

Transfusión en anemia hemolítica autoinmune: una cuestión vital. A propósito de un caso

PM. Barberá Pérez¹, P.J. Paúl Vidaller², M.P. Collado Hernández¹, M.T. Sobreva Elfau¹, V. Sancho Ariño¹
¹Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. ²Servicio de Hematología. Hospital de Barbastro (Huesca)

Resumen

Introducción: La anemia hemolítica autoinmune (AHAI) es rara en la infancia, con una incidencia anual estimada de 1 cada 80.000 personas en la población general. La anemia suele ser moderada y bien tolerada por el paciente. Las transfusiones de concentrados de hematíes no están indicadas habitualmente, salvo en situaciones de riesgo vital.

Caso clínico: Se presenta el caso de una paciente con AHAI por anticuerpos IgG calientes. Tras el diagnóstico se inició tratamiento con corticoideo, y la paciente requirió una transfusión de concentrados de hematíes en 2 ocasiones y 3 dosis de inmunoglobulinas como tratamiento adyuvante.

Conclusiones: Por regla general debe evitarse la transfusión de concentrados de hematíes en la AHAI, salvo en situaciones que comprometan la vida del paciente, puesto que podrían intensificar la hemólisis. Sin embargo, en algunos de estos pacientes la enfermedad puede presentarse como una emergencia que aconseje la transfusión inmediata pese a los riesgos que ello implica, ante la presencia de signos de hipoxia cerebral, cardíaca o renal. Se debe individualizar el caso de cada paciente, y valorar más que nunca el riesgo-beneficio.

Palabras clave

Anemia hemolítica autoinmune, hemólisis, corticoides, transfusión, infancia

Abstract

Title: Transfusion in autoimmune hemolytic anemia: a vital issue. A case report

Introduction: Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) is rare in childhood, with an estimated annual incidence of 1 per 80,000 people in the general population. Anemia is usually moderate, well tolerated by the patient. Red blood cell transfusions are usually not indicated, except in situations of vital risk.

Clinical case: We present the case of a patient with warm-reactive AIHA. After the diagnosis, she initiated treatment with glucocorticoids. She needed 2 red cell units, and 3 doses of immunoglobulins as adjuvant treatment.

Conclusions: Usually, transfusion of red cells units in AIHA should be avoided, except in situations of vital risk. Transfusion may intensify haemolysis. However, in some of these patients the disease could be presented as an emergency, that advises the immediate transfusion despite the risks involved, in the presence of signs of cerebral, cardiac or renal hypoxia. Each case must be individualized, and it must be considered in the benefit-risk equation.

Keywords

Autoimmune haemolytic anemia, hemolysis, corticosteroids, transfusion, childhood

Introducción

La anemia es el hallazgo de laboratorio más frecuente en la edad pediátrica. Es importante conocer y ser capaz de identificar las anemias hemolíticas autoinmunes (AHAI), ya que se asocian con una importante morbimortalidad. La AHAI es rara en la infancia, con

una incidencia anual estimada de 1 cada 80.000 personas en la población general. Los glucocorticoides son la primera línea de tratamiento. La anemia suele ser moderada y bien tolerada por el paciente. Las transfusiones de concentrados de hematíes no están indicadas habitualmente, salvo en situaciones de riesgo vital.

Se presenta un caso de AHAI diagnosticada y tratada en nuestro centro, que precisó transfusión en 2 ocasiones.

