitaria y es responsable de la lisis intravascular. Si el Ac es una IgG, la hemólisis es a predominio intracelular en el sistema retículoendotelial.

–Anticuerpo caliente: El patrón es solamente IgG positiva o IgG y C3 positivo. Se unen y reaccionan a 37°C de temperatura (rango 35°- 40°C). La AHAI por Ac calientes es de hemólisis principalmente extravascular y predominantemente en el bazo.

–Anticuerpo frío: El patrón es IgG negativa y C3 positivo. Las aglutininas frías son detectadas en títulos significativos (>1/64). Tienen la propiedad de inducir aglutinación a bajas temperaturas (4° C). [7].

¿La AHAI es primaria o secundaria?

1) AHAI por Ac Calientes:

-Idiopática.

-Secundaria: Linfomas, Leucemia Linfocítica Crónica, LES, otras enfermedades autoinmunes, tumores de ovario.

2) AHAI por Ac Fríos:

-Idiopática.

-Secundaria:

*Agudas: Infección por *Mycoplasma pneumoniae*, mononucleosis infecciosa.

* Crónicas: Enfermedades linfoproliferativas.

- Hemoglobinuria paroxística.

3) AHAI Mixta

4) Anemia Hemolítica inducida por drogas. [8]

A pesar de los conocimientos adquiridos sobre esta enfermedad, el manejo de la AHAI sigue aun basándose en datos empíricos obtenidos de estudios retrospectivos sin contar aún con guías de tratamiento establecidas, basándose solo con recomendaciones de expertos. Por lo tanto consideramos importante evaluar las características de esta patología en nuestro medio.

MATERIAL Y METODOS

Es un estudio retrospectivo y descriptivo, realizado en el Hospital Provincial del Centenario de la ciudad de Rosario, provincia de Santa Fe. El mismo es un hospital de tercer nivel y tiene un servicio de Hematología referente para varias ciudades aledañas.

Se incluyeron pacientes internados que presentaron PCD o Crioaglutininas positivas en el lapso de 10 años (desde junio de 2003 hasta junio de 2013). Dicho dato se obtuvo a partir de la base de datos de los Servicio de Inmunohematología de la Universidad Nacional de Rosario y del Servicio de Hemoterapia del Hospital Provincial del Centenario.

Se consideraron criterios de inclusión:

- pacientes internados.
- con una edad mayor o igual a 16 años.

- con PCD o Crioaglutininas positivas.

No se incluyeron pacientes con Anemia Hemolítica inducida por drogas.

Se utilizó una ficha estandarizada donde se recogieron datos de los pacientes. Las variables analizadas fueron:

- Edad y sexo.
- Motivo de consulta.
- Antecedentes
- Síntomas y signos (astenia, disnea, palpitaciones, dolor abdominal, síntomas B, cefalea, dolor precordial, palidez, ictericia, fiebre, coluria).
- Datos obtenidos a través del examen físico (fiebre, taquicardia, hepatoesplenomegalia, adenopatías, soplo cardiaco).
- Exámenes de laboratorio (hemograma con recuento de plaquetas, creatinina, uremia, bilirrubina total e indirecta, velocidad de eritrosedimentación (VES)).

No todos los casos tenían descrito el tipo de anticuerpo involucrado. Se recogieron además los datos de laboratorio inmunológico, estudios de médula ósea, y serologías virales, cuando estaban presentes en las historias clínicas de los pacientes.

El Síndrome de Evans fue diagnosticado si el paciente presentaba PCD positiva y trombocitopenia no justificada por alguna otra causa (anticoagulación, enfermedad linfoproliferativa con compromiso medular).

Entre los datos recogidos dentro de las historias clínicas se consideró que tipo de tratamiento se realizó, y entre los que realizaron Corticoides, se consignó si éstos se realizaron vía oral o endovenosa, como pulso de metilprednisolona.

Se catalogó el tipo de respuesta en base al nivel de Hemoglobina alcanzado luego del tratamiento (se utilizaron los criterios de respuesta con parámetros obtenidos del un trabajo retrospectivo similar [2]):

- Respuesta Completa: Hemoglobina mayor de 12 g/dl, sin requerimiento transfusional, y ausencia de signos de hemólisis tanto en el laboratorio (normalización de LDH y bilirrubina) como clínicamente (ictericia).

- Respuesta Parcial: Aumento de 2 g/dl en los valores de Hemoglobina, sin requerimiento transfusional, y mejoría clínica y de laboratorio de los signos de hemólisis.
- Sin Respuesta: aquel que no cumplía las condiciones previas.

El análisis estadístico de los datos se realizó con el programa IBM SPSS Statics versión 19 Editor. Los datos se expresaron como porcentajes, o como media \pm desvío estándar según corresponda. La significancia de las diferencias correspondientes a las variables cuantitativas se estimó mediante la prueba de la t de Student o pruebas no paramétricas según corresponda. Las diferencias correspondientes a las variables cualitativas se estimaron mediante la prueba de significancia exacta de Fisher. Se consideró diferencia estadísticamente significativa cuando el valor de “p” era inferior a 0,05.

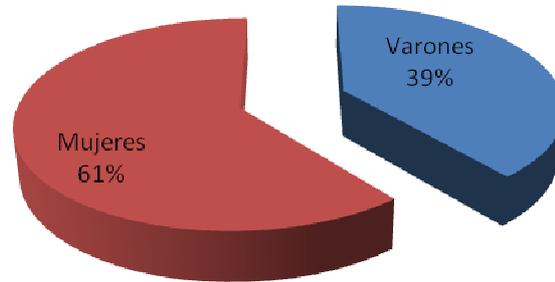
OBJETIVOS:

- Describir los casos de AHAI en pacientes internados en un Hospital de tercer nivel en los últimos 10 años.
- Analizar las causas de AHAI secundaria que se presentaron en nuestro grupo de pacientes.
- Evaluar manifestaciones iniciales que condujeron a la sospecha clínica de enfermedad autoinmune sistémica o proceso linfoproliferativo.

