

Crioaglutininas, a propósito de un caso

Autores: Irela Morlans Alemán. * Lázaro Alfonso Pérez Cabrera ** Alba Lisset Silvera Rosales***

Tutor: Dr. Yrving Ernesto Figueredo Peguero****

*Alumna ayudante de Hematología de 4to año.

** Residente de 1er año de Medicina Interna.

***Alumna ayudante de Psiquiatría de 4to año.

**** Especialista segundo grado Hematología.
Profesor e Investigador Auxiliar

Universidad de Ciencias Médica de La Habana. Facultad de Ciencias Médicas “Victoria de Girón”. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. CIMEQ

Resumen

El síndrome de aglutininas frías es una forma de anemia hemolítica autoinmune poco común. En ésta entidad, la lisis de los glóbulos rojos es mediada por la activación del complemento, pero mayormente interviene la fagocitosis por el sistema retículo endotelial. Esta hemólisis ocurre a temperaturas inferiores a 37°C. La presentación puede ser idiopática o secundaria y su tratamiento está relacionado con la causa de fondo. El tratamiento realizado en un primer momento fue con altas dosis de Prednisona, las cuales fueron desescalando asociado a la ciclofosfamida, para un segundo momento instaurar tratamiento con Rituximab. Se presenta una paciente femenina de 53 años de edad, la cual acude a nuestro centro por presentar decaimiento marcado. Al realizar estudios complementarios se constata una pancitopenia, por lo que se continúan estudios de la anemia. Durante estos estudios se realiza prueba de antiglutinina directa siendo positiva a crioglobulina.

Palabras clave: aglutininas frías, anemia hemolítica autoinmune, anticuerpos fríos, síndrome aglutininas frías.

Introducción

La anemia hemolítica autoinmunitaria por anticuerpos fríos, también conocida como enfermedad por crioaglutininas, es una causa de hemólisis mediada por inmunoglobulinas tipo M (IgM), que van dirigidas contra antígenos polisacáridos de la membrana de los hematíes. Se trata de una enfermedad poco frecuente que representa un pequeño porcentaje de las anemias hemolíticas¹. Desde el punto de vista etiológico, hay formas primarias (idiopáticas) y secundarias de la enfermedad. Estas últimas habitualmente se asocian a procesos linfoproliferativos y a infecciones, de las que las más frecuentes son la neumonía por *Mycoplasma pneumoniae* y la mononucleosis infecciosa².

La anemia hemolítica autoinmune (AHAI) es un tipo de anemia hemolítica adquirida de baja incidencia (1/25 000 - 1/ 80 000 casos/año), producida por anticuerpos que reaccionan con los propios eritrocitos del paciente, lo que conduce a su destrucción.³

Según la temperatura óptima de reactividad del autoanticuerpo, las AHAI se clasifican en calientes y frías, si la temperatura es de 37 °C o 4°C, respectivamente. Las AHAI frías pueden presentarse como un síndrome de aglutininas frías (SAF) o como una hemoglobinuria paroxística a frío (HPF). La frecuencia del SAF es mucho menor que la de las AHAI por anticuerpos calientes, pero mayor que la de la HPF, y oscila entre el 7,7 % y el 25 % de todas las AHAI.⁴

Los anticuerpos involucrados en el SAF se definen como aglutininas frías por su capacidad de aglutinar eritrocitos a una temperatura óptima entre 0°C y 4°C, aunque la reactividad puede alcanzar temperaturas hasta de 30°C. La mayoría de estos anticuerpos son de la clase IgM, aunque ocasionalmente pueden hallarse algunos IgG.⁵

El SAF típico se observa en personas de mediana edad o ancianos, con signos y síntomas que se exacerban por las temperaturas frías, tales como astenia, disnea a pequeños esfuerzos, palidez cutáneomucosa, acrocianosis, hemoglobinuria y, ocasionalmente, hepatoesplenomegalia.⁶

Los primeros reportes de pacientes con AHAI asociada a púrpura trombocitopénica autoinmune (PTA), neutropenia, o ambas, los realizaron Evans y Duane en 1949 ⁷ y Evans et al en 1951, ⁸ de aquí su denominación de síndrome de Evans.

El diagnóstico preciso de la anemia hemolítica autoinmunitaria es obligatorio y para establecer el diagnóstico deben estar presentes dos principales criterios: la evidencia serológica de autoanticuerpos y la evidencia clínica o de laboratorio de hemólisis. Las manifestaciones clínicas más comunes en estos pacientes son los síntomas en relación con la anemia, como fatiga, palidez y disnea. Asimismo, principalmente en casos de anemia hemolítica autoinmunitaria secundaria se observa fiebre, dolor articular y hemorragias. ⁹

Los pacientes con anemia hemolítica crónica pueden encontrarse asintomáticos y la hemólisis sólo se documenta en pruebas de laboratorio. En este escenario, deben solicitarse las siguientes pruebas de laboratorio: biometría hemática completa, cuenta de reticulocitos, frotis de sangre periférica, prueba de Coombs directa, lactato deshidrogenasa (LDH), incremento de bilirrubina indirecta y reducción de la haptoglobina. ¹⁰

Los autoanticuerpos fríos de células rojas pueden fijar el complemento cuando los pacientes están expuestos a temperaturas bajas, usualmente ocurre en las extremidades del paciente, se manifiesta con acrocianosis y orinas oscuras acompañada de un síndrome anémico agudo y en ocasiones ictericia. ¹¹

