

## **Manejo y transfusión de pacientes con Anemia Hemolítica Autoinmune por Anticuerpos Calientes**

### **Management and transfusion of patients with Autoimmune Hemolytic Anemia by warm antibodies**

Luisa Vindas Angulo<sup>1</sup>; Juan José Rivas Mejías<sup>2</sup>

(1) MQC, Hospital San Juan de Dios, CCSS

(2) MQC, hospital Mexico, CCSS

Correspondencia: luisavindas@gmail.com; jjrivasm@ccss.sa.cr

#### **Resumen**

La anemia hemolítica autoinmune (AHAI) se caracteriza por una sobrevida acortada de los glóbulos rojos a través de la activación del sistema de complemento y/o la remoción por parte del sistema retículo endotelial y la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra los glóbulos rojos propios. Los casos de AHAI pueden ser clasificados en primarios o idiopáticos y en secundarios, dependiendo de si hay una etiología o no que se considere como la causa de este padecimiento. La AHA primaria por anticuerpos calientes corresponde aproximadamente al 50% de todos los casos de AHA. Este tipo de anemia afecta a personas de todas las edades, pero tiene un pico de incidencia alrededor de los 70 años. El laboratorio juega un papel fundamental y es integrando los resultados bioquímicos, el hemograma y el análisis en el banco de sangre que, junto a las manifestaciones clínicas, el médico puede diagnosticar a un paciente con esta patología.

#### **Abstract**

Autoimmune Hemolytic Anemia (AIHA) is characterized by a shortened survival of red blood cells through activation of the complement system and / or removal by the reticuloendothelial system and the presence of autoantibodies directed against the own red

blood cells. AHAI cases can be classified into primary or idiopathic and secondary, depending on whether there is an etiology or not that is considered the cause of this condition. The primary AHAI for hot antibodies corresponds to approximately 50% of all cases of AHAI. This type of anemia affects people of all ages, but it has a peak incidence around 70 years old. The laboratory plays a fundamental role and is integrating the biochemical results, the blood count and the analysis in the blood bank that, together with the clinical manifestations, the doctor can diagnose a patient with this pathology.

**Palabras clave:** *anemia, hemolítica, autoanticuerpos, autoinmune*

### **Introducción:**

La anemia hemolítica autoinmune (AHAI) se caracteriza por una sobrevida acortada de los glóbulos rojos (de 100 a 120 días) <sup>(1,2,3)</sup> a través de la activación del sistema de complemento y/o la remoción por parte del sistema retículo endotelial <sup>(2)</sup> y la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra los glóbulos rojos propios. La demostración de la presencia de un anticuerpo y /o complemento en la membrana del glóbulo rojo, usualmente con una prueba de antiglobulina directa o prueba de Coombs Directo positivo, es esencial en el diagnóstico de esta patología.

La ictericia por hemólisis fue familiar para los clínicos desde inicios del siglo 20, de hecho, el término hemólisis fue usado por primera vez en 1901 por William Hunter cuando identificó que ciertas anemias podían originarse de la destrucción de los glóbulos rojos <sup>(4)</sup>. Se identificaron dos formas de ictericia, la congénita o familiar y la adquirida, sin embargo, no les fue posible diferenciarlas. No fue sino hasta 1945 con el descubrimiento de Robin Coombs, Mourant y Race del principio del Test de Coombs para evidenciar la presencia de anticuerpos que recubren la membrana del glóbulo rojo <sup>(5,6)</sup> que los clínicos pudieron diferenciarlas.

### **Clasificación**

Las AHAI pueden ser clasificadas debido a la ausencia o presencia de una enfermedad asociada: cuando no se conoce una enfermedad, se le llama AHA idiopática o primaria, caso contrario se le conoce como AHA secundaria. La LLC y los linfomas contribuyen en casi la mitad de los casos de AHA secundarias y en menor grado, pero aún importante el lupus eritematoso sistémico y otras enfermedades autoinmunes. La mononucleosis infecciosa y las infecciones por *Mycoplasma pneumoniae* ocasionalmente se asocian con AHA por anticuerpos fríos. Además, pueden clasificarse en AHA por anticuerpos calientes o anticuerpos fríos. Los primeros con mayor reactividad a 37°C (80-90% de los casos) y que recubren los GR con anticuerpos del isotipo IgG; los segundos con mayor reactividad a menos de 37°C (menor proporción) y que recubren los GR con anticuerpos del isotipo IgM (aglutininas frías) o del isotipo IgG (hemolisinas frías). En muy pocos casos algunos pacientes presentan ambos tipos de anticuerpos (calientes y fríos). Existe además la

posibilidad de tener AHAI mediados por drogas pues algunas de ellas pueden causar daño inmune a los glóbulos rojos <sup>(2,5, 4)</sup>.