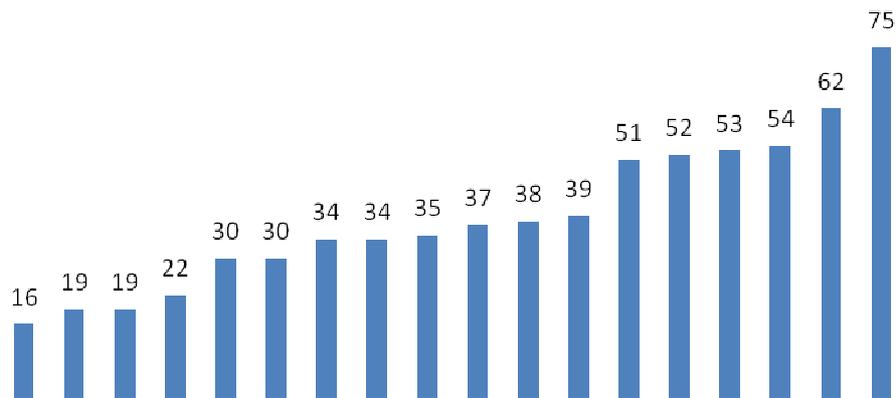
RESULTADOS

Se obtuvo un total de 18 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión y contaban con historias clínicas completas. De los 18 pacientes, 7 fueron varones (39%) y 11 mujeres (61%). Los pacientes tenían un rango de edad entre 16 y 75 años, con una media de 39 años (+/- 16).

Distribución de pacientes con AHAI por Sexo

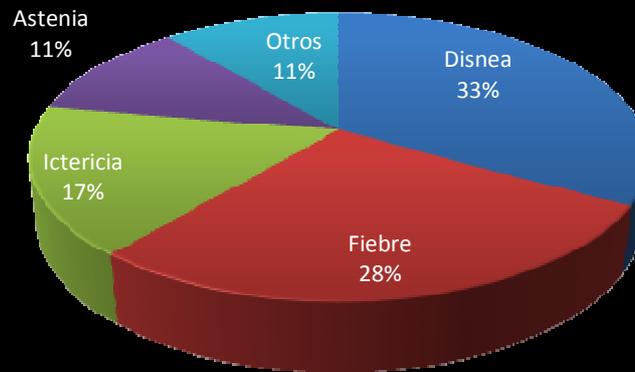


Distribución de pacientes con AHAI por Edad



Los motivos de consulta más frecuentes fueron: Disnea (33.3%), Fiebre (27.8%), Ictericia (16.7%), Astenia (11.1%) y en los restantes (11.1%) fueron petequias y equimosis (paciente con diagnóstico de Síndrome de Evans) y diarrea.

Motivo de consulta de los pacientes internados por AHAI.



En cuanto a antecedentes de jerarquía, cinco de los pacientes presentaban una enfermedad autoinmune sistémica (27.8%). Dentro este grupo 4 tenían el diagnóstico de LES y 1 de Esclerodermia.

Hubo 4 pacientes con antecedentes de procesos linfoproliferativos (22.2%), entre ellos 2 con Linfoma tipo Hodgkin y 2 con leucemias: una leucemia linfocítica aguda de reciente diagnóstico y otra leucemia linfática crónica tipo B en estadio IV.

Así mismo, 5 de los 18 pacientes ya habían presentado Anemia hemolítica en otra oportunidad, no en todos caracterizado en ese momento el componente autoinmune y no habían requerido hospitalización. Solo una paciente presentaba el antecedente de infección por VHC diagnosticada 10 años antes.

En cuanto a tratamiento inmunosupresor previo al episodio evaluado de AHAI que motivó la internación, 3 pacientes (16.7%) realizaban tratamiento con corticoides al momento del ingreso. Dentro de estos 1 tenía diagnóstico de LES, otro de Esclerodermia y el último había presentado AHAI previamente con crisis de hemólisis asociado a descenso de corticoides.

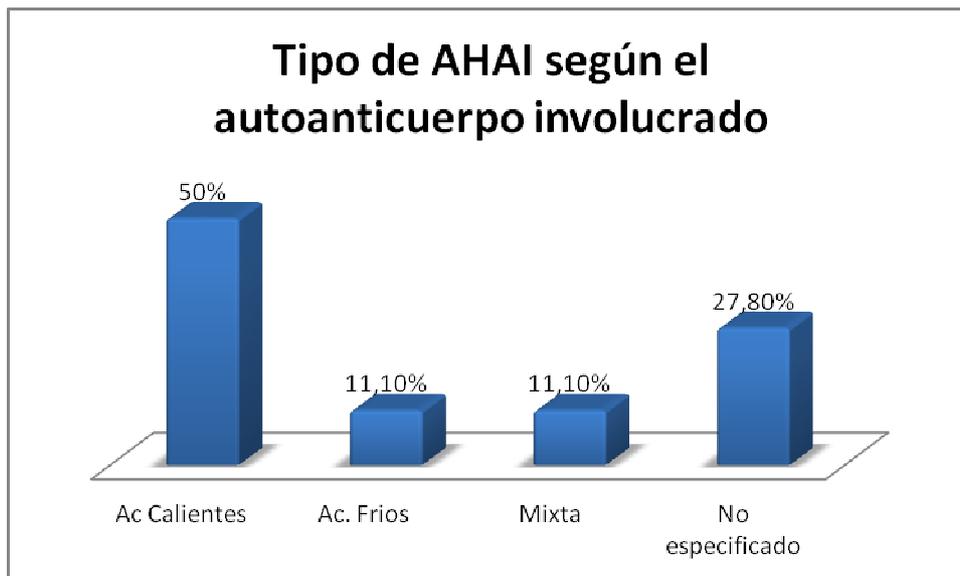
Los valores de laboratorio de al ingreso hospitalario se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1: Laboratorio de ingreso de los pacientes internados por AHAI.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Hematocrito (%)	18	8	28	18,50	5,639
Hemoglobina (gr/dl)	18	2,8	9,0	6,228	1,7852
Glóbulos Blancos (/mm ³)	18	650	27400	9627,78	7327,978
Plaquetas (/mm ³)	18	1000	388000	203055,56	123063,576
Valor Reticulocitario (%)	18	,90	27,00	10,8861	6,92115
LDH (UI/L)	18	437	2713	962,39	631,102
Bilirrubina Total (mg/dl)	18	,09	16,00	3,4967	4,52293
Bilirrubina Indirecta (mg/dl)	18	,05	15,00	2,5944	3,51228

Diecisiete pacientes presentaron PDC positiva, y solo 1 crioglobulinas positivas. Los anticuerpos involucrados fueron: por anticuerpos calientes (solo IgG o IgG+C3d) en 9 pacientes (50%), discriminando entre estos 3 pacientes (16.7%) solo tuvieron IgG y en el restante grupo de 6 pacientes (33.3%) se presentó el patrón IgG+C3d. Solo 1 paciente presentó AHAI por anticuerpos fríos (solo C3d) equivalente al 5.6%. En 2 pacientes se presentó una AHAI mixta con IgG+C3d+Crioglobulinas positivas (11.1%). Un paciente con antecedentes de Leucemia Linfocítica crónica con diagnóstico reciente presentó Crioglobulinas positivas. No se realizó la distinción en el tipo de anticuerpo involucrado en 5 pacientes (27.8%).