La hemoglobinuria paroxística fría es un raro trastorno transitorio que afecta a pacientes pediátricos seguido de infecciones de las vías respiratorias superiores u otras infecciones. Está asociado con hemólisis intravascular severa aguda acompañada de fiebre, dolor en el abdomen, la espalda y las extremidades inferiores, además de orina oscura. ¹²

Es muy importante instruir al paciente para que evite la exposición al frío. Las formas agudas, asociadas a infecciones, son autolimitadas y no requieren ningún tratamiento específico. En las formas crónicas resulta útil el tratamiento con el AcMo anti-CD20 (rituximab) o con ciclofosfamida o clorambucilo, si bien la respuesta puede ser sólo parcial o transitoria. ¹³ En la hemólisis aguda que amenace la vida del paciente está indicado el recambio plasmático. En los

pacientes con enfermedad por crioaglutininas que deban someterse a cirugía cardíaca deberá evitarse la hipotermia y el enfriamiento de la sangre dentro de la circulación coronaria.¹⁴ Los glucocorticoides no son eficaces en esta variedad de AHAI.

Presentamos el caso por **la importancia** que denota no solo el conocimiento de las enfermedades más comunes, sino también el manejo de otras entidades menos frecuentes. El conocimiento de estas entidades por parte del galeno permite enriquecer el abanico diagnóstico para así realizar un diagnóstico más certero, lo que se traduce en beneficio para la salud del paciente.

Caso clínico:

Nombre: MPP

Edad: 53 **Sexo:** F

Color de la piel: Blanca

Ocupación: Abogada

Estado civil: Soltera

Lugar de residencia: Cárdenas, Matanzas

Fecha de ingreso: 8/01/2020

HCL: B660417

MI: Decaimiento.

HEA: Paciente femenina de 53 años, con APP HTA esencial, sistodiastólica, compensada no complicada, diagnosticada hace 3 años, para lo cual lleva tratamiento con enalapril (20mg) 1 tableta en la mañana y ½ tableta en horario de la noche, pero en la actualidad no lo toma porque le baja mucho la presión arterial. Refiere que desde el mes de agosto del 2019 comenzó a presentar decaimiento marcado, náuseas y picos febriles de 38 °C acompañada de escalofríos, la cual cedía con la administración de Dipirona. Acude a su área de salud donde le realizan complementarios y se diagnostica infección urinaria y anemia (Hb: 98g/l). Por el cuadro anterior se le indica tratamiento con Ciprofloxacina (250mg) 2 tabletas cada 12 horas por 7 días. Refiere que al

terminar el tratamiento la fiebre persistió durante 25 días, la cual aparecía en horas de la tarde, y en ocasiones refiere que sentía que los miembros inferiores se le ponían muy fríos. Por lo anterior acude a nuestro centro el día 22 de octubre de 2019 y se decide su ingreso para estudio. Su estadía en sala durante este ingreso fue de 4 días, en los cuales los estudios de anemia no fueron concluyentes. En el momento del egreso el día 26 de octubre de 2019 presentaba una Hg: 11g/l y se encontraba asintomática por lo que se decide dar el alta y continuar seguimiento por consulta externa. Luego de su ingreso la paciente continuó desarrollando sus actividades cotidianas habituales, aunque continuaba refiriendo decaimiento e inapetencia. En el mes de diciembre reaparece el decaimiento y la toma del estado general por lo que acude al hospital Comandante Faustino Pérez de Matanza con una estadía de 11 días y se le diagnostica metástasis cerebral por TAC contrastada de cráneo sin encontrarse el primario. Egresada y estando en casa es necesario realizarle por el área de salud una transfusión de 500 ml de glóbulos rojos, por lo que los familiares deciden acudir nuevamente a nuestro centro, decidiéndose así su reingreso

APP: 1.HTA esencial, sistodiastólica, compensada no complicada, diagnosticada hace 3años, para lo cual toma tratamiento con enalapril (20mg) 1 tableta en la mañana y ½ tableta en horario de la noche, pero en la actualidad no lo toma porque le baja mucho la presión arterial.

2. Hepatitis viral en la infancia, el cual la paciente no sabe precisar.

APF: madre (viva): HTA

padre (fallecido): Cardiopatía isquémica

Operaciones: cesárea hace 21 años

Transfusiones: sí, 500 ml de glóbulos rojos por presentar cifras de Hb: 84 g/l, sin reacción post – transfusional referida.

Traumatismos: No refiere.

Alergia a medicamentos: No refiere.

Hábitos Tóxicos: café, 2 tazas al día.

Vacunas: actualizadas.