Caso clínico

Niña de 8 años de edad que acudió al servicio urgencias por presentar astenia e ictericia de 48 horas de evolución. La paciente estaba afebril, sin otra sintomatología acompañante. No presentaba antecedentes personales de interés. Es hija de un matrimonio sano de etnia gitana, con consanguinidad de segundo grado, y con primos hermanos afectados de psoriasis y artritis reumatoide. En la exploración destacaba una palidez mucocutánea con tinte ictérico y un soplo sistólico II/VI. La analítica revelaba los siguientes parámetros: hematíes 1,15 mil/mm³, hemoglobina 4,5 g/dL, hematocrito 14,3%, volumen corpuscular medio (VCM) 124,3 fl y reticulocitos 562,02 mil/mm³; la serie blanca y las cifras de plaquetas eran normales; bilirrubina total 3,9 mg/dL, a expensas de bilirrubina indirecta; el resto de la bioquímica resultó normal. Se realizó un test de Coombs directo, que fue positivo. El estudio inmunohematológico reveló la presencia de anticuerpos IgG, por lo que la paciente ingresó con diagnóstico de AHAI por anticuerpos IgG calientes y se inició tratamiento con metilprednisolona en dosis de 2 mg/kg/día, se recomendó reposo absoluto y se procedió a una monitorización continua. Se realizaron controles seriados de hemograma, manteniendo cifras en rango de anemia severa, sin repercusión hemodinámica. El cuarto día de ingreso, la paciente comenzó con sensación de debilidad, mareo e inestabilidad, constatándose cifras de hematíes de 1,02 mil/mm³, hemoglobina de 4,4 g/dL y hematocrito del 14,7%. Por este motivo, se indicó una transfusión de hematíes a 15 mL/kg, premedicando con un corticoide i.v. y metilprednisolona 1,5 mg/kg, que fue bien tolerada. Tres días después presentó una sintomatología similar, el séptimo día de tratamiento con corticoides. En el hemograma presentaba cifras de hematíes de 0,91 mil/mm³, hemoglobina de 3,7 g/dL, hematocrito del 13,9%, VCM de 153,2 fl y reticulocitos de 582,5 mil/mm³. Se realizó una nueva transfusión en dosis de 15 mL/kg de hematíes, y se inició tratamiento adyuvante con gammaglobulina i.v. 1 g/kg/día, que se mantuvo durante 3 días. En todo momento la paciente mantenía una adecuada diuresis, tolerancia oral y las constantes se hallaban dentro de la normalidad. Del mismo modo, se controlaron diariamente tanto la bioquímica urinaria como la glucemia. A partir del décimo día de tratamiento se apreció una progresiva mejoría clínica y analítica, por lo que se suspendió la administración de gammaglobulina, continuando con dosis de metilprednisolona 2 mg/kg/día, que posteriormente se pudo pasar a prednisona v.o. sin incidencias (2 mg/kg/día). Previamente al alta, fue valorada por el servicio de oftalmología, donde se constató la ausencia de efectos adversos de la medicación. Se realizó un estudio serológico de virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, virus de Epstein-Bar (VEB), citomegalovirus, *Toxoplasma*, *Mycoplasma* y Parvovirus B19, todos ellos negativos. Asimismo, se solicitó un coprocultivo, un estudio de virus en heces, un urocultivo y un hemocultivo, que fueron negativos. Se determinaron los niveles de inmunoglobulinas, poblaciones linfocitarias y complemento, todos ellos dentro de la normalidad, así como de autoanticuerpos, que fueron negativos.

La paciente permaneció en el hospital un total de 15 días, evolucionando favorablemente. En el control previo al alta se obtuvieron los siguientes parámetros: hematíes 2,81 mil/mm³, hemoglobina 11,1 g/dL, hematocrito 33,2%, VCM 118,1 fl y reticulocitos 212,16 mil/mm³.

Al alta se mantuvo el tratamiento con corticoides en pauta descendente, con un descenso de dosis del 10% semanal, hasta su retirada. En la actualidad, la paciente continúa su seguimiento en la consulta de hematología infantil, y no ha presentado nuevas recaídas.

Discusión

La AHAI está producida por una serie de alteraciones secundarias a la presencia de autoanticuerpos que se unen a los hematíes del propio paciente, produciendo una destrucción prematura de los mismos. Cuando la tasa de hemólisis supera la capacidad de regeneración de la médula ósea, aparece la anemia.

La AHAI se puede dividir en 2 grupos: la producida por anticuerpos calientes y la producida por anticuerpos fríos, en función de la reactividad de los autoanticuerpos. También se puede dividir en primaria o secundaria, según si hay o no una causa subyacente, principalmente infecciones o enfermedades autoinmunes. La AHAI por anticuerpos calientes es la AHAI primaria más frecuente en la infancia (un 60-90% de los casos), e involucra a autoanticuerpos calientes, de tipo IgG, que se unen a los hematíes a 37 °C, fijan complemento en algunos casos, y dan lugar a una hemólisis extravascular principalmente en el bazo. La AHAI por anticuerpos fríos es rara en la infancia, ya que constituye aproximadamente un 10% de los casos, frecuentemente tras una infección por *Mycoplasma* o VEB. Los autoanticuerpos son de tipo IgM y se unen al hematíe a temperaturas más frías, y fijan el complemento, lo que da lugar a una hemólisis intravascular^{1,2}.