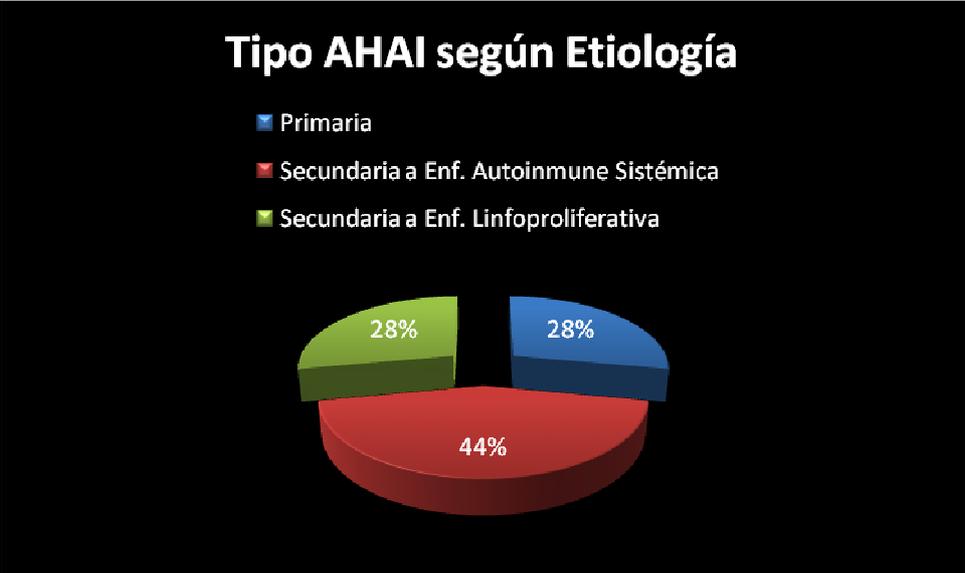
En nuestra serie solo 1 paciente tuvo el diagnóstico de síndrome de Evans (5.6%) y en una paciente se diagnosticó LES con AHAI y Trombocitopenia autoinmune asociada.



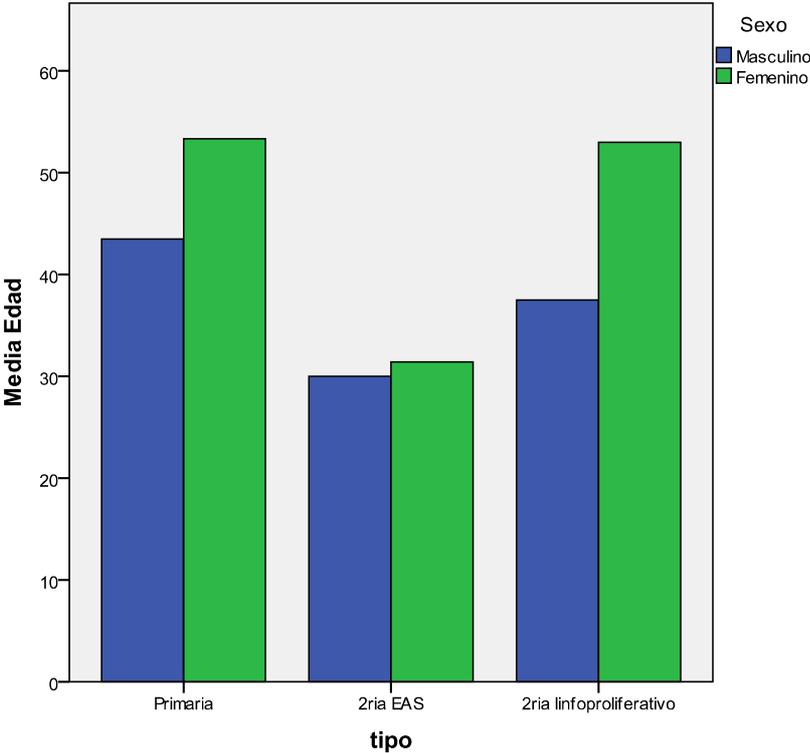
Se consideró AHAI Primarias en 5 pacientes (27.8%), siendo el resto (72.2%) de causa Secundaria. Se pudo objetivar que dentro de las AHAI secundarias, el 44.4% se atribuyó a alguna patología autoinmune sistémica asociada (7 pacientes LES, solo una paciente tenía Esclerodermia), lo cual corresponde a 8 pacientes de la serie. Dentro de estos 8 pacientes, 5 ya tenían el diagnóstico de enfermedad autoinmune sistémica previa. En los restantes 3 pacientes (16.7%) se realizó el diagnóstico de LES en el contexto del cuadro de AHAI.

En 5 pacientes (27.8%) se atribuyó un proceso linfoproliferativo subyacente como causa de la AHAI. En un paciente (5.6%) la AHAI fue la manifestación inicial que llevó al diagnóstico de Linfoma Hodgkin, mientras que los 4 restantes pacientes ya contaban con el antecedente de un proceso linfoproliferativo previo.

Cuatro pacientes de la serie tenían antecedentes de episodios previos de AHAI interpretada como Primaria (22.2%). Dos de estos pacientes, en su evolución presentaron el diagnóstico final de AHAI secundaria, en ambos el diagnóstico fue LES. Los otros pacientes fueron diagnosticados uno con síndrome de Evans y otro continuó interpretado como AHAI primaria. Observamos entonces que en el 50 % de los pacientes con diagnóstico inicial de AHAI primaria, en el seguimiento se evidenció el carácter secundario de la patología, y que LES fue el desorden subyacente dominante.



También evidenciamos diferencias de edad y sexo en cuanto a la causa subyacente de la AHAI.