Interrogatorio por aparatos

- **RESPIRATORIO:** No refiere tos, expectoración, hemoptisis, cianosis, ni dolor.
- **CARDIOVASCULAR:** No refiere dolor, palpitaciones, inflamación en las piernas, acroparestesia ni lipotimia. **Refiere** disnea a ligeros esfuerzos y frialdad en los miembros inferiores
- **DIGESTIVO:** No refiere vómitos, dolor abdominal, sialorrea, xerostomía, aftas bucales, bruxismo, halitosis, ardor lingual, alteraciones del gusto, pirosis, diafagia, hematemesis, enterorragia, melena, eructos y flatos. Niega ardor gástrico, hipo, llenura o plenitud gástrica, salto epigástrico, diarreas, flujo rectal, meteorismo, prurito anal, ardor anal, tenesmos, pujos. **Refiere** náuseas e inapetencia.
- **RENAL:** Niega dolor, hematuria, polaquiuria, disuria, oliguria, anuria, tenesmo vesical, incontinencia, retención u orinas turbias.
- **Ginecológico:** Menarquia: 12 años. Fórmula menstrual: 7/ 28. Última menstruación: 15 de diciembre del 2019. Gestaciones: 1 Partos: 1 distócico Abortos: 0 No refiere dismenorrea.
- **ENDOCRINO:** No refiere: polidipsia, polifagia, poliuria, bocio, bradilalia, tetania, ni exoftalmos.
- **SNC:** No alteraciones de los sentidos, sensitivas, motoras y de la personalidad. no refiere rigidez, pérdida de fuerza, movimientos involuntarios (convulsiones, temblores, tics), no cefalea u otros dolores, trastornos de los sentidos, vértigos, alteraciones del lenguaje, de la memoria, de la orientación.
- **SOMA:** No refiere dolores articulares. Niega rigidez articular, impotencia funcional.

Examen Físico

▪ EXAMEN FISICO GENERAL:

Paciente brevilínea (según ángulo costo-esternal, longitudes y aspecto físico) que deambula libremente, con marcha erguida, balanceo de los brazos, pasos firmes, que adopta en el lecho un decúbito activo indiferente. Cuya fascies es compuesta e inteligente.

- **PIEL:** pálida, se aprecian máculas violáceas en región del antebrazo derecho; normotérmica, de fina textura, no presenta pliegue cutáneo ni cicatrices.
- **MUCOSAS:** Presenta mucosas húmedas e hipocoloreadas.
- **FANERAS:** Uñas: Forma y aspecto normal. Sistema piloso: pelo de textura fina e implantación adecuada en cuero cabelludo que se corresponde con la edad. Distribución del pelo en el cuerpo sin alteraciones. Higiene conservada.
- **TCS:** infiltrado en ambos miembros inferiores hasta el 1/3 medio, frío de fácil godet, sin cambios de coloración.
- **PANICULO ADIPOSO:** aumentado armónicamente.
- **SOMA:** Huesos: Forma y eje longitudinal conservado, no tumefacción Resistente y estable a la deformación, no depresiones óseas, ni deformidades, no dolorosa a la palpación. Músculos: Sensibilidad y trofismo conservados. Articulaciones: Forma, tamaño y movimientos sin alteración.

Peso: 89 Kg **Peso ideal:** 65 Kg **Talla:** 165cm **IMC:** 32.7Kg/m²

Temp: 36.5°C

EXAMEN FISICO REGIONAL

- **Cabeza:** Erecta que realiza los movimientos activos y pasivos sin dificultad, no presenta movimientos involuntarios.
- **Cráneo:** Sin presencia de cicatrices, depresiones, abombamientos, ni lesiones. No alteraciones del cuero cabelludo.
- **Cara:** Simétrica, forma y trofismo conservados. Ojos simétricos sin alteraciones. Orejas de implantación normal, conductos auditivos externos permeables. Nariz sin alteraciones.
- **CUELLO:** Centrado, corto. Sigue los movimientos de flexión, extensión y lateralización. No ingurgitación yugular. Pulsos carotídeos presentes, sincrónicos. No Soplos. Tiroides no visible, ni palpable a las maniobras

de Quervain, Crile y Maniobra de Marañón. No presenta adenopatías ni cicatrices.

- **TÓRAX:** Tórax amplio en todos sus diámetros, ángulo epigástrico muy abierto, recto u obtuso. Musculatura bien desarrollada, con buen tono o aumentado.
- **Mamas:** Simétricas en número de dos, no lesiones de la piel, ni enrojecimientos, no dilataciones venosas, no retracciones. Pezón y areola sin lesiones, ni secreciones. No tumoraciones visibles. No dolorosas a la palpación. No se palpan nódulos en ningún cuadrante de ambas mamas.
- **COLUMNA VERTEBRAL:** Curvas fisiológicas conservadas (lordosis y cifosis), no existe aplanamiento ni acentuación de las mismas. Cinturas escapulares y pelvianas simétricas. No existe desviación del plano lateral. Las maniobras de movilización de las apófisis espinosas y la compresión del punto de emergencia de los nervios espinales no son dolorosas, no existe espasticidad de los músculos paravertebrales.
- **ABDOMEN:** globuloso, sin presencia de aumentos de volumen, depresiones u otras irregularidades visibles. No presencia de circulación colateral. Sigue los movimientos respiratorios. RHA presentes y normales.
- **MIEMBROS SUPERIORES E INFERIORES:**

Extremidades superiores: Simétricos, sin dificultad a la motilidad de dichos miembros.

Extremidades inferiores: Simétricos, sin dificultad para realizar movimientos activos y pasivos.

EXAMEN FÍSICO POR APARATOS Y SISTEMAS

- **APARATO RESPIRATORIO:** Tórax acorde a biotipo, no presencia de tiraje. Expansibilidad torácica conservada en planos anterior y posterior. Vibraciones Vocales conservadas en los planos anterior, posterior y lateral. No roce pleural, no frémitos bronquiales, no dolor en la

palpación. Sonoridad normal en planos anterior, posterior y lateral. Murmullo vesicular, soplo glótico y respiración broncovesicular conservadas. Auscultación de la voz normal. No estertores. FR: 18 rpm.

