

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE SECUNDARIA A INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS A PROPÓSITO DE UN CASO

DRA. ARACELLY PATRICIA PARRALES CEDEÑO

Pediatra. Hospital Dr. Francisco De Icaza Bustamante.

Docente de la Facultad de Ciencias Médicas de Universidad de Guayaquil.

Correo: aracelly.parralesc@ug.edu.ec

Guayaquil – Ecuador

DRA. JESSYCA KARINA MANNER MARCILLO

Hemato-Oncologa Pediatra Dr. Francisco De Icaza Bustamante

Correo: drajessycamanner@gmail.com

Guayaquil – Ecuador

DRA. RAQUEL ALEXANDRA COLCHA GONZÁLEZ

Posgradista R4 Pediatría. Universidad Católica Santiago de Guayaquil

Correo: rcolchacz5@gmail.com

Guayaquil – Ecuador

DR. CHRISTIAN DANIEL MONTOYA MATEO

Posgradista R4 Pediatría. Universidad Católica Santiago de Guayaquil.

Correo: christxian27@gmail.com

Guayaquil – Ecuador



Publicado como artículo científico. Revista Facultad de Ciencias Médicas -Vol. 6 Edición N°1 Periodicidad semestral Enero - Junio pp. 1-8 ISSN 2661-6726

RECIBIDO: 27/02/2024
APROBADO: 14/10/2024



Esta obra está bajo una licencia internacional Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0. Los autores mantienen los derechos sobre los artículos y por tanto son libres de compartir, copiar, distribuir, ejecutar y comunicar públicamente la obra.

RESUMEN

La anemia hemolítica autoinmune (AHAI) por infección a CMV es un proceso raro en la infancia y más aún en los primeros meses, aunque se han descrito algunos casos en el primer mes de vida. La AHAI presenta un cuadro clínico heterogéneo caracterizado por presencia de autoanticuerpos contra antígenos que se encuentran en la membrana de los glóbulos rojos del paciente que inducen el acortamiento de su vida media. La hemólisis puede presentarse en el curso o inmediatamente después de la infección por CMV, clínicamente con anemia grave, esferocitosis, y reticulocitosis.

El tratamiento de elección consiste en prednisona o su equivalente en dosis de 2 mg/kg/día. La respuesta es muy buena en la mayoría de los casos, y la enfermedad remite en semanas o meses.

La dosis se reduce paulatinamente hasta aquélla en que se consiga mantener una cifra de hemoglobina aceptable para la edad del paciente y los efectos secundarios sean mínimos o nulos. La prueba de Coombs directo puede mantenerse positiva durante muchos meses.

Dentro de la participación del médico pediatra, hay que recalcar la importancia de establecer un diagnóstico diferencial cuando tenemos un paciente pediátrico que está cursando con un proceso infeccioso y que secundariamente está produciendo una anemia de tipo hemolítica para poder plantear el tratamiento más adecuado.

Palabras clave: Anemia hemolítica autoinmune, Citomegalovirus, Anemia grave, Coombs directo.

ABSTRACT

Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) due to CMV infection is a rare process in childhood and even more so in the first months, although some

cases have been described in the first month of life.

AIHA presents a heterogeneous clinical picture characterized by the presence of autoantibodies against antigens found on the membrane of the patient's red blood cells that induce a shortening of their half-life.

Hemolysis may occur during or immediately after CMV infection, clinically with severe anemia, spherocytosis, and reticulocytosis.

The treatment of choice consists of prednisone or its equivalent at a dose of 2 mg/kg/day. The response is very good in most cases, and the disease subsides within weeks or months.

The dose is gradually reduced until it is possible to maintain an acceptable hemoglobin level for the patient's age and side effects are minimal or absent. The direct Coombs test can remain positive for many months.

Within the participation of the pediatrician, we must emphasize the importance of establishing a differential diagnosis when we have a pediatric patient who is suffering from an infectious process and who is secondary producing hemolytic type anemia in order to propose the most appropriate treatment.

Keywords: Autoimmune hemolytic anemia, Cytomegalovirus, Severe anemia, Coombs direct.

