

Caracterización de la anemia hemolítica autoinmune y utilidad de la prueba de antiglobulina directa monoespecífica en el diagnóstico

Characterization of autoimmune hemolytic anemia and usefulness of the monospecific direct antiglobulin test for diagnosis

Toro-Espinosa LA¹, Jaramillo-Arbeláez P².

¹ *Docente, Investigador del Grupo de Hematopatología Molecular, Universidad de Antioquia (UDEA), Asesor científico de Biocientífica Ltda, Medellín, Colombia.*

² *Docente, Investigador del Grupo de Hematopatología Molecular, Universidad de Antioquia (UDEA), Medellín, Colombia. Miembro de la Asociación Colombiana de Hematología.*

lalejandra.toro@udea.edu.co

Fecha recepción: 29/1/2020

Fecha aprobación: 14/7/2020



ARTÍCULO
DE REVISIÓN

HEMATOLOGÍA

Volumen 24 n° 2: 55-64

Mayo - Agosto 2020

Palabras claves: Anemia hemolítica autoinmune, autoanticuerpos, prueba de antiglobulina directa, prueba de antiglobulina directa monoespecífica.

Keywords: autoimmune hemolytic anemia, autoantibodies, direct antiglobulin test, monospecific direct antiglobulin test.

Resumen

La anemia hemolítica autoinmune (AHAI) es una condición clínica caracterizada por hemólisis mediada por autoanticuerpos con o sin activación del complemento. Varios mecanismos se consideran responsables de la génesis de autoanticuerpos y la hemólisis; por ejemplo, los que alteran el ambiente de ontogenia y maduración celular así como el procesamiento de antígenos. Sin embargo, la hemólisis de origen inmune es sólo una de las causas de anemia hemolítica. Se estima que dos terceras partes de los casos son secundarios y acompañan a otras patologías hematológicas. En las últimas décadas, el entendimiento de la naturaleza de los complejos inmunes compuestos por IgG, IgM, IgA y fracciones del complemento ha

brindado información importante para el tratamiento y pronóstico de los pacientes. El objetivo de esta revisión es describir las generalidades y clasificación de la AHAI, identificar la utilidad de la prueba de antiglobulina directa monoespecífica en la detección de los complejos inmunes asociados a la enfermedad y finalmente, describir la relación que existe entre la AHAI y otras patologías hematológicas.

Abstract

Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) is a clinical condition characterized by autoantibody-mediated hemolysis with or without activation of the complement system. Several mechanisms are considered responsible for autoantibody genesis and hemolysis;

for example, the alterations in the environment of cell ontogeny and maturation, and the antigen processing. However, hemolysis of immune origin is only one cause of hemolytic anemia, among others. It is estimated that two-thirds of the cases of AIHA are secondary conditions and accompany other hematological pathologies. In recent decades, the understanding of the nature of immune complexes composed by IgG, IgM, IgA and complement fractions has provided relevant information for the treatment and prognosis of patients. This review aims to describe the basic concepts and classification of AIHA, to identify the usefulness of the monospecific direct antiglobulin test in the detection of immune complexes associated with the disease and, finally, to describe the relationship between AIHA and other hematological pathologies.

Introducción

La Anemia Hemolítica Inmune (AHI) es una condición clínica en la que anticuerpos IgG e IgM, predominantemente, se unen a la superficie de los glóbulos rojos e inician su destrucción mediante la activación de la vía del complemento o el sistema retículo endotelial; la vida media del eritrocito entonces se reduce en circulación a menos de 120 días^(1,2). Según el estímulo antigénico la AHI puede ser autoinmune (AHAI). La AHAI se clasifica según el rango térmico de los autoanticuerpos y la presencia o ausencia de enfermedad asociada. En las últimas décadas, el entendimiento de la naturaleza de los complejos inmunes que contienen IgG, IgM, IgA y/o fracciones del complemento coadyuvantes de la hemólisis ha brindado información importante para el tratamiento y pronóstico de los pacientes afectados de AHAI. Esta revisión describe las generalidades y clasificación de la AHAI, analiza la utilidad de la prueba de antiglobulina directa monoespecífica en la detección de los complejos inmunes asociados y describe la relación documentada con otras patologías hematológicas.

Historia

Georges Hayem (1898) y Fernand Widal (1907) señalaron que, a diferencia de la anemia hemolítica congénita clásica descrita por Minkowski y Anatole Chauffard, había otro tipo de anemia hemolítica clasificada como “adquirida” que se asociaba con anemia severa y acentuada debilidad. Esa anemia “adquirida” presentaba los signos y síntomas del

síndrome de Widal que consistían en icterooanemia con crecimiento esplénico, urobilinuria y hemólisis asociada a fragilidad osmótica; bajo ese nombre, describieron casos relacionados con infecciones e intoxicaciones y otros de etiología desconocida^(1,2,3). Posteriormente, Chauffard demostró la presencia de autohemolisinas en el suero de unos pocos pacientes con anemia hemolítica aguda adquirida y se refirió a ellos como “ictericias hemolisínicas”. Sin embargo, durante muchos años existió la duda de la existencia de un verdadero tipo de anemia hemolítica adquirida y la posibilidad de su relación con reacciones inmunológicas fue casi nula. La existencia de anemia hemolítica adquirida en contraste con la forma congénita fue claramente establecida por Dameshek y Schwartz, quienes evidenciaron la presencia de hemolisinas anormales en pacientes que sufrían de anemia hemolítica aguda y observaron que durante el curso de la enfermedad podía desarrollarse esferocitosis y aumento de la fragilidad osmótica^(4,5).

