

Caso Clínico

Síndrome aglutininas frías

Júvel Quintanilla-Gallo, Margarita Marchena- Picado, Charles Gourzong- Taylor

Resumen

El síndrome de aglutininas frías es una forma de anemia hemolítica autoinmune poco común. Fue descrito por primera vez hace más de un siglo. 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. A continuación se presenta el caso de una paciente de 80 años con anemia hemolítica y síntomas respiratorios asociados al uso ambulatorio de antibióticos, cuyos resultados de laboratorio mostraron títulos altos de aglutininas frías.

Recibido: 16 de enero de 2004

Aceptado: 08 de junio de 2004

Descriptores: aglutininas frías, anemia hemolítica autoinmune, anticuerpos fríos, síndrome aglutininas frías.

Presentación del Caso

Servicio de Medicina Interna-
HCG

Abreviaturas: AHA, anemia hemolítica autoinmune; ALT, alaninotransferasa; AST, aspartatoaminotransferasa; BUN, nitrógeno ureico; CHCM, concentración hemoglobina corpuscular media; HCM, hemoglobina corpuscular media; IgA, Inmunoglobulina A; IgG, inmunoglobulina G; IgM, inmunoglobulina M; VIH, virus de inmunodeficiencia adquirida; VCM; volumen corpuscular medio.

Correspondencia:
Margarita Marchena Picado. E-mail: mmarchena@costarricense.cr

Paciente femenina, 80 años, conocida hipertensa desde hace 30, en tratamiento actual con amlodipina 5 mg al día y atenolol 25 mg al día, 15 días de evolución de tos seca, sensación febril, ataque al estado general, y posteriormente asocia espectoración verdosa. Es tratada con amoxicilina, 500mg cada 8 horas por 3 días y luego con ceftriaxone, por 3 días; dado que no hay mejoría, consulta de nuevo, realizándose exámenes de laboratorio que mostraron anemia macrocítica, leucocitosis e hiperbilirrubinemia indirecta Cuadro 1. Es referida al Servicio de Emergencias, donde se evidencia ictericia generalizada, afebril, no se auscultan crépitos en campos pulmonares, no visceromegalias abdominales, piel íntegra, no adenopatías, hemodinámicamente estable. Ingresa al Servicio de Medicina Interna, se efectúan estudios de bioquímica y se solicitan otros complementarios Cuadro 2. Llama la atención que al tomar las muestras de sangre, se presenta aglutinación espontánea. Ante sospecha clínica de infección por *mycoplasma* sp. a su ingreso, se inicia eritromicina 500mg cada 8 horas. Completa 10 días de tratamiento y dada su buena evolución clínica y mejoría de valores en hemograma, se egresa para continuar control ambulatorio.

Discusión

Apartir de los hallazgos de laboratorio (en los que sobresale un título de 1: 8192) y la presentación clínica de la paciente, se abordó el caso como un síndrome de aglutininas frías. Este pertenece al grupo de anemias hemolíticas autoinmunes (AHA) por anticuerpo fríos, que corresponden al 16-32% de todas las AHA¹.

Cuadro 1. Resultado de hemograma, según día de estancia hospitalaria y temperatura a la que se realizó

	Día 1 (temperatura ambiente)	Día 3 (a 37 C)	Día 7 (a 37 C)
Hemoglobina (g/dl)	6.5	6.1	7.5
Hematocrito (%)	17	17.2	23.5
VCM (fL)	110.8	100	100.9
HCM (pg)	100	35.5	32.2
CHCM (g/dL)	90	29.5	31.9
Plaquetas (cel/mm ³)	459 000	406 000	366 000
Leucocitos (cel/mm ³)	13 200	12 000	10 200
Segmentados (%)	77	60	91.9
Linfocitos (%)	19	27	4.8
Monocitos (%)	3	4	3.3
Reticulocitos (%)	-	5 corregido	-

El término aglutininas frías deriva de la capacidad que presentan para producir hemaglutinación a 4°C, pero no a 37°C. La presencia de anticuerpos fríos en la sangre y su capacidad de aglutinar fue descrita por primera vez por Landsteiner, en 1903². En la mayoría de los casos de la AHA por anticuerpos fríos, el anticuerpo involucrado es de tipo IgM, aunque en raras ocasiones puede ser debida a IgA o IgG. En niños y adultos sanos es posible encontrar títulos bajos de aglutininas frías (menores a 1:32), sin repercusiones clínicas³. Solamente los pacientes con títulos altos (mayores a 1:1000), desarrollan hemólisis⁴. Su incidencia en Costa Rica es desconocida.

En la mayoría de los casos, se manifiesta un anticuerpo IgM específico contra el antígeno I de la membrana de los glóbulos rojos, aunque también se han descrito anticuerpos anti i y anti IH⁵. Células humanas como los linfocitos, neutrófilos y monocitos, y secreciones como saliva, leche y líquido amniótico, contienen análogos antígenos I/i. En estados de enfermedad, el hallazgo de un clon de células B que produce este anticuerpo, puede ser el resultado de la expansión de un clon normal que es específico para la producción de una IgM con tales propiedades. Así, los linfocitos B estimulados producen anticuerpos patogénicos contra un antígeno normal del tejido humano.