INTRODUCCIÓN

El citomegalovirus (CMV) es un virus ubicuo que frecuentemente infecta a personas de todas las edades en todo el mundo. Es una infección endémica y que no muestra variación estacional. En los países en vías de desarrollo la mayoría de



Esta obra está bajo una licencia internacional Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0. Los autores mantienen los derechos sobre los artículos y por tanto son libres de compartir, copiar, distribuir, ejecutar y comunicar públicamente la obra.

los niños se infectan en los primeros tres años de vida, mientras que en los países desarrollados la infección ocurre más a lo largo de la infancia y adolescencia con un 60-80% de población infectada a la edad adulta.¹

El CMV es miembro de la familia Herpesviridae, junto con el virus Epstein-Barr, herpes simplex, varicela-zoster y herpes virus tipo 6, 7 y 8.²

El CMV puede transmitirse en distintas situaciones: infección intraútero (vía sanguínea, transmisión vertical madre a feto); infección perinatal (contacto con secreciones cervicovaginales de la madre durante el parto); a través de la leche materna; por contacto estrecho (convivientes familiares, en escuelas infantiles), a través de saliva, orina, heces; por vía sexual (secreciones cervicovaginales y semen) y por transfusiones de sangre y trasplante de tejidos u órganos.³

La anemia hemolítica autoinmune (AHAI) por infección a CMV es un proceso raro en la infancia y más aún en los primeros meses, aunque se han descrito algunos casos en el primer mes de vida.⁴

La AHAI presenta un cuadro clínico heterogéneo que se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos contra antígenos que se encuentran en la membrana de los glóbulos rojos del paciente que inducen el acortamiento de su vida media.

Se presentan subtipos según las características específicas del autoanticuerpo el 48 - 70 % son causadas por la presencia de anticuerpos calientes IgG, reactivos a 37°C; el 16 - 32 % son generados por anticuerpos fríos (SAF) IgM, que presentan una interacción óptima a

temperaturas menores de 37 °C (4 - 22°C); la hemoglobinuria paroxística a frigore (HPF) constituye el 5 % en pacientes adultos, sin embargo, en los niños se incrementa hasta el 32 % y se distingue por la existencia de una hemolisina bifásica. La forma mixta representa el 7 - 8 %. La hemólisis puede presentarse en el curso o inmediatamente después de la infección por CMV, expresándose clínicamente con anemia grave, esferocitosis, policromasia y reticulocitosis.⁵

El aislamiento del CMV en orina más allá de las 2 semanas de vida posnatal descarta que la infección sea congénita. La presencia de IgM CMV y la baja avidéz de IgG CMV apoyan el mecanismo de infección reciente. Por lo tanto, la infección pudo transmitirse a partir de la madre en el momento del parto o a través de la leche materna, o simplemente del ambiente por infección respiratoria aguda.⁶

La lactancia materna no está contraindicada en los lactantes nacidos a término, porque la tasa de contagio es muy baja a pesar de la alta prevalencia del CMV en la población adulta (65-80 %). Sin embargo, en los prematuros menores de 32 semanas el riesgo de transmisión por la leche materna es más alto y, por lo tanto, debe ser considerada su oportunidad.⁶

El tratamiento de elección consiste en prednisona o su equivalente en dosis de 2 mg/kg/día. La respuesta es muy buena en la mayoría de los casos, y la enfermedad remite en semanas o meses. La dosis se reduce paulatinamente hasta aquélla en que se consiga mantener una cifra de hemoglobina aceptable para la edad del paciente y los efectos secundarios sean mínimos o nulos. La prueba de



Coombs directo puede mantenerse positiva durante muchos meses.⁷

En casos secundarios a infección por CMV se ha ensayado globulina CMV hiperinmune con franca mejoría, por lo que podría considerarse el tratamiento de elección si se consigue diagnosticar a tiempo y si se dispone de técnicas rápidas, sensibles y específicas de la infección activa, como las técnicas de antigenemia (detección del Ag pp55) y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). En caso de cronificarse el tratamiento, es el de la anemia hemolítica crónica (inmunosupresores, esplenectomía y plasmaféresis), aunque los resultados son peores.⁷

La mortalidad en la fase aguda es muy rara. La cronificación puede producirse hasta en el 30% de los casos, pero suele estar asociada a una enfermedad subyacente como lupus eritematoso sistémico, linfoma o leucemia, y la mortalidad, por lo tanto, está vinculada a estos procesos.