En las Tablas 2 y 3 se resumen las características clínicas y de laboratorio de los pacientes con AHAI secundaria según si presentaban enfermedad autoinmune asociada (EAS) o procesos linfoproliferativos. Destacamos en el caso de las EAS los

valores de FAN a títulos muy elevados y la hipocomplementemia que presentaban los pacientes, así como la VES elevada, lo que nos habla del grado de actividad de la enfermedad al momento del episodio de AHAI, si bien estos últimos pueden estar relacionados con el propio episodio de hemólisis. Por tratarse de un estudio retrospectivo no pudimos obtener índices de actividad lúpica más precisos.

TABLA 2: Manifestaciones clínicas y analíticas de los pacientes con AHAI secundaria a enfermedades autoinmunes sistémicas								
	Pte N° 3	Pte N° 6	Pte N° 8	Pte N° 11	Pte N° 12	Pte N° 15	Pte N° 16	Pte N° 17
SEXO	Mujer	Mujer	Varón	Mujer	Mujer	Mujer	Mujer	Mujer
EDAD	38 años	54 años	30 años	22 años	37 años	34 años	19 años	16 años
Motivo de consulta	Disnea	Ictericia	Disnea	Fiebre	Fiebre	Fiebre	Diarrea	Ictericia
Síntomas								
Astenia	si	si	no	no	no	no	no	si
Disnea	si	no	si	si	no	no	no	no
Palpitaciones	si	no	no	no	no	no	no	no
Dolor Abdominal	no	no	no	no	si	no	si	no
Cefalea	si	no	no	no	no	no	no	si
Dolor Precordial	si	no	no	no	no	no	no	no
Signos								
Palidez	si	si	no	si	no	si	si	si
Ictericia	si	si	no	no	no	no	no	si
Fiebre	no	si	si	si	si	si	si	no
Coluria	si	si	no	no	no	no	no	si
Fotosensibilidad	si	no	no	si	no	no	no	no
Artritis	no	si	no	si	no	no	no	no
Rash Malar	no	no	no	si	no	no	no	no
Lupus cutáneo agudo	no	no	no	no	no	no	no	no
Lupus cutáneo crónico	no	no	no	no	no	no	no	no
Alopecia	no	no	no	no	no	no	no	no
Úlceras Orales	no	no	no	no	no	no	no	no
Serositis	no	no	no	si	no	no	no	no
Nefritis Lúpica	no	no	si	no	no	no	si	no
Hepatoesplenomegalia	si	si	no	no	si	no	no	si
Adenomegalias	no	no	no	si	no	no	si	si
Signos de sangrado	no	no	no	no	no	si	no	no
Soplo cardíaco	si	si	no	no	no	si	si	si
Laboratorio Inmunológico								
FAN	M* 1/320	M. 1/5120	negativo	M-H **1/1520	M-H 1/5120	Heterogeneo 1/20	M-H 1/5120	M-H 1/1258
Complemento	Consumido	ND	consumido	consumido	levemente consumido	ND	ND	consumido
Anti-ADN	negativo	negativo	negativo	negativo	negativo	ND	Positivo 1/80	negativo
ANCA	ND	ND	negativo	negativo	atípico 1/80	ND	Periferico (+)	atípico 1/160
Anticardiolipinas	IgM (+) bajo	ND	negativo	ND	IgG positivo bajo	IgM título alto	ND	IgG (+) bajo
VES	150 mm/1hs	ND	ND	90 mm/1hs	150 mm/1 hs	15 mm/1 hs	ND	150mm/1hs
C1q			Positivo en Biopsia renal y serología					
DIAGNOSTICO	LES	LES	LES	LES	LES	ESCLERODERMIA	LES	LES

Tabla: *M: Patón moteado. ** M-H: Patrón moteado-homogéneo

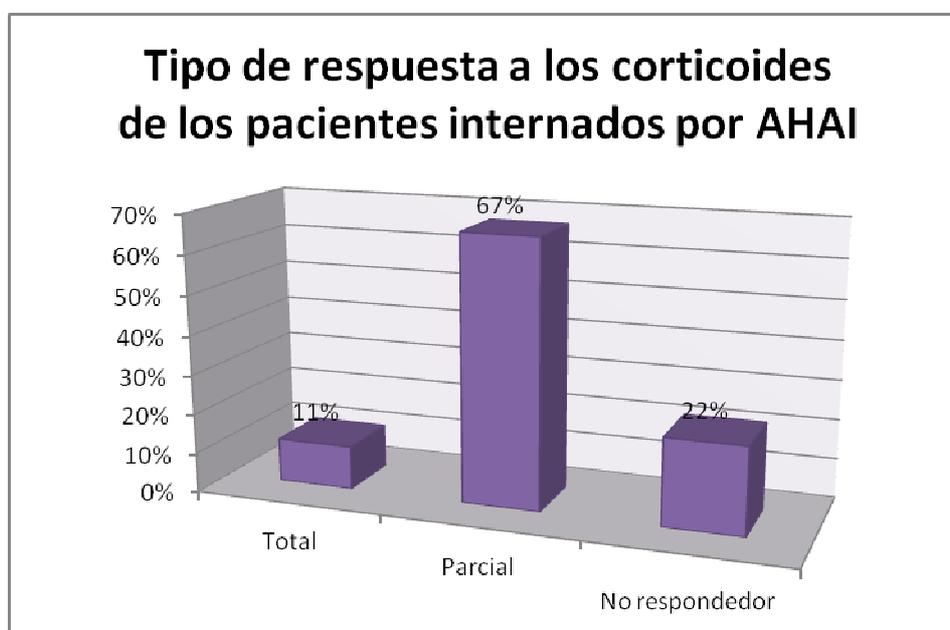
TABLA 3: Manifestaciones clínicas y analíticas de los pacientes con AHA secundaria a enfermedad linfoproliferativa.					
	Pte N° 2	Pte N° 5	Pte N° 7	Pte N° 9	Pte N° 14
SEXO	Varón	Varón	Mujer	Varón	Varón
EDAD	30 años	62 años	53 años	39 años	19 años
Motivo de consulta	Astenia	Astenia	Fiebre	Fiebre	Disnea
Síntomas					
Astenia	si	si	si	si	si
Disnea	si	si	no	no	si
Palpitaciones	no	no	no	no	no
Dolor Abdominal	no	no	no	si	no
Síntomas B	no	si	no	si	si
Cefalea	no	no	si	no	no
Dolor Precordial	no	no	no	no	no
Perdida de Peso	no	si	no	no	no
Signos					
Palidez	si	si	si	si	no
Ictericia	si	si	no	si	no
Fiebre	no	si	no	si	si
Coluria	si	no	no	si	no
Hepatoesplenomegalia	si	si	no	si	si
Adenomegalias	no	si	si	si	si
Signos de sangrado	no	si	no	no	no
Soplo cardíaco	si	no	no	si	no
Laboratorio					
VES (mm/1 hs)	121	ND	150	150	120
LDH (U/L)	1060	664	730	531	1713

