

# Anemia hemolítica autoinmune por crioaglutininas secundaria a una infección por *Mycoplasma pneumoniae* en un paciente con drepanocitosis

G. Rodríguez González<sup>1</sup>, A. Ruiz Llobet<sup>2</sup>, E. Garcia Rey<sup>2</sup>, E. Pérez Martínez<sup>3</sup>, N. Sanz Marcos<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría. <sup>2</sup>Servicio de Hematología. <sup>3</sup>Servicio de Urgencias. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat (Barcelona)

## Resumen

La anemia hemolítica autoinmune (AHA) por crioaglutininas es una entidad poco frecuente en pediatría. Consiste en la unión de inmunoglobulinas tipo M a eritrocitos a bajas temperaturas, con fijación de complemento, lo que conlleva una anemia hemolítica intravascular (mediada por complemento) y/o extravascular (principalmente en macrófagos hepáticos). La mayoría de los casos se presentan tras una infección por *Mycoplasma pneumoniae* o por el virus de Epstein-Barr. Debe sospecharse en los pacientes con anemia aguda y elevación de parámetros de hemólisis en un contexto infeccioso, y realizar el diagnóstico diferencial con otras causas de anemia hemolítica y parainfecciosa. En el presente caso se pone de manifiesto la dificultad de realizar el diagnóstico de AHA en un paciente afectado de drepanocitosis desconocida previamente, lo cual condiciona una forma de presentación clínicoanalítica atípica de AHA secundaria.

## Palabras clave

Anemia, hemólisis, crioaglutininas, *Mycoplasma*

## Abstract

**Title:** Autoimmune hemolytic anemia by cryoglobulins secondary to *Mycoplasma pneumoniae* infection in a patient with sickle cell disease

Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) by cryoglobulins is a rare entity in Pediatrics. It consists of the binding of IgM immunoglobulins to erythrocytes at low temperatures, with complement fixation, which leads to an intravascular (complement-mediated) and/or extravascular hemolytic anemia (mainly in hepatic macrophages). Most cases occur after infection with *Mycoplasma pneumoniae* or infection with the Epstein-Barr virus. We should suspect it in patients with acute anemia and elevated hemolysis parameters in an infectious context, making a differential diagnosis with other causes of hemolytic and parainfectious anemia. In this case we expose the difficulty in the diagnosis of AHA in a patient with previously unknown sickle cell disease, which conditions a form of atypical clinical-analytical presentation of secondary AIHA.

## Keywords

Anemia, hemolysis, cryoglobulins, *Mycoplasma*

## Introducción

La anemia hemolítica autoinmune (AHA) se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos unidos a los eritrocitos, que condiciona una hemólisis precoz con la anemia correspondiente cuando se excede la capacidad de eritropoyesis medular. Según la reactividad térmica de los autoanticuerpos, se clasifican varios tipos de AHA:

1. AHA por anticuerpos calientes. Es la más frecuente en pediatría. Inmunoglobulinas (Ig) tipo G que se unen a eritrocitos a 37 °C y pueden fijar complemento.

2. Enfermedad por crioaglutininas. Es poco frecuente. La mayoría de casos son secundarios a una infección por *Mycoplasma pneumoniae* o por virus de Epstein-Barr. IgM que se unen a eritrocitos a bajas temperaturas, con fijación de complemento.
3. Hemoglobinuria paroxística a **frigore**. Prácticamente exclusiva de pacientes pediátricos, la mayoría tras una infección vírica. IgG que se unen a eritrocitos a bajas temperaturas, con fijación de complemento.

Otra clasificación distingue entre AHAI primaria (sin evidencia de enfermedad precipitante) y AHAI secundaria.

La presentación clínica es inespecífica y puede superponerse con la de otros tipos de anemia hemolítica<sup>1</sup>. Se observan síntomas de anemia (astenia, disnea, palidez, etc.) y/o hemolisis (ictericia, coluria). En las AHAI causadas por crioaglutininas pueden aparecer síntomas relacionados con la aglutinación de los eritrocitos tras la exposición a bajas temperaturas (acrocianosis). Frecuentemente aparece taquicardia y soplo sistólico (síntomas que reflejan una situación de hiperdinámica para adaptarse a la anemia). En ocasiones, los pacientes presentan hepatomegalia y/o esplenomegalia. La presencia de organomegalias masivas o adenopatías en un contexto de anemia obliga a descartar procesos linfoproliferativos o infecciones (virus de la inmunodeficiencia humana, malaria o tuberculosis).