▪ **APARATO CARDIOVASCULAR:**

Región precordial: No se observa latido de la punta, abombamientos o depresiones. Latido de la punta palpable en 5to EIC izquierdo, matidez cardíaca dentro de límites normales, ruidos cardiacos rítmicos, de buen tono e intensidad, no soplos. FC: 90 lpm.

Región del cuello: No ingurgitación yugular, pulsos carotídeos presentes, no soplos.

Región del epigastrio: No se observa ni se palpa latido epigástrico, no soplos.

Sistema arterial: Pulsos periféricos presentes, simétricos y sincrónicos. Llame capilar normal. TA: 120/80 mmHg

Sistema venoso: No se observa presencia de microvárices en ambos miembros inferiores.

▪ **GENITOURINARIO:**

No tumoraciones en fosas lumbares, hipocondrios, ni flancos. No signos inflamatorios ni estigmas de hemorragias cutáneas. Riñones no palpables a las maniobras de Guyon y peloteo renal. Puntos pielorenoureterales anteriores (superior y medio) y posteriores (costomuscular y costovertebral) negativos. No explorados los puntos pielorenoureterales anterior inferior. Maniobra de puño percusión no dolorosa. No se auscultan soplos.

▪ **APARATO DIGESTIVO:**

- Boca: Labios, de color rosado que alternan con palidez, de volumen normal, sin deformaciones congénitas, ni cicatrizaciones. No erupciones, ni ulceraciones, comisuras labiales sin desviaciones, sin rasgaduras.

- Mucosas: Color rosado pálido sin lesiones inflamatorias, eruptivas, ni ulceraciones, no lesiones premalignas.
- Lengua: Tamaño normal, conserva su color rosado seca, no presenta ulceraciones.
- Fórmula dentaria: 16/16
- Encías: Sin alteraciones del color, conservan su volumen, no lesiones inflamatorias ni ulceraciones.
- Paladar duro y blando: Color normal, no deformaciones congénitas ni adquiridas, no tumoraciones.
- Glándulas salivales: Parótidas (conducto de Stenon, segundo molar superior), submaxilar (conducto de Wharton), sublingual (conducto de Ribinus), sin tumoraciones dolorosas y secreción salival conservada.
- Orofaringe: Mucosa de color rosado, no exudado, amígdalas presentes, simétricas, de volumen normal.
- Hígado: Borde superior a nivel del quinto espacio intercostal que no rebasa el reborde costal.
- Páncreas: No palpable, no doloroso punto pancreático de Jardins.
- Asas cólicas: No palpables.
- Región apendicular: Puntos de Morris, Mc Burney, Lanz, Sonnemburg no dolorosos.
- Tacto rectal: No realizado
- **HEMOLINFOPOYÉTICO**: No adenopatías, bazo no visible ni palpable a las maniobras de decúbito dorsal, Schuster y Llanio.
- **SNC**: Paciente diestro consciente, orientado en tiempo, espacio y persona, que coopera al interrogatorio con lenguaje claro y coherente, memoria anterógrada y retrógrada conservada.
- Tono y Trofismo: Grupos musculares de ambos hemicuerpos simétricos de aspecto y consistencia normal, los movimientos de flexión y extensión pasiva de la cabeza, tronco y extremidades conservadas.
- Fuerza muscular: Conservada y simétrica en ambos hemicuerpos.

- Motilidad: Motilidad pasiva y activa sin alteraciones. No movimientos involuntarios.
- Taxia o coordinación:
 - Estática: Sin alteración, comprobada a las maniobras de Romberg simple y sensibilizado.
 - Dinámica: Sin alteración, comprobadas a las maniobras prueba de dedo – dedo, índice – nariz, índice – índice.
- Praxia: Movimientos transitivos, intransitivos e imitativos conservados.
- Sensibilidad:
 - Superficial: Táctil, térmica y dolorosa conservada.
 - Profunda: Parestesia, barognosia, palestesia, batiestesia y esterognosia conservadas
- Reflectividad:
 - Cutáneomucosos (cutáneo abdominal (superior, medio e inferior) y cutáneo plantar) presentes y conservados. Reflejo corneano, faríngeo, no explorados.
 - Osteotendinosos (orbicular de los párpados, reflejo masetérico, reflejo bicipital, tricipital, supinador largo, cubito pronador, flexores de los dedos de la mano, aquiliano y patelar) conservados. Reflejo medio pubiano no explorado
- Esfera meníngea: No se constata rigidez nuchal a maniobras de Kerning y Brudzinski.

Pares craneales:

- I. Olfatorio: Identifica olores sin dificultad
- II. Óptico: Presbicia, identificación de colores, campimetría y pericampimetría sin alteraciones. Fondo de ojo no explorado.
- III. Oculomotor: Porción extrínseca sin alteración y porción intrínseca con correcta forma, tamaño y situación de la pupila. Reflejo fotomotor, acomodación y convergencia, reflejo consensual presentes.

- IV. TrocLEAR: Sin lesión.
- V. TrigémIno: porción sensitiva y motora conservadas
- VI. Abductor: Sin alteración.
- VII. Facial: Facie simétrica, sin desviación de la comisura labial al hablar, no salida de saliva, por un lado. Porción sensitiva, gusto de los 2/3 anteriores de la lengua conservado, porción motora sin alteración.
- VIII. Vestíbulo coclear: Porción vestibular sin alteración. Porción coclear conservada, prueba de Rinne y Weber negativas.
- IX. Glosofaríngeo: gusto de 1/3 posterior de la lengua conservada, reflejo faríngeo, reflejo del seno carotídeo no explorados. Fenómeno de Vernet presente
- X. Vago: Sin lesión
- XI. Espinal: Sin alteración
- XII. Hipogloso: Lengua centrada y simétrica.