TABLE 44.1 Immune Hemolytic Anemias					
	WAIHA	CAD	Mixed AIHA	PCH	Drug-induced
Percent of cases	48–70%	16–32%	7–8%	Rare in adults; 32% in children	12–18%
DAT	IgG 20–66%; IgG + C3 24–63%; C3 7–14%	C3 91–98%	IgG + C3 71–100%	C3 94–100%	IgG 94%; IgG + C3 6%
Ig type	IgG (rare IgA or IgM)	IgM	IgG + IgM	IgG	IgG
Eluate	Panagglutinin	Non-reactive	Panagglutinin	Non-reactive	Panagglutinin
Plasma	Panagglutinin (IgG)	Panagglutinin (IgM)	Panagglutinin (IgG + IgM)	IgG biphasic hemolysin	Panagglutinin (IgG)
Antibody specificity	Rh	I (rare i or P <sup>n</sup> )		P	Rh

**Figura 1.** Anemias Hemolíticas Autoinmunes. Tomado de Rosbal et al. 2013

### Epidemiología

La incidencia anual de la AHAI por anticuerpos calientes es de 1/ 75 000-80 000 personas. La frecuencia estimada de la AHAI idiopática varía del 20-80%. La AHAI por anticuerpos calientes ha sido diagnosticada en personas de todas las edades, la mayoría de pacientes mayores de 40 años con un pico de incidencia a los 70 años <sup>(3)</sup>.

### Etiología

La etiología de la AHAI por anticuerpos calientes es desconocida. Las inmunoglobulinas en esta patología son predominantemente pero no exclusivamente IgG que poseen una alta afinidad por los glóbulos rojos a 37 °C. La mayoría de autoanticuerpos se encuentran unidos in vivo a los glóbulos rojos, los eluidos de estos glóbulos lavados son una fuente muy importante para determinar la especificidad. Estos pacientes podrían desarrollar este autoanticuerpo por una respuesta inmune aberrante a un antígeno propio o bien en respuesta a un antígeno que mimetiza un antígeno propio <sup>(3)</sup>.

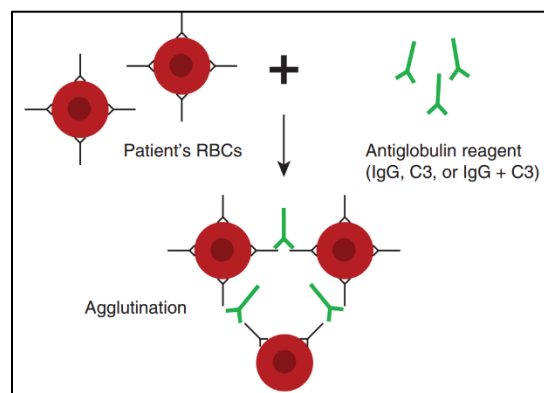
### Prueba de antiglobulina directa o prueba de Coombs

Esta prueba detecta la presencia de IgG y/o C3. Pequeñas cantidades de estos componentes se pueden encontrar en la superficie del glóbulo rojo de pacientes normales (5-90 moléculas de IgG/glóbulo rojo o 5-97 moléculas de C3d/ glóbulo rojo).

La prueba de Coombs puede detectar un nivel mínimo de 100-500 moléculas de IgG y 400-1100 C3d por glóbulo rojo dependiendo del método y la tecnología.

El Coombs se reporta de 1 en 1000 a 1 en 14 000 donadores sanos y de 1 en 100 a 1 en 17 pacientes hospitalizados sin manifestaciones clínicas de hemólisis o anemia hemolítica. Muchas enfermedades están asociadas a un Coombs positivo sin que esto implique necesariamente la presencia de anemia, por ejemplo, la drepanocitosis, talasemia, enfermedad renal, mieloma múltiple, desórdenes autoinmunes y VIH <sup>(2)</sup>.

A continuación, se muestra una imagen para ejemplificar la prueba de Coombs. Al adicionar el reactivo mono o poliespecífico para IgG o C3d es posible poner en evidencia la presencia de los anticuerpos que recubren la membrana del glóbulo rojo al crear complejos antígeno-anticuerpo que se evidencian por aglutinación <sup>(7)</sup>.