Los hallazgos de laboratorio que orientan sobre la posible presencia de AHAI son la anemia (generalmente no asociada a otras citopenias), la reticulocitosis, la elevación de los parámetros de hemolisis (bilirrubina indirecta, lactato deshidrogenasa [LDH], aspartato aminotransferasa) y la disminución de la haptoglobina. El test de Coombs directo confirma el diagnóstico<sup>2</sup>. Los pacientes con AHAI por anticuerpos calientes mostrarán resultados positivos para anti-IgG, anti-C3 o ambos. En pacientes con AHAI por crioaglutininas, el test de Coombs directo será positivo para anti-C3 y negativo para anti-IgG<sup>3</sup>. En tal caso, se pueden determinar los niveles de crioaglutininas.

En el presente caso clínico, la AHAI se relaciona con la infección por *M. pneumoniae*, una de las etiologías más frecuentes de AHAI por crioaglutininas. La mayoría de infecciones por este germen son asintomáticas, aunque algunas desarrollan clínica respiratoria y/o extrapulmonar. En este ámbito, una de las posibles manifestaciones es la AHAI por crioaglutininas, que afecta a un 60% de los pacientes infectados, y habitualmente produce una hemolisis clínicamente no significativa. El diagnóstico de elección es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en secreciones nasofaríngeas (con una alta especificidad)<sup>4</sup>.

## Caso clínico

Niña de 5 años de edad, sin antecedentes medicoquirúrgicos de interés, que acude al servicio de urgencias por un dolor abdominal de localización central y tipo cólico. Asocia fiebre de 3 días de evolución y un cuadro catarral. Procedente de Ghana, reside en España desde el primer año de vida, y no ha viajado a su país de origen recientemente.

En la exploración destaca la presencia de febrícula, hipoxemia y taquicardia, así como dificultad respiratoria con hipofonesis en la base pulmonar izquierda y esplenomegalia de 1 cm, sin otros signos relevantes.

En el servicio de urgencias se inició oxigenoterapia y se realizó una radiografía torácica, que mostraba una condensación en el lóbulo inferior izquierdo con un mínimo derrame pleural asociado. Se llevó a cabo una analítica, en la que destacaban los siguientes resultados: Hb 4,5 g/dL, volumen corpuscular medio 84 fL, reticulocitosis 10,6%, leucocitosis  $58,8 \times 10^3$  (neutrófilos 82% y bandas 2%), plaquetas  $659.000/\text{mm}^3$ , PCR 337 mg/L, LDH 893 UI/L, haptoglobina 2.411 mg/L, bilirrubina total 0,9 mg/dL, transferrina 1.120 mg/L, ferritina 980 µg/L y lactato 3,3 mmol/L. Las cifras de transaminasas y la función renal eran normales. Ante los signos de anemia hemolítica, se realizó una extensión sanguínea, con hallazgo de drepanocitos, y un test de Coombs indirecto y directo. Ante su positividad, se amplió el estudio con la detección de crioaglutininas, cuyo resultado fue positivo. Se orientó el caso como anemia hemolítica parainfecciosa en una paciente con drepanocitosis. Dada la marcada anemia, se realizó una transfusión de concentrado de hematíes. Se administró una dosis de ceftriaxona i.v. 100 mg/kg y azitromicina v.o. 10 mg/kg. Ante la sospecha de síndrome torácico agudo con aumento del dolor abdominal<sup>5</sup>, se administró cloruro mórfico y sueroterapia, y la paciente ingresó en la unidad de cuidados intensivos para recibir monitorización y tratamiento de soporte. Ante el hallazgo de drepanocitos en el estudio de extensión sanguínea, se solicitó un estudio de las hemoglobinas (Hb) por cromatografía líquida de alta eficacia, con los siguientes resultados: 66% de HbS, HbA2 2,5%, HbF 20,7%. Estos hallazgos apoyaron el diagnóstico de drepanocitosis. La PCR de *M. pneumoniae* en secreciones nasofaríngeas y sangre, así como la serología para el germen (IgM), resultaron positivas. El resto de PCR para virus respiratorios, las serologías y el hemocultivo fueron negativos. Se orientó el caso como AHAI por crioaglutininas, en un contexto de neumonía por *M. pneumoniae*, en una paciente con anemia de células falciformes. La evolución clinicoanalítica de la paciente ha sido favorable, completando 7 días de ceftriaxona i.v. y 5 de azitromicina.

## Discusión

La paciente del caso expuesto presentaba una AHAI por crioaglutininas secundaria a una infección por *M. pneumoniae*. La peculiaridad del caso se basa en que la paciente padecía una anemia drepanocítica desconocida previamente. La existencia de una actividad hemolítica habitual condiciona una presentación clinicoanalítica atípica, por la existencia de mecanismos compensadores.

Ante un paciente de origen africano con anemia, uno de los diagnósticos que deben plantearse inicialmente es la drepanocitosis, dada su elevada prevalencia en esta población<sup>1</sup>. Ante un empeoramiento de los parámetros de anemia habituales debemos tener presente la posibilidad de una crisis hemolítica, cuya causa más frecuente son las infecciones intercurrentes.