FISIOPATOLOGÍA

La anemia hemolítica se define como el aumento de la destrucción de eritrocitos en la presencia de autoanticuerpos producidos por linfocitos B autorreactivos.⁸

Los anticuerpos activan la vía clásica del complemento induciendo una lisis osmótica eritrocitaria directa por la activación del complejo de ataque a la membrana. Esta destrucción ocurre principalmente en el hígado y la circulación, en el bazo también se dan procesos de lisis eritrocitaria mediada por linfocitos TCD8+, linfocitos NK y macrófagos que reconocen y fagocitan eritrocitos opsonizado.⁹

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Cuando un paciente presenta anemia, se debe seguir un enfoque escalonado. Estos incluyen anemia normocítica o macrocítica, recuento elevado de reticulocitos, bilirrubina no conjugada elevada, haptoglobina reducida y frotis de sangre con policromasia o características más específicas, como esferocitos o aglutinación. La reticulocitopenia puede ocurrir en AHAI secundaria a la infiltración de la médula ósea por un trastorno linfoproliferativo o a la infección por parvovirus B19.¹⁰

Una LDH significativamente elevada, los fragmentos de eritrocitos en el frotis o la presencia de hemosiderina urinaria sugieren un componente intravascular predominante en el proceso hemolítico. Una vez que se confirma la hemólisis, se necesitan más investigaciones para establecer si esa hemólisis es inmune, principalmente mediante la prueba directa de antiglobulina (DAT). La prueba directa de antiglobulina (DAT) se basa en anticuerpos específicos para IgG y / o C3d capaces de unirse a estos componentes en la superficie del eritrocito. Si estas últimas moléculas están presentes en cantidad suficiente en la membrana de los eritrocitos, el resultado es una aglutinación visible por reticulación de los eritrocitos. La prueba de antiglobulina indirecta (IAT) permite la identificación de anticuerpos en el suero del sujeto.¹¹

Ambas pruebas permiten la distinción de anemia autoinmune de anticuerpos calientes, enfermedad por crioaglutininas (CAD) y otras formas más raras.



El tratamiento de las anemias hemolíticas autoinmunes (AHAI) se basa en la evaluación clínica individual, las características inmunoquímicas de los anticuerpos que las generan y su carácter idiopático o secundario.¹²

El tratamiento de las AHAIs primarias varía de acuerdo con su clasificación inmunohematológica; en las generadas por anticuerpos calientes el tratamiento de primera línea son los esteroides.

De ser posible, debe evitarse la transfusión de sangre. Hay un riesgo significativo de formación de aloanticuerpos tras la transfusión en esa situación, además, la hemólisis en curso puede ser exacerbado por la transfusión, ya que los auto-Abs también reaccionan con glóbulos rojos transfundidos. La anemia solo debe ser corregida en caso de síntomas clínicos. La transfusión debe ser realizada bajo control de parámetros vitales, tales como función cardíaca (ECG), función renal y diuresis.¹³

El tratamiento de segunda línea son los Anticuerpos monoclonales anti CD20: Rituximab: corresponde a un anticuerpo quimérico monoclonal anti CD20, molécula expresada en todas las células B. Su administración disminuye la producción de autoanticuerpos mediante una destrucción selectiva de estas células. La eficacia de rituximab en AHAIs por IgG es difícil de evaluar debido a la considerable falta de estudios prospectivos controlados. Hoy en día se le considera como el sustituto a la esplenectomía cuando un paciente es resistente a los corticoides. El rituximab es bien tolerado, pero pueden aparecer reacciones, escalofríos e hipotensión, y se ha reportado que puede

causar una complicación muy rara, pero fatal, leucoencefalopatía multifocal progresiva después de su administración.

Obinutuzumab: anticuerpo monoclonal tipo 2 contra CD20. Es un IgG1 que reconoce un epítipo único, y se ha demostrado mejor capacidad de unión a linfocitos B que rituximab, reduciendo el riesgo de modulación antigénica por aumento de la depleción de células B.