En el mecanismo de lisis de los glóbulos rojos están involucrados el complemento como y el sistema retículo endotelial. El anticuerpo IgM se une a los glóbulos rojos y a temperaturas por debajo de 37°C, actúa como gatillo para la activación del complemento (C_{3b} y/o C_{4b}), produciéndose lisis intravascular.

Cuadro 2. Resultado de laboratorios complementarios

Prueba	Resultado
Función renal	NU 16 (mg/dl) Creatinina 0.63(mg/dl)
Proteínas séricas	Albumina 2.6 (g/L) Totales 5.8 (g/L)
Bilirrubina	indirecta 4.1(mg/dL) Total 5.1(mg/dL)
Deshidrogenasa láctica	426
Electrolitos	Sodio 136 potasio 3.5 cloruro 106.9 calcio 7.8 (mg/dL)
Transaminasas	AST 23 AST 17 (IU/L)
Glicemia	102 (mg/dL)
Creatin-losfoquinasa	45
VES	135 (mm/h)
Proteína C reactiva	6 (mg/dL)
Complemento (mg/dL)	C3 133 C4 36
Serología por Hepatitis A, B, C	Negativo
Elisa- VIH	No Reactivo
Serología por Virus Epstein Barr	Negativo
Serología por Cytomegalovirus	IgM negativo IgG
Serología por <i>Mycoplasma Pneumoniae</i> *	IgM negativo

* Realizado en 2 ocasiones en laboratorios diferentes

Estudio inmunohematológico

Coombs indirecto	A 4°C positivo. A 37°C negativo A 37°C negativo Poliespecifico (anti IgG + C3d) en tubo (++++) Monoespecifico anti IgG en gel (-) Anti C3d en gel (++++) Anti C3c en gel (-) Anti IgG e IgA en gel (-) Anti IgM en gel (+++)
Coombs directo	Título aglutininas frías 1: 8192

Conforme los glóbulos rojos retornan a la temperatura corporal (37°C), la unión con la IgM se disocia, dejando solo al C_{3b} unido a la superficie del glóbulo rojo. La IgM liberada puede entonces unirse a otro glóbulo rojo a bajas temperaturas. Mientras, el glóbulo rojo recubierto por el C_{3b} es detectado por receptores específicos de los macrófagos del sistema retículo endotelial (particularmente hígado), sufriendo fagocitosis.

Este proceso suele ser autolimitado, ya que con el tiempo los componentes C_{3b} son hidrolizados a una forma inactiva (C_{3a}), por una enzima plasmática (inactivador C₃) que no es reconocida por los macrófagos; los glóbulos rojos

unidos al C_{3d} son protegidos de la lisis, pues limitan los sitios disponibles de unión para el C_{3b} activo, y el complemento tiende a depletarse y sus niveles bajos se convierten en autolimitante.

La habilidad de las aglutininas frías para inducir anemia hemolítica depende de varios factores⁶: capacidad de iniciar la activación del complemento, extensión de esta activación del complemento, concentración de anticuerpos, rango de temperatura a la cual el anticuerpo interaccionará con los glóbulos rojos (amplitud térmica) y grado al cual el anticuerpo (una vez fijado) es capaz de fijar los componentes del complemento.

El síndrome de aglutininas frías se clasifica en:

1. Idiopático: frecuencia de 30-40%¹. Afecta generalmente a personas mayores de 40 años. Los signos y síntomas pueden o no asociarse a la exposición al frío. Es posible que se presenten con ictericia, signos cutáneos como livedo reticularis o fenómeno de Raynaud⁷, cianosis en extremidades, nariz, orejas y fatiga crónica por la anemia, generalmente con títulos aglutininas mayores a 1:102⁸.

Secundario:

- a. *Mycoplasma pneumoniae*: frecuencia del 25-35%¹. Asociado a síntomas respiratorios. Formación de anticuerpos contra antígeno I. Ocurre de 5 a 10 días luego de la recuperación de la infección y es autolimitada³.
- b. Enfermedades linfoproliferativas: linfomas, leucemia linfocítica crónica, etc. Frecuencia del 15-20%¹. Origen generalmente monoclonal. La enfermedad es crónica y leve; con menor reticulocitosis debido a la destrucción preferencial de células jóvenes³.
- c. Inducido por drogas: frecuencia 1-5%¹. Las drogas más frecuentes son penicilina (especialmente a dosis mayores de 10 millones diarios por una semana o más) y alfa metildopa⁹. En la gran mayoría de los casos de AHA autoinmune asociado a fármacos, el anticuerpo involucrado es IgG (caliente).
- d. Otros: frecuencia 5-10%¹. La mononucleosis infecciosa es una causa rara, se producen anticuerpos contra el antígeno i. Otros: VIH, Hepatitis C, influenza, citomegalovirus, rubéola, varicela, sarampión, sífilis, malaria, endocarditis bacteriana, etc.