La AHAI puede presentarse a cualquier edad a lo largo de la infancia. Según estudios previos, el 37% de las AHAI son primarias, el 53% secundarias a una patología autoinmune, y el 10% restante postinfecciosas^{1,3}. Esta paciente tenía antecedentes familiares de enfermedad autoinmune; sin embargo, no se halló ninguna causa subyacente.

Además de los signos y síntomas comunes al resto de anemias, como astenia, mareo, disnea o palidez, la AHAI se caracteriza por la aparición de ictericia, hemoglobinuria y esplenomegalia. La presentación, en función del grado de hemólisis, puede ser desde asintomática a severa con importante morbimortalidad⁴.

El diagnóstico viene determinado por los hallazgos de laboratorio, que demuestran hemólisis (anemia con reticulocitosis, elevación de lactato deshidrogenasa y bilirrubina indirecta), y el test de Coombs directo positivo. La naturaleza del autoanticuerpo puede determinarse mediante la antiglobulina específica correspondiente (IgG, IgG+C3b o C3b)⁵.

Respecto al tratamiento de la AHAI en niños, los estudios disponibles son generalmente pequeños y retrospectivos. No existen estudios controlados y aleatorizados. Se debe valorar el ingreso al inicio del cuadro en todos los casos, para agilizar el diagnóstico, monitorizar al paciente e iniciar el tratamiento lo más rápido posible.

La AHAI por anticuerpos fríos cursa de forma leve, en el contexto de un proceso infeccioso. En la mayoría de los casos no precisa tratamiento, salvo mantener al paciente caliente, evitar líquidos fríos y tratar la causa subyacente.

La AHAI por anticuerpos calientes tiene un curso más crónico y con recaídas, y no se suele resolver sin tratamiento. Los glucocorticoides son la primera línea de tratamiento. La dosis y la vía de administración dependen de la severidad de la anemia (i.v. en los casos graves). Dentro de las terapias de segunda línea, reservadas para niños refractarios al tratamiento con corticoides o dependientes del mismo, se encuentra el rituximab, la gammaglobulina y la esplenectomía⁶⁻⁸.

La remisión completa de la enfermedad se logra en un 90% de los pacientes, aunque un 29% de los mismos requieren tratamiento crónico para mantener tal remisión. La mortalidad por AHAI en la edad pediátrica es de un 3-4% aproximadamente^{1,9}.

Las transfusiones de concentrados de hematíes no están indicadas habitualmente en la AHAI. Se consideran peligrosas en estos pacientes debido a la potencial intensificación de la hemólisis. Sin embargo, en algunos de estos pacientes la enfermedad puede presentarse como una emergencia que aconseje la transfusión inmediata pese a los riesgos que ello implica¹⁰.

La administración de hematíes compatibles a pacientes con AHAI es uno de los problemas más difíciles en medicina transfusional. Con frecuencia, la compatibilidad sanguínea no puede asegurarse, debido al efecto de los autoanticuerpos panaglutinina sobre los test serológicos habituales^{11,12}.

Por tanto, en la AHAI se debe valorar más que nunca el riesgo-beneficio. Hay que considerar si la clínica del paciente es tan grave como para poder justificar el riesgo de una posible reacción hemolítica. Así pues, por regla general debe evitarse la transfusión de concentrados de hematíes, salvo en situaciones que comprometan la vida del paciente. En el caso de que la transfusión sea imprescindible, esta deberá realizarse muy lentamente, premedicando con prednisona o metilprednisolona a 1-2 mg/kg y con una monitorización estrecha del paciente para detectar cualquier signo de hemólisis que pudiera producirse^{10,13}.

Los pacientes deben permanecer en reposo en cama y con una estricta vigilancia de su anemia; de esta forma pueden tolerar valores de hemoglobina de 5-6 g/dL durante varios días mientras se produce la respuesta al tratamiento de primera línea con corticoides. Una minoría de pacientes puede requerir transfusiones¹⁴.