- **HISTORIA PSICOSOCIAL:** Paciente nacido de parto eutócico sin complicaciones, con buen desarrollo psicomotor. Nivel escolaridad pre-universitario. Vivienda de mampostería con buen estado constructivo, agua de acueducto la que ingiere hervida, sin presencia de animales domésticos. Mantiene adecuadas relaciones interpersonales con buen vínculo social y político en el barrio.

Exámenes Complementarios:

Desde su llegada en sala se indican exámenes de laboratorios encaminados a realizar estudio de la anemia que presentaba la paciente:

Hemograma completo: se constata anemia normocítica normocrómica con cifras de Hb en 58 g/l. Esta anemia, guardaba relación con proceso crónico de metástasis cerebral diagnosticado en el hospital provincial de Matanzas.

Se debe resaltar que dichas cifras de hemoglobina nunca lograron alcanzar valores dentro de rangos normales, a pesar del paciente haber recibido durante su ingreso transfusiones de glóbulos rojos en 3 oportunidades, (250 ml) en cada ocasión.

VSG: 120

Lámina periférica: Se constata hipocromía, anisocitosis, poiquilocitosis, presencia de algunos esferocitos y aglutinación de hematíes. Los leucocitos eran de apariencia normal.

Prueba de Coombs: en una primera instancia fue positiva pero la toma de la muestra se realizó luego de una transfusión sanguínea, por lo que se pensó que la hemolisis apreciada estaba en relación a una reacción hemolítica post-transfusional tardía. Dicha prueba fue repetida en otras ocasiones luego de terapia con esteroides, dando positiva para aglutinina fría.

Desde el punto de vista de los exámenes hemoquímico se realiza:

FAL: 437 U/l

TGO: 103 U/l

TGO: 220 U/l

GGT: 966U/l

VLDL: 2.97 mmol

LDH: 410U/l

Ácido úrico: 8.57 umol

Urea: 430 mmol

Como se puede apreciar hay un aumento de las enzimas hepáticas, por lo que se decide la realización de biopsia hepática, serología para virus hepáticos y test de Brucelosis, las cuales fueron negativas.

Se decide indicar **estudios de inmunidad** los cuales fueron negativos. Por consiguiente se evalúa dosificación de **marcadores tumorales:**

CEA: 1.38 U/ml

CA19-9: 16.46 U/ml

CA15-3: 36.01 U/ml

Se puede apreciar una elevación del marcador CA 15 – 3, cuyo valor de referencia es menor de 25, dicho marcador es indicador de cáncer de mama.

Como parte de los estudios de la anemia se le indica la realización de un **medulograma**, el cual informa: médula hipercelular a predominio de las series eritro/granulocíticas con 30% de células inmaduras.

Se realiza **electroforesis de proteínas** en suero describiendo un patrón monoclonal en región gamma. Aumentado en alfa 1. Gammapatía monoclonal IgM Lambda.

Dentro de los **estudios imagenológicos** para la identificación de procesos neoplásicos se indican:

US mama: no se definen imágenes nodulares ni quísticas por este estudio. Axila libre.

US abdominal: hígado con aumento de su ecogenicidad, de aspecto esteatósico, de tamaño normal. Bazo que mide 140.5 mm (esplenomegalia). Riñón izquierdo con imagen quística simple en cara anterior que mide 38.8x41.8 mm.

TAC de tórax: no se definen lesiones nodulares pulmonares; engrosamiento pleural hacia región posterior de lóbulo superior izquierdo, no adenopatías mediastinales.

TAC de abdomen: imagen quística hacia parte media del riñón izquierdo. Esplenomegalia de 16mm. Útero heterogéneo, de aspecto miomatoso.

Resonancia magnética de cráneo: se observó imagen hiperdensa extensa, de contorno irregular por detrás del ventrículo lateral izquierdo. Se informó otra imagen de similar característica y menor tamaño en región temporal izquierda y otra de menor tamaño por fuera del núcleo de la base. Existía otra igual por fuera del hemisferio cerebeloso izquierdo. Se pensó que estas lesiones podían estar en relación con vasculitis o esclerosis múltiple.

Al corroborar la clínica con los estudios anteriores se hace el diagnóstico de anemia hemolítica por crioaglutininas frías, lo cual fue corroborado por la prueba de Coombs. No se precisó en estos estudios lesión cerebral metastásica ni primario aparente.

Tratamiento:

En las formas crónicas de anemia hemolítica autoinmune por crioglobulinas como el caso de la paciente que nos ocupa, resulta útil el tratamiento con el AcMo anti-CD20 (rituximab) o con ciclofosfamida o clorambucilo, si bien la respuesta puede ser sólo parcial o transitoria.

Al llegar la paciente a nuestro servicio se decide comenzar la administración de Prednisona (20mg) 30mg 7am y 20mg a las 3pm, con el objetivo de disminuir la respuesta inmune. Esta dosis fue modificada hasta establecer esquemas de prednisona de 1 tableta y media en desayuno, almuerzo y comida, asociado a la Ciclofosfamida (50mg) 1 tableta cada 8 horas en espera de la llegada del Rituximab.

Además se comienza tratamiento con EPOCIM 10 000mg, 1 bbo vía subcutánea los días lunes, miércoles y viernes para estimular la eritropoyesis, asociado a este fármaco se administró Ácido fólico (5mg) 1 tableta cada 12 horas.