En cuanto a los estudios de laboratorio, si ocurre hemaglutinación a temperatura ambiente, pueden elevarse falsamente los valores de VCM, HCM, CHCM y disminuir el conteo de glóbulos rojos. Esto ocurrió con la paciente en la toma de la muestra del primer hemograma. Para evitarlo fue necesario precalentarla. El perfil bioquímico es el esperado de una anemia hemolítica: aumento de DHL, hiperbilirrubinemia, disminución de la haptoglobina. Deben realizarse pruebas para descartar procesos infecciosos y colagenopatías. La prueba de Coombs directo presenta un

patrón tipo 3 caracterizado por anti IgG (-), anti C3 (+), poliespecífico (+)¹.

Con respecto al tratamiento, hay medidas generales que deben adoptarse, como lo son la protección del frío, el suplemento con ácido fólico y en especial se debe tratar la causa de fondo. Se ha descrito el uso de fármacos (ciclofosfamida, clorambucil, glucocorticoides) sin haber demostrado beneficio. Recientemente se ha reportado el empleo de rituximab de forma exitosa^{10,11,12}, pero falta evidencia antes de aconsejar su uso. La plasmaferis disminuye la concentración de IgM¹³, por lo que puede utilizarse en casos de emergencia (p. ej. antes de una cirugía). La esplenectomía no es efectiva porque el hígado es el principal lugar de secuestro, sin embargo, si el paciente presenta esplenomegalia podría beneficiarse. Las transfusiones deben ser evitadas y su uso se reserva para anemias muy sintomáticas o con caída rápida del hematocrito.

La presentación idiopática se asocia con un excelente pronóstico a largo plazo, mientras que los casos secundarios dependerán de la causa de fondo.

El caso presentado de AHA cumple con un patrón inmunohematológico de laboratorio típico. La paciente tenía antecedentes de uso de antibióticos y se presentó con síntomas respiratorios, pero el patrón no era el que suele asociarse a fármacos y la serología por micoplasma fue repetidamente negativa. Otros estudios por agentes virales (según los disponibles en el Hospital) fueron negativos: Ebstein Barr, citomegalovirus, HIV, hepatitis viral A B C, por lo que fue catalogada como síndrome de aglutininas frías y citada en la consulta externa para seguimiento a largo plazo. Esta condición debe considerarse en el diagnóstico diferencial, al enfrentar a un caso de anemia hemolítica.

Abstract

The cold agglutinin syndrome is an uncommon disorder described more than one century ago. Red blood cells are lysed by complement and undergo phagocytosis by the reticulum endothelial system at low temperatures.

We report the case of an 80 year old woman who suffered anemia and respiratory symptoms, treated with antibiotics on ambulatory basis. Her laboratory data showed a high titer of IgM cold agglutinins (1:8192). This disorder may be idiopathic, but secondary forms are seen in patients with *Mycoplasma* infection or malignant hematological neoplasm. We discuss this syndrome as well as its pathophysiology, clinical presentation, laboratory studies and treatment.

Referencias

1. Chaves M, Lomonte B, Sáenz G. Anemias hemolíticas por autoinmunidad y por mecanismos inmunes inducidos por medicamentos. *Rev Cost Cienc Med* 1995; 2:41-59.
2. Felber N. Cold agglutinin disease. *Postgrad Med* 1976; 60: 89-94.
3. Tabbara, IA. Hemolytic anemias: diagnosis and management. *Med Clin North Am* 1992; 76: 649-668.
4. Axelsson JA, LoBuglio AF. Immune hemolytic anemia. *Med Clin North Am* 1980; 64: 597-606
5. Sokol RJ, Booker DJ, Stamps R. Cold haemagglutinin disease: clinical significance of serum haemolysins. *Clin Lab Haematol* 2000; 22: 337-344.
6. Rosse WF, Adams. The variability of hemolysis in the cold agglutinin syndrome. *Blood* 1980; 56: 409-416.
7. Lauchli S, Widmer L, Lautenschlager S. Cold Wgglutinin disease: the importance of cutaneous signs. *Dermatology* 2001; 202: 356-358.
8. Restrepo A. Anemias hemolíticas V: adquiridas. En: *Fundamentos de Medicina: Hematología*. Medellín: Corporación para Investigaciones Biológicas, 1992: 122-125.
9. Garratty G, Petz L. Drug induced immune hemolytic anemia. *Am J Med* 1975; 58: 398-407.
10. Layios N, Van Den Neste E, Jost E, Deneys V, Schiff JM, Ferrants A. Remission of severe cold agglutinin disease after rituximab therapy. *Leukemia* 2001; 15: 187-188.
11. Zaja F, Russo D, Fuga G et al. Rituximab in a case of cold agglutinin disease. *Br J Haematol* 2001; 115: 232-233.
12. Engelhardt M, Jakob A, Ruter B, Trepel M, Hirsch F, Lübbert M. Severe cold hemagglutinin disease (CHD) successfully treated with rituximab. *Blood* 2002; 100: 1922 - 1923.
13. Siami FS, Siami GA. Cryofiltration apheresis in the treatment of cryoprecipitate induced disease. *S. Ther. Apher* 1997; 1: 58-62.