Sólo habrá que transfundir a los pacientes que presenten signos de hipoxia cerebral, cardíaca o renal, con riesgo vital. Esto ocurre cuando la hemoglobina desciende por debajo de un nivel tolerado por la fisiología del paciente¹⁰.

Cuando la función cerebral o cardíaca esté comprometida, la transfusión debe llevarse a cabo sin demora, incluso aunque no se hayan podido completar las pruebas de compatibilidad pretransfusional. La transfusión urgente puede ser necesaria en estos pacientes. Ningún paciente con AHAI debería fallecer por dificultades para encontrar sangre¹⁵.

En el presente caso, como hemos comentado previamente, al cuarto día de ingreso la paciente presentó un empeoramiento clínico, constatándose una hemoglobina de 4,4 g/dL y un hematocrito del 14,7%, por lo que se decidió transfundir un concentrado de hematíes. Tras una mejoría parcial en un primer momento, comenzó con una anemizaci3n progresiva (hemoglobina de 3,7 g/dL, hematocrito del 13,9%), lo que justificó una segunda transfusi3n de hematíes. No se observaron efectos adversos.

Bibliografía

1. Aladjidi N, Leverger G, Leblanc T, Picat MQ, Michel G, Bertrand Y, et al. New insights into childhood autoimmune hemolytic anemia: a French national observational study of 265 children. *Haematologica*. 2011; 96: 655.

2. Vaglio S, Arista MC, Perrone MP, Tomei G, Testi AM, Coluzzi S, et al. Autoimmune hemolytic anemia in childhood: serologic features in 100 cases. *Transfusion* 2007; 47: 50.
3. Chou ST, Schreiber AD. Autoimmune hemolytic anemia. En: Orkin SH, Fisher DE, Look T, Lux SE, Ginsburg D, Nathan DG, eds. *Nathan and Oski's hematology and oncology of infancy and childhood*, 8.^a ed. Filadelfia: WB Saunders, 2015; 411.
4. Teachey DT, Lambert MP. Diagnostic and management of autoimmune cytopenias in childhood. *Pediatr Clin North Am.* 2013; 60: 1.489.
5. Naithani R, Agrawal N, Mahapatra M, Kumar R, Pati HP, Choudhry VP. Autoimmune hemolytic anemia in children. *Pediatr Hematol Oncol.* 2007; 24(4): 309-315.
6. Michel M. Classification and therapeutic approaches in autoimmune hemolytic anemia: an update. *Expert Rev Hematol.* 2011; 4: 607.
7. Gupta V, Shukla J, Bhatia BD. Autoimmune hemolytic anemia. *Indian J Pediatr.* 2008; 75: 451.
8. Kim JJ, Thrasher AJ, Jones AM, Davies EG, Cale CM. Rituximab for the treatment of autoimmune cytopenias in children with immune deficiency. *Br J Haematol* 2007; 138: 94.
9. Sankaran J, Rodríguez V, Jacob EK, Kreuter JD, Go RS. Autoimmune hemolytic anemia in children: Mayo Clinic experience. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2016; 38: e120.
10. Petz LD. A physician's guide to transfusión in autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol.* 2004; 124: 712.
11. Young PP, Uzieblo A, Trulock E, Lublin DM, Goodnough LT. Autoantibody formation after alloimmunization: are blood transfusions a risk factor for autoimmune hemolytic anemia? *Transfusion.* 2004; 44: 67.
12. Ahrens N, Pruss A, Kähne A, Kiesewetter H, Salama A. Coexistence of autoantibodies and alloantibodies to red blood cells due to blood transfusión. *Transfusion.* 2007; 47: 813.
13. Garratty G, Petz LD. Approaches to selecting blood for transfusión to patients with autoimmune hemolytic anemia. *Transfusion.* 2002; 42: 1.390.
14. Salama A, Berghöfer H, Mueller-Eckhardt C. Red blood cell transfusión in warm-type autoimmune haemolytic anaemia. *Lancet.* 1992; 340: 1.515.
15. Ness PM. How do I encourage clinicians to transfuse mismatched blood to patients with autoimmune hemolytic anemia in urgent situations? *Transfusion.* 2006; 46: 1.859.