Como la paciente presentaba edema en ambos miembros inferiores se decide tratamiento con furosemida (20mg) 1 ampulla endovenosa cada 12 h, la cual fue suspendida ya que la paciente luego de la administración del fármaco hacía picos prolongados de hipotensión.

Como parte de la profilaxis antibiótica se instauró tratamiento durante 7 días Amikacina (500mg) 5.3ml endovenoso diluido en 100ml de SSF al 0.9% a durar 1 hora y Cefotaxima (1g) 1 bulbo endovenoso cada 8 horas diluido en 20 ml de SSF al 0.9%

Se inició tratamiento con Rituximab (100mg) a una dosis de $375\text{mg}/\text{m}^2$ 1 vez a la semana por 4 semanas, tratamiento del cual la paciente solo pudo completar la primera dosis, por que falleció días después producto a un embolismo pulmonar.

Discusión

La lámina de sangre periférica, las pruebas de coagulación y la prueba de antiglobulina directa son importantes para determinar la causa de las anemias hemolíticas.¹⁵ En esta paciente, la prueba de antiglobulina directa positiva a C3, la presencia de crioaglutininas IgM, las alteraciones morfológicas en la lámina de periferia y los resultados normales del coagulograma, fueron consistentes con el diagnóstico de AHAI por anticuerpos fríos, tipo SAF.

Muchos pacientes con SAF presentan acrocianosis cuando se exponen a bajas temperaturas, la que desaparece con el calentamiento. Este signo se produce por éstasis sanguínea debida a la autoaglutinación de los eritrocitos en los capilares de la piel. La acrocianosis asociada al SAF debe diferenciarse del fenómeno de Raynaud. En la primera, la coloración azul oscura de las regiones distales se revierte rápidamente con el calentamiento o puede progresar a blanquecina si se prolonga o intensifica la exposición al frío. En el fenómeno de Raynaud, los extremos distales se tornan blancos por vasoespasmo y cuando se resuelve la isquemia, toman inicialmente una coloración azulada y posteriormente roja. Por otra parte, el cambio de coloración por el frío en el SAF puede afectar todos los dedos a la vez, mientras que en el fenómeno de Raynaud se expresa en uno o dos dedos y los restantes permanecen normales.¹⁶

La palidez y la ictericia pueden estar presentes en estos pacientes y su intensidad depende del ritmo de hemólisis y la capacidad del hígado de excretar la bilirrubina. La frecuencia de hepatomegalia y la esplenomegalia en las diferentes investigaciones es variable.¹⁷ La paciente presentó esplenomegalia, sin hepatomegalia.

Aunque el SAF crónico idiopático suele ser un desorden moderado, existen varios reportes de enfermedad grave con hemólisis severa y fallo de la terapéutica convencional.¹⁸ Ocasionalmente, una intensificación de la hemólisis con un aumento del rango térmico del anticuerpo puede conducir a la muerte. Causa que pudo provocar el fallecimiento de la paciente que presentamos.

La morfología de las células de la sangre periférica, está menos afectada en el SAF que en los pacientes con AHAI por anticuerpos calientes. Existe un grado

menor de anisocitosis y poiquilocitosis y hay menos esferocitosis, mientras que los leucocitos y las plaquetas suelen tener un aspecto normal,¹⁹ lo que coincide con lo observado en el sujeto estudiado.

La mayoría de los casos de SAF solo presentan una anemia hemolítica moderada con niveles de hemoglobina entre 90 y 120 g/L y solo requieren evitar la exposición a las temperaturas frías y en caso de estar expuesto a estas, emplear vestimenta apropiada (abrigos, medias gruesas, bufandas, etc), para evitar los cuadros agudos de hemólisis. Los pacientes con anemias moderadas o severas requieren tratamiento medicamentoso.¹⁵ No siendo el caso este de nuestra paciente cuyas cifras de Hb siempre estuvieron por debajo de 7 g/l, llegando a valores de 55g/l.

El tratamiento efectivo es en ocasiones difícil, ya que pueden ocurrir exacerbaciones y remisiones espontáneas de la enfermedad y la respuesta al tratamiento, incluso en diferentes episodios de un mismo paciente, es variable. Por otra parte, no están bien establecidos los criterios para definir una respuesta completa y la estrategia de tratamiento suele basarse en la establecida para casos de PTA o AHAI aisladas.¹⁸

En el caso de estudio se empleó prednisona como tratamiento de primera línea en la dosis usualmente recomendada, pero la falta de respuesta y la exacerbación del cuadro clínico condujo al empleo de una transfusión de concentrado de eritrocitos, y terapia con drogas de segunda línea, como la ciclofosfamida, lo cual coincide con lo ocurrido en otros casos con hemólisis severa reportados en la literatura.¹⁸ Existen reportes de algunos casos severos que con el decursar de los años desarrollaron linfomas, de ahí la importancia del seguimiento clínico y de laboratorio de estos enfermos.