**Figura 2.** Prueba de antiaglutinina directa. Tomada de Rifai, N. 2018.

### Manifestaciones clínicas

Por definición tienen anemia. Los pacientes con anticuerpos calientes pueden presentarse con hematocritos muy bajos o tener una anemia hemolítica compensada, reticulocitos aumentados, Coombs positivo, ocasionalmente leucopenia y neutropenia y conteo de plaquetas usualmente normales. Rara vez la trombocitopenia inmune se asocia con AHA por anticuerpos calientes, cuando sucede se conoce como *Síndrome de Evans* <sup>(5)</sup>

En la AHAI el grado de hemólisis depende de la clase de anticuerpo y características como su concentración, afinidad por el antígeno, capacidad de fijación de complemento y su amplitud térmica <sup>(7)</sup>. En las AHAI por anticuerpos calientes el autoanticuerpo IgG reacciona más comúnmente contra proteínas del grupo Rh como anticuerpos pan aglutinantes. Estos anticuerpos IgG recubren los glóbulos rojos y estos son removidos por fagocitosis a través de receptores del Fcγ principalmente en el bazo llevando así a una hemólisis extravascular <sup>(2)</sup>.

La presencia de auto anticuerpos anti eritrocito no siempre causa hemólisis y por lo tanto anemia. De hecho, muchos pacientes con bajas concentraciones de autoanticuerpos IgG

tendrán hallazgos positivos de laboratorios, como un Coombs Directo positivo, pero no manifiestan anemia o síntomas relacionados. Cuando la hemólisis es de baja significancia clínica, la anemia, la ictericia y la esplenomegalia pueden manifestarse. Deberían realizarse estudios de laboratorio más completos como el hemograma, conteo de reticulocitos, niveles de bilirrubina sérica, lactato deshidrogenasa, haptoglobinas y un frotis de sangre periférica.

Las manifestaciones esperables de una anemia hemolítica son la anemia, resultados elevados de reticulocitos, bilirrubina (especialmente la fracción indirecta) y haptoglobina disminuida. Cuando hay hemólisis intravascular el urianálisis demuestra hemoglobinuria <sup>(1,2)</sup>.

El análisis del frotis revela varias características comunes a las AHA como la basofilia difusa, los esferocitos, los fragmentos de GR, los eritroblastos y ocasionalmente eritrofagocitosis por monocitos. La mayoría de los pacientes tienen leucocitosis y neutrofilia, adicionalmente los pacientes con AHA por anticuerpos fríos pueden tener aglutinación de GR. El conteo de reticulocitos es usualmente alto; sin embargo, en más de un tercio de los pacientes al inicio tienen reticulocitopenia, el mecanismo es desconocido, pero se postula que los anticuerpos reaccionan contra los reticulocitos y se especula que causan su destrucción. El examen de la médula ósea revela hiperplasia eritroide y podría proveer evidencia de un desorden linfoproliferativo subyacente. La presencia de hiperbilirrubinemia (principalmente no conjugada) sugiere en gran medida una AH, sin embargo, su ausencia no la descarta. El urobilinógeno está aumentado usualmente, las haptoglobinas séricas bajas, la DHL elevada y la hemoglobinuria se encuentra en pocos pacientes. <sup>(5)</sup>

Los autoanticuerpos calientes en la AHA son patológicos, incluso además podría haber un paso transplacentario de autoanticuerpos de la madre con AHA al feto e inducir anemia hemolítica neonatal o intrauterina. En las AHAI por anticuerpos calientes los glóbulos rojos pueden estar recubiertos o no con proteínas del complemento. Los glóbulos rojos tapizados con estos autoanticuerpos son fagocitados en los cordones de Billroth del bazo y en menor proporción por las células de Kupffer en el hígado.

### **Tratamiento**

Su tratamiento depende de la severidad clínica de la enfermedad. La primera línea de tratamiento usualmente incluye corticosteroides, otros incluyen esplenectomía, rituximab, inmunoglobulina intravenosa y otros inmunosupresores alternativos. En las AHAI secundarias se debe buscar tratar la enfermedad subyacente. La anemia severa con fallo cardíaco o cerebral requieren un tratamiento urgente que puede incluir la transfusión de glóbulos rojos empacados. Aquellos pacientes con una enfermedad severa o que no responden a la transfusión o a los tratamientos inmunomoduladores, podrían beneficiarse del intercambio de plasma para eliminar los anticuerpos patogénicos. <sup>(2)</sup>