En este grupo de pacientes con LES notamos la baja incidencia de manifestaciones típicas del LES, como fotosensibilidad u otras manifestaciones cutáneas o mucosas (en total sólo 2 de 7 pacientes presentaba alguna manifestación cutánea consignada en la historia clínica -uno fotosensibilidad y rash malar, y otro solo fotosensibilidad- y sólo 2 de 7 reportaban artritis). Dos de los 7 pacientes tenían antecedente de nefropatía. En el grupo de enfermedades linfoproliferativas, 4 de 5 presentaban adenomagalias, mientras que éstas estaban presentes en sólo 3 de 8 pacientes con EAS. Entre los pacientes con enfermedades linfoproliferativas 3 de 5 presentaron síntomas B.

Todos los pacientes realizaron tratamiento inmunosupresor con corticoides. En total 11 de ellos solo realizaron corticoides vía oral con dosis de prednisona de 1 mg/kg/día

(61.1%), y los restantes 7 pacientes (38.9%) realizaron pulso de corticoides (Metilprednisona 1gr/día/ev por 3 días). Solo 1 paciente realizó Vincristina como tratamiento asociado a los corticoides, no habiéndose indicado otro tipo de medicaciones inmunosupresoras (ciclofosfamida, IgEV, Rituximab, etc.).

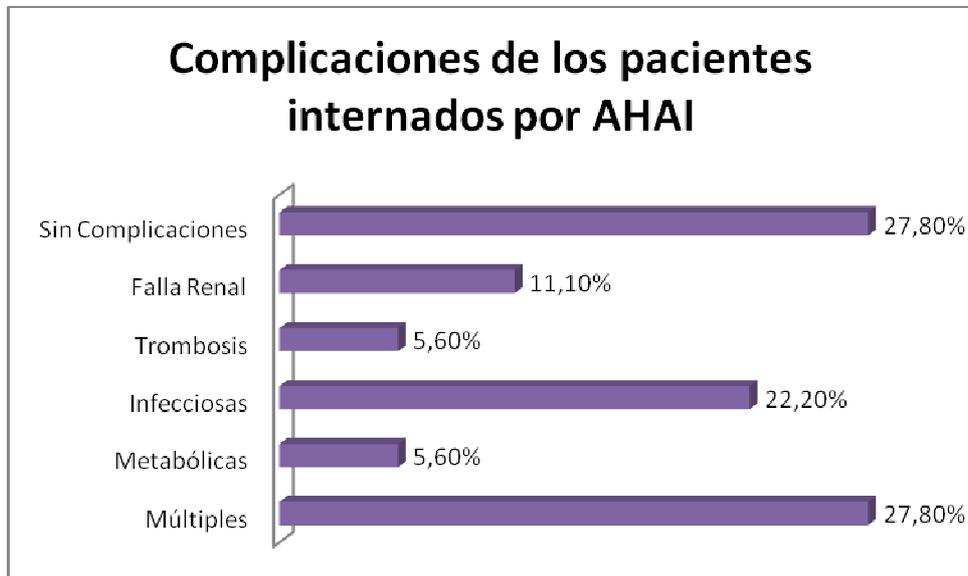
La mayoría presentó una respuesta parcial al tratamiento (66.7%), solo 2 pacientes presentaron respuesta total (11.1%) y 4 se consideraron no respondedores (22.2%). Dentro de este último grupo todos los pacientes fallecieron, uno por hemólisis severa, otro por AHAI refractaria donde la progresión de la enfermedad no permitió instaurar tratamientos de segunda línea, y 2 pacientes fallecieron por complicaciones infecciosas.



Trece pacientes presentaron complicaciones (72.2%). Entre estas consideramos cuadros infecciosos (22.2%) (Neumonías intrahospitalarias, infecciones de partes blandas, infección urinaria), trombosis (5.6%) (Trombosis carotidea), falla renal (11.1%) e hiperglucemia asociada a corticoides (5.6%). En 5 pacientes se combinaron más de una complicación (Ej. infección asociada a falla renal). Los restantes 5 pacientes no presentaron complicaciones.

En total fallecieron 6 pacientes (33.3%). Se discriminó entre causa de muerte por hemólisis severa, que la presentó solo 1 paciente (5.6%). El restante grupo (27.8%)

falleció por la asociación de múltiples complicaciones, entre ellas destacan las infecciones hospitalarias.



La tabla 4 resume la evolución del paciente según el proceso subyacente.

Tabla 4

Evolución según tipo de AHAI			
Tipo AHAI	PRIMARIA	SECUNDARIA ENF. SIST. AUTOINMUNE	SECUNDARIA A ENF. LIFOPROLIFERATIVA
NUMERO DE CASOS	CINCO (5)	OCHO (8)	CINCO (5)
TRATAMIENTO	CORTICOIDES	CORTICOIDES	CORTICOIDES SOLO 1 SE ASOCIO A VINCRISTINA
RESPUESTA a CTC	Parcial en todos	Total (1) Parcial (7)	Parcial (3) Sin respuesta (2)
COMPLICACIONES	Sin Complicaciones(2) Falla renal (1) Metabólica (1) Infecciosa (1)	Sin Complicaciones (2) Falla renal (1) Trombosis (1) Infecciosas (2) Múltiples (2)	Sin complicaciones (1) Infecciosa (2) Múltiples (1) Hemolisis severa (1)
MUERTE	Ninguna	Fallecidos (3)	Fallecidos (3)

En nuestra serie, en las AHAI secundarias a procesos linfoproliferativos o enfermedades autoinmunes sistémicas, observamos una tendencia a mayor índice de muerte o complicaciones respecto de las AHAI primarias, aunque no fue estadísticamente significativo- probablemente por el bajo número de pacientes. En datos concretos los 6 pacientes que fallecieron presentaban AHAI secundaria (como se especifica en el cuadro, 3 asociada a enfermedad sistémica autoinmune y 3 a proceso linfoproliferativo). Así mismo en cuanto a complicaciones en el grupo de AHAI primarias 3 de 5 (60%) presentaron alguna complicación, en cambio en las AHAI secundaria a EAS 6 de 8 pacientes (75%) las presentaron y en la secundaria a procesos linfoproliferativos 4 de 5 (80%).