Así pues, en esta paciente destacaba una anemia muy severa (Hb 4,5 g/dL) con elevación de parámetros hemolíticos, causada tanto por los drepanocitos como por las crioaglutininas. Destacaba un valor muy bajo de Hb con aceptable tolerancia clínica. En los pacientes sin actividad hemolítica o anemia habitual, la presencia de cifras tan bajas de Hb de forma aguda desencadenaría una situación de insuficiencia cardíaca grave, pero no sucedió así en la paciente del caso expuesto. Ello se debe a los mecanismos de adaptación a la situación de anemia habitual de la paciente. Respecto a los hallazgos analíticos, este caso presenta ciertas particularidades. Por una parte, se observa una reticulocitosis y una elevación de LDH (habituales en procesos hemolíticos). La haptoglobina suele estar disminuida en procesos hemolíticos agudos, pero en esta paciente estaba elevada, lo que se justifica por ser un reactante de fase aguda, al igual que la ferritina. En este caso, ambos se encontraban elevados en un contexto infeccioso.

Por la procedencia étnica de la paciente y el contexto parainfeccioso, se sospechó inicialmente una crisis hemolítica sobre la base de una drepanocitosis. Por una parte, la drepanocitosis condiciona una anemia hemolítica no autoinmune, por lo que la asociación de anticuerpos unidos a los eritrocitos sugiere la presencia de otra causa de hemólisis. Por otra parte, la presencia de AHAI en pediatría es infrecuente, por lo que unos datos de laboratorio que indiquen tal entidad suponen un reto para el diagnóstico diferencial. Ante el alto índice de sospecha de drepanocitosis –susceptibilidad a gérmenes capsulados–, se cubrió inicialmente con ceftriaxona<sup>6</sup> y, dada la afectación respiratoria de la paciente, se inició azitromicina, completando 5 días de tratamiento ante la PCR y la serología positivas a *M. pneumoniae*. Asimismo, requirió soporte y tratamiento para el síndrome torácico agudo, complicación que se relaciona en el 9% de los casos con serologías positivas a *M. pneumoniae*<sup>7</sup>. Dada la evolución favorable de la paciente, no se inició corticoterapia.

Este caso plantea importantes implicaciones diagnóstico-terapéuticas para los pacientes afectados de drepanocitosis. La asociación con otras entidades que condicionen un empeoramiento de la anemia puede suponer una descompensación grave, con una importante repercusión en términos de morbimortalidad. De ahí la importancia de una sospecha clínica precoz en pacientes que procedan de poblaciones con alta prevalencia de drepanocitosis.

## Conclusión

La AHAI por crioaglutininas es una entidad poco frecuente en pediatría; no obstante, se debe sospechar ante una anemia inexplicada en un contexto parainfeccioso. La mayoría de AHAI inducidas por *M. pneumoniae* se presentan de forma subclínica, pero puede suponer una descompensación de la anemia habitual en pacientes con una actividad hemolítica de base. Ante un paciente con datos clinicoanalíticos de anemia hemolítica procedente de una zona geográfica endémica de drepanocitosis, hay que sospechar siempre una descompensación de esta patología e intentar prevenir las complicaciones. ■

## Bibliografía

1. Ware RE. Uptodate. Autoimmune hemolytic anemia in children: Classification, clinical features, and diagnosis [consultado el 16 de octubre de 2017]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/autoimmune-hemolytic-anemia-in-children-classification-clinical-features-and-diagnosis>
2. Inaba H, Geiger TL, Lasater OE, Wang WC. A case of hemoglobin SC disease with cold agglutinin-induced hemolysis. *Am J Hematol*. 2005; 78(1): 37-40. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ajh.20244>
3. Schrier SL. Uptodate. Pathogenesis of autoimmune hemolytic anemia: cold agglutinin disease [consultado el 16 de octubre de 2017]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/cold-agglutinin-disease>
4. Zaleznik DF. Uptodate. Mycoplasma pneumoniae infection in children [consultado el 16 de octubre de 2017]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/mycoplasma-pneumoniae-infection-in-children>
5. Heeney M. Uptodate. The acute chest syndrome in children and adolescents with sickle cell disease [consultado el 16 de octubre de 2017]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/the-acute-chest-syndrome-in-children-and-adolescents-with-sickle-cell-disease>
6. Di Nuzzo DV, Fonseca SF. Sickle cell disease and infection. *J Pediatr (Rio J)*. 2004; 80(5): 347-354.
7. Neumayr L, Lennette E, Kelly D, Earles A, Embury S, Groncy P, et al. Mycoplasma disease and acute chest syndrome in sickle cell disease. *Pediatrics*. 2003; 112(1 Pt 1): 87-95. Disponible en: <http://pediatrics.aappublications.org/content/112/1/87.short>