### **Diagnóstico diferencial**

Muchas enfermedades no autoinmunes pueden resultar en anemia esferocítica como la esferocitosis hereditaria, el síndrome de Zieve, la sepsis por clostridios y la anemia hemolítica

que precede la enfermedad de Wilson. La esplenomegalia puede ser prominente en la esferocitosis hereditaria y la AHA. Es importante recalcar que en las anemias hemolíticas hereditarias el Coombs directo es negativo. Otros tipos de anemia hemolítica que se deben considerar son las HPN, los desórdenes hemolíticos microangiopáticos como la púrpura trombocitopénica trombótica y el síndrome urémico hemolítico. <sup>(5)</sup>

### **Banco de sangre y manejo de la transfusión**

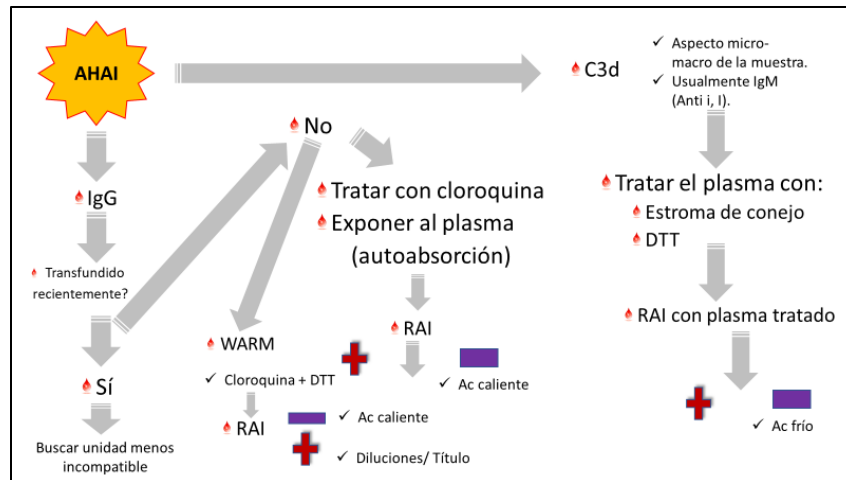
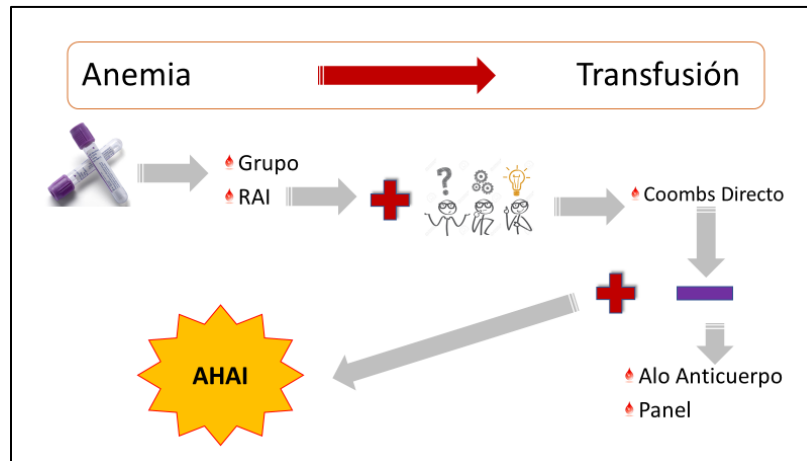
Durante la presentación aguda de un paciente recién diagnosticado con AHAI, encontrar el producto adecuado para la transfusión puede ser un reto y la comunicación entre el banco de sangre y el médico tratante se vuelve más necesaria. Debido a la presencia de auto anticuerpos fuertes, tanto el Coombs Directo como el Indirecto pueden estar positivos (y los rastreos de anticuerpos y paneles) estarán positivos pues el autoanticuerpo reacciona como un pan aglutinante. Usualmente los laboratorios desarrollan sus técnicas especializadas que son consumidoras de tiempo. De un 12-40% de los pacientes con anticuerpos calientes, también tienen aloanticuerpos de significancia clínica, es imperativo el desarrollo de técnicas que permitan la identificación de estos. Debido a la presencia de estos auto anticuerpos calientes IgG, es típicamente imposible identificar unidades compatibles, se requiere la administración de sangre incompatible. La mayoría de bancos de sangre y clínicos escogerán la sangre “menos incompatible”, lo que significa que escogerán aquellas unidades donde las pruebas de compatibilidad presentarán la menor reactividad. El valor predicativo de esto en la hemólisis in vivo es desconocido.