No encontramos diferencias estadísticamente significativas en la presentación de complicaciones o muertes asociado a edad de presentación y sexo.

Los 3 pacientes que realizaban tratamiento inmunosupresor presentaron algún tipo de complicación. Estas fueron metabólica (hiperglucemia asociada a los corticoides), trombótica e infecciosa. Dentro de los pacientes que no realizaban inmunosupresión previa, 10 de 15 presentaron alguna complicación. Con estas cifras no encontramos una asociación con significancia estadística entre el paciente que realizaba tratamiento inmunosupresor previo al evento de AHAI, con un peor pronóstico (evaluado por complicaciones y muerte) respecto a los pacientes sin tratamiento inmunosupresor previo, ya que de los 13 pacientes que presentaron complicaciones, 10 de estos no realizaban tratamiento inmunosupresor previamente y solo 3 sí lo realizaban.

DISCUSION

La AHAI es una enfermedad rara que afecta a todas las edades, desde adultos jóvenes hasta gerontes. En nuestra serie el promedio de edad de presentación fue cercano a 40 años. Hay un predominio en el sexo femenino, en relación con enfermedades autoinmune, que tienen una manifiesta mayor incidencia. En nuestro trabajo 61% de los pacientes eran mujeres, en un rango etario amplio desde 16 a 75 años. No hay evidencias actuales si este predominio se debe a influencias hormonales u otro tipo de factores asociados. En nuestra serie dentro del grupo de AHAI secundaria a enfermedades autoinmunes sistémicas hubo un claro predominio del sexo femenino,

siendo 7 de los 8 pacientes mujeres. A la inversa, en el grupo de AHAI secundaria a proceso linfoproliferativo predominó el sexo masculino con 4 de 5 del total de pacientes que presentó esta enfermedad. También la edad mostró diferencias, predominando el grupo de AHAI asociada a EAS a edades menores (media de 31 años).

Los motivos de consulta fueron los habituales dentro de un síndrome anémico, predominando la disnea y astenia. La fiebre fue otro signo frecuente de presentación y la ictericia fue motivo de evaluación en solo 3 pacientes. Al momento del diagnóstico de la AHAI en nuestro grupo de pacientes encontramos un promedio de hematocrito de 18.5% y de hemoglobina de 6.2 g/dl, lo que nos muestra que la mayoría presentaron anemias severas con menos de 7 g/dl de hemoglobina. Los valores de LDH fueron oscilantes entre 2700 UI/l hasta 430UI/l, con un promedio de 960 UI/l. Valores de LDH mayores a 1000 UI/l lo presentaron 5 pacientes, 3 de los cuales fallecieron. Dos de estos pacientes tenían diagnóstico de enfermedad linfoproliferativa.

Como mencionamos, el diagnóstico AHAI se basa en la presencia de signos clínicos y de laboratorio que evidencian hemólisis y prueba de Coombs directa positiva. En nuestra serie 17 pacientes tenían PCD positiva y solo en un caso fue negativa pero con crioaglutininas positivas, siendo esta una de las causas de AHAI con PDC negativa. Hasta en un 11% de los casos, según los reportes de la literatura, podemos tener una PCD negativa y encontrarnos en presencia de una AHAI [6]. Tres razones se describieron para explicar esto:

- a) Una sensibilización de IgG por debajo del umbral de detección del reactivo comercial anti-IgG.
- b) Una baja afinidad de sensibilización de anticuerpos IgG, con anticuerpos de glóbulos rojos perdidos durante los lavados de preparación antes de la reacción directa de antiglobulina.
- c) La sensibilización con un anticuerpo IgA, ha demostrado tener especificidad por un grupo de antígenos del factor Rh. El anticuerpo IgM (crioaglutininas) sin fijación del complemento, habitualmente no es identificado por los reactivos usuales que sólo contienen anti-IgG y anti-C3.

En estos casos la citometría de flujo constituye una alternativa para arribar al diagnóstico.

Hemos comentado que para el manejo inicial de la AHAI hay 2 datos de importancia para orientar un tratamiento apropiado: el tipo de anticuerpo involucrado, y si la AHAI es primaria o secundaria. En nuestro trabajo predominó la AHAI por anticuerpos calientes, en concordancia con lo que reporta la literatura [1; 2; 3], que estima una incidencia de hasta el 75% de los casos.

Observamos también un predominio de AHAI de causa secundaria (72%), y dentro de este grupo predominó como patología subyacente LES, que se diagnosticó en 7 pacientes.

Desde el punto de vista analítico, los altos títulos de FAN, y en particular la hipocomplementemia, así como los valores de VES elevadas, sugieren actividad de la enfermedad. Si bien por tratarse de un estudio retrospectivo no tenemos datos completos que nos permitan calcular el índice de actividad del LES en el momento del episodio de la AHAI, destacamos la escasa presencia de otras manifestaciones clínicas de actividad lúpica además de la hemólisis, en particular la escasa afectación cutáneo-mucosa y articular, lo cual dificulta el diagnóstico.

Destacamos además que dentro de los pacientes con LES, cinco ya tenían el antecedente de esta enfermedad, en otro paciente la AHAI fue el cuadro de presentación que llevó al diagnóstico de LES, y los 2 restantes tenían antecedentes de AHAI interpretada como primaria que en su evolución cumplió criterios para llegar al diagnóstico final de secundaria a LES. Consideramos este un dato valioso, ya que dentro del grupo de 4 pacientes con antecedente de AHAI primaria, el 50 % en su evolución cumplió criterios para LES en un transcurso de tiempo menor a 2 años. Si bien el limitado número de pacientes de nuestra serie dificulta extrapolaciones, los porcentajes totales se encuentran en concordancia con lo que la literatura actual reporta [2]. Cabe notar que si bien tenemos que tener en cuenta que se trata de un estudio retrospectivo, y por lo tanto algunas las manifestaciones clínicas podrían no haber sido registradas, llama la atención el escaso número de pacientes con LES con manifestaciones típicas cutáneo-articulares de la enfermedad, lo cual dificulta aún más el diagnóstico, y toma particular relevancia el alto índice de sospecha clínica.