El tratamiento del SAF primario era, en general, poco exitoso, hasta el advenimiento de algunas nuevas opciones terapéuticas, como el anticuerpo monoclonal anti CD 20.²⁰

Varios estudios señalan al Rituximab como un tratamiento. La duración de la respuesta varía entre 11 semanas y 42 meses y se han reportado segundas y terceras remisiones con dosis repetidas.²¹ Sus principales efectos adversos incluyen: reacción a la infusión, reactivación del virus de la hepatitis B, infecciones y en raras ocasiones, encefalopatía multifocal progresiva.¹⁵

En los últimos 5 años se ha empleado también de forma exitosa el tratamiento

combinado de Rituximab y Fludarabina (derivado de las purinas). Con esta combinación se logra prolongar el período de remisión producido por el Rituximab solo.²²

Diagnóstico Diferencial:

Anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes: Es el tipo de AHAI más frecuente. Está producida por auto-Ac que reaccionan preferentemente a 37 °C y que se dirigen contra Ag de naturaleza proteica presentes en los hematíes de todas las personas. El auto-Ac es generalmente de clase IgG, y sólo en raras ocasiones es de clase IgM (AHAI por Ac IgM «calientes»). Predomina en las mujeres y puede aparecer a cualquier edad. En la mayoría de los casos la AHAI no se asocia con ninguna otra enfermedad (AHAI idiopática); en el resto, las enfermedades concomitantes más frecuentes son Lupus eritematoso sistémico (LES) y Leucemia linfocítica crónica (LLC). La presentación puede ser aguda o insidiosa y tanto el cuadro clínico como los parámetros de laboratorio son los típicos de la hemólisis extravascular. Puede haber esplenomegalia en 1/3 de los casos, sobre todo cuando la presentación es subaguda. El hallazgo de adenopatías, hepatomegalia o exantema cutáneo debe alertar sobre la presencia de enfermedades concomitantes.

Hemoglobinuria paroxística a frigore: Está producida por auto-Ac de clase IgG que se unen a los hematíes a baja temperatura y producen hemólisis intravascular cuando la sangre se calienta de nuevo (hemolisinas bifásicas). Existen dos variedades de AHAI por hemolisinas bifásicas: la forma clásica, asociada a la sífilis secundaria y terciaria, de curso crónico y que prácticamente ha desaparecido, y la forma aguda, autolimitada, que se observa en niños en coincidencia con infecciones víricas y que constituye el tipo de AHAI más frecuente en la infancia. La forma clásica se manifiesta por brotes de hemólisis intravascular tras la exposición al frío. Típicamente, el paciente presenta fiebre, escalofríos y dolor lumbar pocos minutos después de exponerse al frío, seguido de la emisión de orinas oscuras (hemoglobinuria). Los síntomas remiten espontáneamente cuando cesa la exposición al frío.

Anemia hemolítica autoinmune asociada a medicamentos: El ejemplo más típico de inducción de auto-Ac eritrocitarios es el antihipertensivo α -metildopa, actualmente en desuso, que a veces también producía LES. El mecanismo de

los haptenos es típico de los antibióticos que se emplean en dosis altas por vía intravenosa. La mayoría de los medicamentos asociados con AHA1 actúan por el mecanismo de los inmunocomplejos. La sospecha diagnóstica se fundamenta en la historia clínica, que revelará la relación temporal entre la introducción del medicamento y la aparición de la hemólisis, y en los exámenes inmunohematológicos.

Reacción postransfusional hemolítica: La hemólisis de la sangre transfundida ocurre cuando el receptor tiene alo-Ac contra Ag presentes en los hematíes transfundidos. Puede ser inmediata o retardada. Conviene subrayar la forma retardada, ya que con frecuencia pasa desapercibida o induce a un error diagnóstico. La reacción hemolítica retardada ocurre en pacientes inmunizados por embarazos o transfusiones previas en los que el alo-Ac ha disminuido con el paso del tiempo hasta hacerse indetectable en las pruebas de compatibilidad transfusional. Una nueva transfusión de hematíes que tengan el Ag correspondiente actúa como recuerdo inmunológico en el paciente y provoca el aumento de la concentración del alo-Ac, que empieza a hemolizar los hematíes que se transfundieron unos días antes. Se manifiesta unos 5-10 días después de la transfusión por una caída del hematocrito acompañada de síntomas y signos de hemólisis.

Hemólisis causada por agentes infecciosos: Están causadas por la parasitación del hematíe por el agente infeccioso o por toxinas bacterianas que destruyen el hematíe. Dentro de los agentes causales más frecuentes se encuentran: Clostridium Perfringens y Paludismo entre otros.

Hemolisis por fragmentación de los hematíes: Se produce cuando el hematíe se ve sometido a fuerzas de cizallamiento elevadas en territorios donde el flujo sanguíneo laminar normal se haya vuelto turbulento, lo que puede ocurrir como consecuencia de alteraciones estructurales en el corazón o en los grandes vasos o bien por enfermedades que afecten a la microcirculación (tabla 1) En este último caso se suele emplear el término de anemia hemolítica microangiopática. El dato característico de la hemólisis por fragmentación es la presencia de esquistocitos en la sangre. Los esquistocitos son fragmentos de hematíes que han conseguido sellar la membrana antes de verter su contenido y que aún no han sido eliminados por el bazo. En el

examen microscópico de la extensión de sangre se presentan con forma de media luna, de triángulo, de casco de soldado o de «cara de gato». Su observación es común a todas las causas de fragmentación de los hematíes y resulta esencial para establecer el diagnóstico de este tipo de hemólisis. Según cuál sea la causa de la fragmentación de los hematíes puede haber otras anomalías como insuficiencia renal, trombocitopenia o alteraciones de las pruebas de coagulación (CID).