Fármacos citotóxicos: la azatioprina y la ciclofosfamida son los fármacos más utilizados de esta categoría. Su mecanismo de acción es disminuir la producción de autoanticuerpos, mediante un efecto mielosupresor, por lo que su uso tiene además efectos periféricos, como la disminución en el recuento de células sanguíneas, debiendo administrarse junto a un quimio protector (Mesna) y G-CSF para obtener un tratamiento exitoso(56). Puede ser administrado como monoterapia o en combinación con corticoides.¹⁴

Los pacientes con AHAIs por aglutininas frías son refractarios al tratamiento con esteroides y la esplenectomía; los que presentan anemia estable poco sintomática suelen requerir como único tratamiento evitar la exposición al frío, y de requerir tratamiento adicional, el más efectivo es el Rituximab, aunque también se pueden emplear inmunosupresores como la ciclofosfamida.¹⁶

Las AHAIs mixtas se tratan de forma similar a las calientes, en cuanto a la AHAIs secundaria el tratamiento se basa en tratar la afección subyacente, por lo general con mejoría de la clínica a pesar de mantener pruebas de Coombs directo positivas a lo largo de su recuperación.¹⁵



MATERIALES Y MÉTODOS

Se trata de la revisión de un caso clínico tratado en el Hospital del Niño “Dr. Francisco de Icaza Bustamante” de la ciudad de Guayaquil, Ecuador, desde su diagnóstico, evolución y seguimiento.

CASO CLÍNICO

Lactante menor de 5 meses de edad, procedente de Durán, provincia del Guayas, sin antecedentes prenatales de importancia, que ingresa al área de emergencia por cuadro clínico de 4 días de evolución caracterizado por vómitos en número de 2 en las 24 horas, deposiciones de consistencia líquida en número de 3 en las 24 horas, alza térmica no termometrada y presencia de oliguria, al examen físico llama la atención palidez generalizada, ruidos cardíacos taquicárdicos, tiraje intercostal leve con saturación de oxígeno que llega a 90% por lo que se indica colocar soporte de oxígeno por cánula nasal a 2 litros.

Dentro de los laboratorios solicitados a su ingreso se reporta lo siguiente:

Leucocitos	47210 x mm ³
Neutrófilos	48.5%
Linfocitos	42%
Monocitos	7%
Hb	3.6 gr
Hematocrito	10%
VCM	129
CHCM	33
Reticulocitos	24%
Plaquetas	790.000 xmm ³

Test de Coombs	Directo +++
LDH	697
Bilirrubina indirecta	2.36
CMV IGG	77.5
CMV IGM	19.0
VIH	NO REACTIVO
VDRL	NO REACTIVO

Dentro de su evolución, paciente cursa con anemia hemolítica autoinmune secundaria a infección por citomegalovirus, dentro de su manejo integral recibió metilprednisolona 30 mg/kg/día durante 5 días como tratamiento de primera línea luego continua tratamiento con prednisona 1mg/kg/día, sin respuesta favorable; ya que en primeras instancias no se contaba con Inmunoglobulina humana se indica tratamiento de segunda línea con Rituximab 375 mg/m²/día semanal por 4 semanas. Se realiza estudios de Citomegalovirus en sangre, orina que reporta positivo y en LCR negativo. Se indicó tratamiento con Valganciclovir 16mg/kg/dosis cada 12 horas por 6 semanas.

Paciente que tuvo evolución estacionaria, a pesar de haber recibido una dosis de Rituximab por semana en el transcurso de un mes sin respuesta hematológica adecuada, por lo que se indica uso de azatioprina a 2mg/kg/día, que junto con el corticoide deberá continuarse por 2 o 3 meses. Pudo recibir dosis de Inmunoglobulina humana al 10% intramuscular que estuvo disponible al día 21 a partir de su ingreso. Se logró reversión de su cuadro inmunológico a los 35 días de hospitalización con los siguientes laboratorios:



Leucocitos	8170 x mm ³
Neutrófilos	76%
Linfocitos	16%
Monocitos	4%
Hb	8.9 gr
Hematocrito	27%
VCM	107
CHCM	32
Plaquetas	575.000 xmm ³

Paciente que presento evolución clínica favorable, en relación con tratamiento inmunosupresor y de la causa subyacente en este caso la infección por Citomegalovirus, con mejoría de su valor de hemoglobina sin haberse transfundido ya que durante su evolución se realizaron pruebas de compatibilidad con varias unidades de glóbulos rojos, incluso O Rh negativo, siendo todas incompatibles, 2+ o 3+, no existiendo unidades compatibles al realizarse fenotipo de las unidades menos incompatibles.

Finalmente se decide alta hospitalaria luego de 43 días, con seguimiento multidisciplinario en la consulta externa de nuestro Hospital.