Cuando se logra demostrar la especificidad del anticuerpo (por ejemplo, anti-e), la selección de unidades negativas (e negativas) sería la mejor decisión, sin embargo, estos autoanticuerpos aún reaccionarían con los glóbulos rojos del paciente. Otra dificultad es que la mayoría de anticuerpos suelen ser contra un antígeno de alta frecuencia, de manera que encontrar una unidad negativa puede tomar tiempo y ser más engorroso <sup>(8)</sup>.

El riesgo de transfusión en estos pacientes son una hemólisis incrementada, fallo cardíaco congestivo, se sugiere que la transfusión comience con pequeñas cantidades de glóbulos rojos y con una estricta observación clínica.

El intercambio terapéutico de plasma se ha utilizado en algunos pacientes con AHAI por anticuerpos calientes severa que no responden a la transfusión o terapia inmunomoduladora. La AHAI por anticuerpos calientes está clasificada en el ASFA como categoría III. <sup>(9)</sup>

A continuación, se presentan dos flujogramas que pueden tomarse como ejemplo para el trabajo de una muestra de un paciente con AHAI en el laboratorio de banco sangre. Es importante recalcar que cada caso es particular y el profesional a cargo de la muestra será quien dictamine la secuencia de procesos que se llevarán a cabo para elucidar en el mejor de los casos la especificidad del anticuerpo involucrado.



**Figuras 3 y 4.** Ejemplo de flujograma para análisis de AHAI.

Las pruebas que se describen en las figuras 3 y 4 funcionan para eliminar el componente anti I y el anti i (generalmente aglutininas frías) como es el caso de los estromas de conejo que son ricos en antígenos I, i. El DTT elimina los puentes disulfuro que unen a la molécula IgM y la cloroquina elimina los anticuerpos unidos a la membrana del glóbulo rojo <sup>(11)</sup>.

### Curso y pronóstico

Los pacientes con AHA por anticuerpos calientes tienen un curso clínico impredecible caracterizado por remisiones y recaídas. Las causas de muerte pueden ser embolias pulmonares, infecciones y colapso cardiovascular <sup>(10)</sup>.

### Conclusión:

La frecuencia de AHAI por anticuerpos calientes es alta y cada vez mayor pues la esperanza de vida de la población aumenta con las mejoras en salud pública. Con esto además es más frecuente el desarrollo de enfermedades asociadas a AHAI como los síndromes linfoproliferativos crónicos.

Los bancos de sangre y el laboratorio clínico en general deben tener una adecuada comunicación con el médico tratante del paciente, en algunos casos no se podrán encontrar unidades compatibles para transfundir al paciente y deberá el médico valorar el riesgo/beneficio de transfundir el hemocomponente al paciente. Para esto el banco de sangre aportará los resultados de los análisis que haya llevado a cabo y comunicará las opciones de unidades que puede ofrecer.

La implementación de técnicas para la identificación de anticuerpos y el esclarecimiento del análisis de los resultados de un paciente con AHAI deben ser una meta para los bancos de sangre, pues esto les permitirá ofrecer mejores productos a sus pacientes y brindar una transfusión más segura.

1. Bass G, Tuscano E, Tuscano J. Diagnosis and classification of autoimmune hemolytic anemia. *Autoimmunity Reviews*. 2014;13(4-5):560-564.
2. Roshal M, Abrams C, Hillyer C, Shaz B. *Transfusion medicine and hemostasis*. Amsterdam: Elsevier Science; 2013.
3. Kaushansky K. *Williams hematology*. 9th ed. 2015.
4. Lanken P. *The intensive care unit manual*. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2014.
5. Naik R. Warm Autoimmune Hemolytic Anemia. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2015;29(3):445-453.
6. Hendrickson J, Tormey C. Red Blood Cell Antibodies in Hematology/Oncology Patients. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2016;30(3):635-651.
7. Meulenbroek E, Wouters D, Zeerleder S. Lyse or not to lyse: Clinical significance of red blood cell autoantibodies. *Blood Reviews*. 2015;29(6):369-376.



8. Packman C. Hemolytic anemia due to warm autoantibodies. *Blood Reviews*. 2008;22(1):17-31.
9. Rifai N, Horvath A, Wittwer C, Tietz N. *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics*. St. Louis, Mo: Elsevier; 2018.
10. Hoffman R. *Hematology*. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2013.
11. Dra. Ana Valerín, MQC. Banco de Sangre Hospital San Juan de Dios. Comunicación oral. 2017.