Debido a esto queremos poner énfasis en que seguimiento regular, con vigilancia de manifestaciones de LES, es indispensable en pacientes que inicialmente son diagnosticados con AHAI primaria.

El tratamiento específico de las AHAI varía según el tipo de auto-anticuerpo presente y el carácter idiopático o secundario de la enfermedad. También hay tratamientos de primera y segunda línea.

En cuanto a las AHAI por anticuerpos calientes, según las recomendaciones actuales, el tratamiento de primera línea son los corticoides. Se recomienda iniciar inmediatamente prednisona a dosis de 1 mg/kg/día, o como alternativa metilprednisolona endovenosa. Esta dosis inicial es administrada hasta alcanzar valores de hematocritos mayores de 30% o de hemoglobina mayor de 10 mg/dl. Si este objetivo no es logrado durante 3 semanas de tratamiento, debe considerarse implementar tratamiento de segunda línea, dado que no es esperable mejoras en los valores de laboratorio con dosis mayores de corticoides [5]. En nuestra serie todos los pacientes realizaron tratamiento de primera línea con corticoides y, aunque todavía no hay criterios claros de respuesta al tratamiento, basándonos en los conceptos de respuesta a tratamiento que aclaramos al inicio, la mayoría presentó una respuesta parcial a los corticoides, con solo 2 pacientes que presentaron respuesta total. De los 4 pacientes que se consideraron no respondedores todos fallecieron, uno por hemólisis severa, otro por AHAI refractaria donde la progresión de la enfermedad no permitió instaurar tratamientos de segunda línea, y 2 pacientes fallecieron por complicaciones infecciosas.

La tasa de respuesta al tratamiento con corticoides, ya sea completa o parcial, es de aproximadamente el 80% en la mayoría de los estudios [5]. Sin embargo, la mayoría de los pacientes requiere de dosis de mantenimiento para sostener niveles de hemoglobina mayores a 9-10 g/dl. Aproximadamente 40 a 50 % necesitan dosis de prednisona de 15 mg/día o menos (esta dosis es considerada como la dosis máxima tolerada para tratamientos a largo plazo), pero entre un 15 a 20 % necesita dosis mayores. En nuestra serie las dosis al alta hospitalaria se encontraban en el rango de los 40-60 mg de prednisona diario, no disponiendo del seguimiento posterior del grupo

de pacientes. Siempre están indicados suplementos de vitamina D y calcio, así como bifosfonatos para tratamiento crónico con corticoides. Así mismo, deben prevenirse las infecciones oportunistas y monitorear otros efectos adversos como la hiperglucemia e HTA.

No está claramente definido cuantos pacientes se mantienen en remisión después de la suspensión de los corticoides, se estima que esto ocurre en menos del 20% de los casos. [5]. Si un paciente es refractario al tratamiento de primera línea, una reevaluación diagnóstica es necesaria en la búsqueda de enfermedad subyacente.

Se considera tratamiento de segunda línea a la Esplenectomía y/o Rituximab, y está indicado en pacientes refractarios al tratamiento inicial con corticoides y aquellos que necesiten una dosis de mantenimiento mayor de 15 mg/día de prednisona. En nuestra serie, ninguno de los tratamientos de segunda línea se realizaron en los pacientes no respondedores, que como mencionamos uno presentó hemólisis severa y otro una AHAI refractaria. Esto se puede explicar por la severidad del cuadro clínico que presentaron, con un rápido deterioro de los pacientes, y por la falta de disponibilidad inmediata en nuestro medio de medicaciones como el rituximab. Debemos recordar además que este estudio cuenta con pacientes que presentaron la enfermedad hace ya más de 10 años, lo cual puede explicar en cierta medida esta última observación. Los otros 2 pacientes considerados no respondedores fallecieron por cuadros de shock séptico.

En caso de AHAI secundaria, siendo LES la causa más habitual, tal como encontramos en nuestra serie, se mantienen como tratamiento de primera línea los corticoides, con un alto índice de respuesta. Con dosis de corticoides de mantenimiento entre 5 y 20 mg/día de prednisona (en algunos casos asociado a azatioprina o ciclofosfamida) el riesgo de recurrencia es bajo. Los tratamientos de segunda línea son los mismos que en el caso de AHAI primarias, con menores índices de respuesta [5]. En el caso de AHAI secundaria a procesos linfoproliferativos, hay diferencias sustanciales en las respuestas a tratamiento según el tipo. En el caso de la Leucemia linfocítica crónica, los pacientes son gerontes con mayor incidencia de comorbilidades. También hay más incidencia de AHAI inducida por drogas, como en el caso de la fludarabina (que

nosotros no hemos analizado en este estudio). El tratamiento recomendado son los corticoides. En caso de refractariedad, tratamientos de combinaciones más agresivas de rituximab, ciclofosfamida y dexametasona son efectivas [5]. Los pacientes con linfomas no Hodgkin presentan pobre respuesta a los corticoides, por lo que quimioterapias asociadas a rituximab están indicadas.

Las AHAI por anticuerpos fríos habitualmente son secundarias, principalmente a enfermedades linfoproliferativas, pero también a procesos autoinmunes, infecciones y raramente inducida por drogas. Este tipo de AHAI raramente se presenta en forma aguda, habitualmente es moderada y solo se requiere tratamiento en la mitad de los pacientes, siendo la principal terapéutica recomendada evitar la exposición al frío. Ni los corticoides ni la esplenectomía están recomendados. El rituximab ha sido el tratamiento más efectivo y evaluado [5]. En caso de AHAI por crioaglutininas secundaria a procesos linfoproliferativos, el tratamiento quimioterápico es el indicado [5].

La AHAI por anticuerpos calientes puede producirse luego de una amplia variedad de infecciones virales como virus hepatitis A, C, E y citomegalovirus, y el tratamiento es el mismo. La AHAI por anticuerpos fríos es rara, típicamente asociada a la infección por micoplasma que resuelve espontáneamente, pero esto puede ser acelerado con el tratamiento antibiótico.