DISCUSIÓN

La AHAI por infección a CMV es un proceso raro en la infancia y más aún en los primeros meses, aunque se han descrito algunos casos en el primer mes de vida. El resultado es la hemólisis de los hematíes provocada por anticuerpos monoespecíficos IgG (anticuerpos calientes no fijadores del complemento) que

reaccionan con antígenos proteicos de la pared de los hematíes provocando su lisis. La hemólisis puede presentarse en el curso o inmediatamente después de la infección por CMV, expresándose clínicamente con anemia grave, esferocitosis, y reticulocitosis.

En el caso de nuestro paciente este tuvo las características clínicas de una infección por CMV, se inició tratamiento de base con Valganciclovir y para la AHAI, requirió hasta una segunda línea de tratamiento con una respuesta parcial con valores de hemoglobina de hasta 9 gramos, pero con mejoría clínica evidente, por lo que se egresa en control por la consulta externa.

En el seguimiento de nuestro paciente este es valorado en la consulta de Infectología Pediátrica con PCR para Citomegalovirus en sangre y orina negativas, manteniendo positividad de prueba de Coombs directo.

CONCLUSIONES

En la mayoría de los casos la AHAI evoluciona favorablemente, aunque hasta en un 25% de los pacientes se requiere tratamientos de segunda línea, en casos excepcionales son necesarios tratamientos muy agresivos. Estos últimos generalmente corresponden a pacientes que presentan más de una citopenia en el curso de la enfermedad.

Siempre es importante realizar un abordaje clínico adecuado, sobre todo en aquellos casos que presentan una evolución tórpida, para el despistaje de entidades subyacentes más graves, puesto que son pacientes susceptibles de presentar infecciones graves, por una desregulación del sistema inmune, relacionada



con una inmunodeficiencia secundaria a la infección por CMV. o una inmunodeficiencia primaria que debe ser descartada.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS: No se menciona datos de filiación de paciente ni lugar del evento.

CONFLICTO DE INTEREZ: Los autores no refieren ningún conflicto de interés en esta obra.

BIBIOGRAFÍA

1. GJ. DH. Overview of cytomegalovirus infection in children. UpToDate. 2021.
2. Marsico C KD. Congenital Cytomegalovirus infection: advances and challenges in diagnosis, prevention and treatment. Italian Journal of Pediatrics. 2017.
3. GJ. H. Cytomegalovirus. In: Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. En Cherry JD HGKSea. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. Philadelphia : Elsevier Saunders; 2014. p. 1969.
4. Cataldo F MRMIGGVMA. Autoimmune hemolytic anemia due to citomegalovirus in a 5 month-old nursing infant. Minerva Pediatric. 2002.
5. Gil Agramontel M GMAAGLRGACP. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. [Online]; 2015. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892015000400010.
6. Hamprecht K MJDKSCJG. Epidemiology of transmission of citomegalovirus from mother to preterm infant by breastfeeding. Lancet. 2011.
7. McCarthy LJ DCFSELCTea. Intensive plasma exchange for severe autoimmune haemolytic anemia in a four-month-old infant. J Clin Apheresis. 2002.
8. Zamudio RB. Anemia hemolítica autoinmune. [Online].; 2020.. Disponible en: https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:pggxpJPecB8J:https://issuu.com/anahuacevidentia/docs/evidentia_8va_edicion+&cd=1&hl=es&ct=clnk&gl=ec.
9. Barcellini. W. Transfus Med Hemother. [Online].; 2015.. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000439002>.
10. Anita Hill QAH. Autoimmune hemolytic anemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2018.
11. Packman. CH. The Clinical Pictures of Autoimmune Hemolytic Anemia. Transfus Med Hemother. 2015.
12. Ronald S. Go JLW,NEK. How I treat autoimmune hemolytic anemia. Blood. 2017.
13. Ulrich Jager WB,CMB,MAG,AH,BJea. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia. Recommendations from the First International Consensus Meeting. Blood Reviews. 2020.
14. Sánchez NRE SMCNL. Anemia hemolítica inmune: diagnóstico y tratamiento. Revista Científica Mundo de la Investigación y el Conocimiento. 2019.
15. Hill A HQ. Autoimmune hemolytic anemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2018.



Esta obra está bajo una licencia internacional Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0. Los autores mantienen los derechos sobre los artículos y por tanto son libres de compartir, copiar, distribuir, ejecutar y comunicar públicamente la obra.