Tabla 1: Tomado del Libro Farreras Rozman, Medicina Interna, XVIII Edición. © 2016 Elsevier España, S.L.U. Avda. Josep Tarradellas, 20-30, 1.º08029 Barcelona, España

Causas de anemia hemolítica por fragmentación de los hematíes
<p>ANOMALÍAS DEL CORAZÓN O DE LOS GRANDES VASOS</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Válvulas cardíacas protésicas disfuncionantes ❖ Estenosis aórtica grave ❖ Coartación de aorta ❖ Prótesis endovasculares arteriales ❖ Trombos intracardíacos ❖ Trombosis de la cava ❖ Hemangiomas gigantes (síndrome de Kasabach-Merriit)
<p>TRASTORNOS DE LA MICROCIRCULACIÓN (MICROANGIOPATÍA)</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Púrpura trombocitopénica trombótica ❖ Síndrome urémico hemolítico ❖ Hipertensión maligna ❖ Carcinomatosis diseminada ❖ Síndrome antifosfolipídico ❖ Esclerodermia ❖ Enfermedades hipertensivas del embarazo ❖ Eclampsia/preeclampsia ❖ Síndrome HELLP ❖ Hemoglobinuria de los corredores de fondo

Bibliografía

1. Gehrs BC, Friedberg RC. Autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol.* 2002;69:258–71.
2. Petz LD. Cold antibody autoimmune hemolytic anemias. *Blood Rev.* 2008 1–15.
3. Muñiz E, Canals C, Nogués N. Anemia hemolítica autoinmune y transfusión En: Cortés A, León G, Muñoz M, Jaramillo S, Eds. *Aplicaciones y práctica de la Medicina Transfusional.* 1a ed. Santiago de Cali: GCIAMT;2012. p.135-752.
4. Murphy MF, Stanworth SJ. Haematological disease. En: Michael F, Murphy MF, Pamphilon DH, ed. *Transfusion Medicine.* 2nd ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2005. p.119-31.
5. Berentsen S, Tjønnfjord GE. Diagnosis and treatment of cold agglutinin mediated autoimmune hemolytic anemia. *Blood Rev.* 2012;26:107–15.
6. Wright DE, Rosovsky RP, Platt MY. Case 36-2013: A 38-Year-Old Woman with Anemia and Thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2013;369 (21):2032-43.
7. Evans RS, Duane RT. Acquired hemolytic anemia; the relation of erythrocyte antibody production to activity of the disease; the significance of thrombocytopenia and leukopenia. *Blood.* 1949;4:1196-213.
8. Evans RS, Takahashi K, Duane RT, Payne R, Liu C. Primary thrombocytopenic purpura and acquired hemolytic anemia: evidence for a common etiology. *AMA Arch Intern Med.* 1951;87:48-65.
9. Seidel MG. Autoimmune and other cytopenias in primary immunodeficiencies: pathomechanisms, novel differential diagnoses, and treatment. *Blood.* 2014 Oct;124(15):2337-44.
10. Dacie JV. Auto-immune haemolytic anaemia (AIHA): cold antibody syndromes. I: idiopathic types: clinical presentation and haematological and serological findings. En: *The Haemolytic Anaemias.* 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 1992. p. 210–39.
11. Perez O, Reyes OI, Forero ED. Anemia hemolítica por aglutininas frías y púrpura trombocitopénica inmune: presentación no usual del síndrome

- de Evans?. Resúmenes XXII Congreso Colombiano de Medicina Interna. Acta Médica Colombiana. 2012 oct-dic;37(4):113-39.
12. Lopez J. Presentation of case. N Engl J Med 2013;369:2032-43.
 13. Jaime-Pérez JC, Guerra-Leal LN, López-Razo ON, Méndez-Ramírez N, Gómez-Almaguer D. Experiencia con el síndrome de Evans en un centro de referencia académica. Rev Bras Hematol Hemoter 2015;37:230-235.
 14. Michel M, Chanut V, Dechartres A, Morin A, et al. The spectrum of Evans syndrome in adults: new insight into the disease based on the analysis of 68 cases. Blood 2009;114:3167-3172.
 15. Wright DE, Rosovsky RP, Platt RW. Case 36-2013: A 38-Year-Old Woman with Anemia and Thrombocytopenia. N Engl J Med. 2013;369(21):2032-43.
 16. Petz LD. Cold antibody autoimmune hemolytic anemias. Blood Rev. 2008;22:1–15.
 17. Berentsen S. How I manage cold agglutinin disease. Br J Haematol. 2011;153(3):309–17.
 18. Rousey SR, Smith RE. A fatal case of low titer anti-PR cold agglutinin disease. Am J Hematol. 1990;35:286–7.
 19. Perez O, Reyes OI, Forero ED. Anemia hemolítica por aglutininas frías y púrpura trombocitopénica inmune: presentación no usual del síndrome de Evans?. Resúmenes XXII Congreso Colombiano de Medicina Interna. Acta Médica Colombiana. 2012 oct-dic;37(4):113-39.
 20. Yoshimura T, Nakane T, Kamesaki T, Inaba A, Nishimoto M, Mukai S, et al. Diffuse large B-cell lymphoma with hemolytic crisis developed twenty years after the onset of Evans syndrome. Rinsho Ketsueki. 2014 May;55(5):546-51.
 21. Lopez J. Presentation of case. N Engl J Med 2013;369:2032-43.
 22. Stasi R. Rituximab in autoimmune hematologic diseases: not just a matter of B cells. Semin Hematol . 2010 Apr;47(2):170-9.