Luego de nuestra búsqueda bibliográfica y señalando que esta es una enfermedad rara, observamos que el tratamiento de AIHA todavía no está basado en evidencia, sino esencialmente en la experiencia. No hay estudios aleatorizados y sólo unos pocos ensayos prospectivos. Solo se cuenta con estudios retrospectivos, con pequeñas series de pacientes o reporte de casos individuales. No hay tampoco consenso sobre la definición de respuesta al tratamiento completa o parcial, remisión y refractariedad.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Encontramos como limitación el reducido grupo de pacientes incluidos que solo permite realizar un análisis descriptivo. Así mismo, como todo estudio retrospectivo la recolección de datos fue dificultosa, dependiendo de los datos obtenidos según el criterio del médico tratante. Debemos señalar, que solo se analizaron casos de

pacientes internados, que contaban con historias clínicas que aportaban los datos necesarios para el análisis, quedando los pacientes ambulatorios excluidos. De todos modos creemos que se puede hacer un análisis que permite obtener conclusiones que puedan ser primer paso para la elaboración de otros estudios en el futuro.

CONCLUSION

La AHAI es una enfermedad rara. La sintomatología habitualmente está plagada de síntomas inespecíficos como astenia, disnea y fiebre que si no se acompañan de signos sugestivos como palidez severa o ictericia pueden pasar desapercibidos, por lo cual es necesario tener un alto índice de sospecha.

Como se evidencia las AHAI de causa secundaria son las más habituales, contando como patologías asociadas enfermedades autoinmunes sistémicas como LES y procesos linfoproliferativos. Nos pareció de gran importancia el hecho de que muchas AHAI inicialmente diagnosticadas como primarias, en su evolución concluyeron presentando criterios compatibles con LES, frecuentemente sin las manifestaciones típicas cutáneo-mucosas y articulares. Esto impone el seguimiento regular, con vigilancia de manifestaciones clínicas y analíticas de LES como indispensable en pacientes que inicialmente son diagnosticados con AHAI primaria.

Tanto en los procesos primarios como secundarios se presentaron complicaciones, mayormente asociadas al tratamiento inmunosupresor, pero todos los casos fatales se presentaron en el grupo de AHAI secundarias, con una tasa de mortalidad de 33%, en similitud a lo reportado en otras series [2]. Creemos que esta tendencia de peor pronóstico de las AHAI secundarias está en relación al riesgo agregado de la patología subyacente y no solamente a la AHAI, como sugieren los altos títulos de FAN, la hipocomplementemia y VES elevada que supone actividad lúpica en este grupo.

Las decisiones terapéuticas deben basarse en una evaluación diagnóstica cuidadosa. Observamos en nuestra serie una alta tasa de pacientes no respondedores y con respuesta parcial, y un escaso uso de tratamientos de segunda línea. Debido a la mayor disponibilidad actual tratamientos como el rituximab, y la creciente evidencia de los efectos beneficiosos del mismo, se podría esperar su mayor uso en nuestro medio en el futuro.

El tratamiento de primera línea son los corticoides, con un adecuado índice de respuesta, pero la corticodependencia se presenta como un problema habitual. Consideramos que es urgente la necesidad de mejores datos sobre de esta enfermedad, su seguimiento y tratamiento, aportado por estudios prospectivos y retrospectivos, y consensos sobre las definiciones de respuesta, que permita hacer un manejo de esta patología basado en la evidencia y no solo en la experiencia.

REFERENCIAS

1. "Diagnosis and classification of autoimmune hemolytic anemia". Garrett F. Bass, Emily T. Tuscano, Joseph M. Tuscano. *Autoimmunity Reviews* (2013).
"Clinical features and outcomes of autoimmune hemolytic anemia: a retrospective analysis of 32 cases." Seung-Woo Baek, Myung-Won Lee, Hae-Won Ryu, Kyu-Seop Lee, Ik-Chan Song, Hyo-Jin Lee, Hwan-Jung Yun, Samyong Kim, Deog-Yeon Jo. *THE KOREAN JOURNAL OF HEMATOLOGY. VOLUME 4, NUMBER 2, June 2011.*
2. "Caracterización de pacientes adultos con anemia hemolítica autoinmune atendidos en el Instituto de Hematología e Inmunología". Dra. María Elena Váldez. *Revista Cubana de Inmunología y Hematología.* 2009; 25(3) 45-55.
3. "Tratamiento de las anemias hemolíticas autoinmunes". Dra. María Elena Váldez. *Revista Cubana de Inmunología y Hematología.* 2013; 29(4).
4. "How I treat autoimmune hemolytic anemia in adults". Klaus Lechner and Ulrich Jager. *BLOOD, 16 SEPTEMBER 2010, VOLUME 116, NUMBER 11.*
5. "Direct antiglobulin ("Coombs") test-negative autoimmune hemolytic anemia: A review". George B. Segel, Marshall A. Lichtman. *Blood Cells, Molecules and Diseases* (2013).
6. "Diagnosis and treatment of cold agglutinin mediated autoimmune hemolytic anemia". Sigbojrn Berentsen, Geir E. Tjonnfjord. *Blood Reviews* 26 (2012) 107–115.
7. "Anemias". Sociedad Argentina de Hematología. 2012
8. "Immune hemolytic anemia associated with drug therapy". George Garratt. *Blood Reviews* 24 (2010) 143–150.
9. "IgA-mediated human autoimmune hemolytic anemia as a result of hemagglutination in the spleen, but independent of complement activation and FcRI". Philippe Chadebech, Marc Michel, Daniel Janvier, Kazunori Yamada, Christiane Copie-Bergman, Gwellaouen Bodivit, Armand Bensussan, Jean-Jacques Fournie, Bertrand Godeau, Philippe Bierling, Shozo Izui. *BLOOD, 18 NOVEMBER 2010, VOLUME 116, NUMBER 20.*

10. "Autoimmune haemolytic anemia: a practical guide to cope with a diagnostic and therapeutic challenge". S. Zeerleder. The Netherlands Journal of Medicine.
11. "Clinical Patterns and Hematological Spectrum in Autoimmune Hemolytic Anemia". Vanamala Alwar, Shanthala Devi, Sitalakshmi S., Karuna R. Journal of Laboratory Physicians/Jan-Jun 2010/ Vol-2/Issue-1.
12. "Drug-induced immune hemolytic anemia". George Garratty. Hematology 2009, pag. 73-79.
13. "A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010". Nicholas J. Kassebaum, Rashmi Jasrasaria, Mohsen Naghavi, Sarah K. Wulf, Nicole Johns, Rafael Lozano, Mathilda Regan, David Weatherall, David P. Chou, Thomas P. Eisele, Seth R. Flaxman, Rachel L. Pullan, Simon J. Brooker and Christopher J. L. Murray. BLOOD, 30 JANUARY 2014, VOLUME 123, NUMBER 5.