En 1940, Dameshek y Schwartz recopilaron los casos publicados de ictericia por anemia hemolítica adquirida y concluyeron que la gravedad de la enfermedad se relacionaba con el grado de hemólisis⁽⁴⁾. Por la misma época, Robin Coombs describió la aplicación diagnóstica de la prueba de antiglobulina humana para la investigación de la AHAI y la enfermedad hemolítica del recién nacido por incompatibilidad feto-materna Rh inicialmente descrita por Moreschi en 1908; esta prueba de laboratorio se consideró el estándar de oro en estas patologías y adoptó el nombre de Coombs. Coombs y sus colegas Arthur Mourant y Rob Race realizaron una serie de experimentos exitosos que validaron el método; los hallazgos y su aplicación en diversas enfermedades fueron publicados en *The Lancet* en 1945 y el *British Journal of Experimental Pathology* en 1946⁽⁶⁾. Coombs fue un investigador importante en la creación la Sociedad Británica de Inmunología y su trabajo tuvo un gran impacto internacional que se extiende hasta nuestra década. El papel del sistema del complemento en la fisiopatología de la AHAI no se reconoció hasta la década de 1950 cuando la hemólisis intravascular se asoció con la activación de la vía clásica del complemento^(4,5).

Epidemiología

La incidencia de AHAI es de 1 a 3 casos por 100.000 habitantes/año en la población caucásica; más del

70% de los casos nuevos se diagnostican anualmente en individuos mayores de 40 años siendo más frecuente en mujeres que en hombres en un relación 60:40^(1,3).

Mecanismos descritos en la génesis de autoanticuerpos

En condiciones normales, los linfocitos B (LB) son responsables de la respuesta inmune humoral como fuente de anticuerpos protectores innatos y adaptativos. El linaje de los LB es único debido a su fenotipo particular, las funciones reguladoras y los eventos moleculares en los que participa. La ontogenia (desarrollo, diferenciación y maduración) de los LB se lleva a cabo primariamente en el hígado fetal y la médula ósea y en forma secundaria en los tejidos linfoides periféricos. Los LB maduros se ubican en los folículos linfoides del bazo y los ganglios linfáticos y allí responden a antígenos (Ags) extraños proliferando y diferenciándose a células plasmáticas. La activación de los LB depende de la participación de los linfocitos T (LT) y de las células dendríticas foliculares⁽⁸⁾. Los LB también pueden proliferar rápidamente en los centros germinales (CG) de los órganos linfoides secundarios a partir de los centroblastos; el resultado es la producción de células plasmáticas secretoras de anticuerpos de alta afinidad y en LB de memoria⁽⁸⁾. En los CG se realizan procesos de selección que permiten liberar a la circulación periférica LB de memoria de alta afinidad y de diferentes isotipos. Estas características se producen gracias a dos mecanismos moleculares: La hipermutación somática y la conmutación isotípica. La hipermutación somática es el conjunto de mutaciones aleatorias que se producen en las regiones variables de las cadenas pesada (VH) y liviana (VL) del receptor del LB (BCR, por su abreviatura en inglés) y que es necesaria para aumentar su afinidad por el Ag. Por su parte, la conmutación isotípica permite el cambio de isotipo (o clase) del BCR; los diferentes isotipos de un BCR, sin cambiar su afinidad por el Ag, se unen a diferentes células efectoras para mediar diferentes tipos de respuesta^(8,9). La hipermutación somática y la conmutación isotípica están mediadas por muchas enzimas, pero la deaminasa de citosina inducida por activación participa de manera crítica en los dos procesos⁽⁸⁾.

El delicado equilibrio entre las señales activadoras e inhibitoras que regulan la activación normal de los

LB y su longevidad puede alterarse y predisponer a la producción de autoanticuerpos y el desarrollo de enfermedades autoinmunes^(9,10,11,12). La identificación de autoanticuerpos en pacientes con glomerulonefritis en 1949 proporcionó la primera evidencia clínica y experimental de que la enfermedad se debe a una reacción continua de anticuerpos del individuo contra antígenos específicos de sus propios órganos⁽¹³⁾.

La producción de autoanticuerpos por clones de LB autorreactivos y su interacción con los LT colaboradores conducen a la AHAI. Además, en pacientes con AHAI se ha evidenciado ignorancia de los autoantígenos eritrocitarios, activación policlonal de los LB y LT, errores en la tolerancia central o periférica y alteraciones en los inmunomoduladores de la red de citoquinas tales como el incremento de los niveles séricos de IL-1 α , IL-2/IL-2R, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17 y TNF α ^(9,10,11,12,15).

La hiperactivación de los LT en AHAI fue observada por Smirnova y cols.⁽¹²⁾ en un estudio diseñado para demostrar el papel de los LT en la AHAI y la asociación de la clonalidad con los datos clínicos. Para ello, estudiaron una cohorte de 20 individuos sanos y 33 pacientes con AHAI (13 con otros tipos de anemia y 14 con enfermedad autoinmune). Evaluaron la clonalidad de los LT mediante análisis de los reordenamientos génicos de las cadenas gama y beta del receptor del LT (TCRG y TCRB) y encontraron que en los pacientes con AHAI había mayor monoclonalidad en los LT CD8+ que en el grupo control: 48,5% y 45,5% de los pacientes tenían una alta incidencia de rearrreglos génicos clonales en TCRB y TRB respectivamente. La persistencia de LT clonales se evidenció después de la terapia y la mejoría clínica, y por eso los autores sugieren el monitoreo de los pacientes a largo plazo ante la probabilidad del desarrollo de tumores de LT.

En el caso de las AHAI secundarias a infecciones bacterianas o virales, se ha descrito la presencia de epítopes antigénicos de proteínas y carbohidratos de los microorganismos que son similares a los epítopes de moléculas presentes en los glóbulos rojos^(9,10). El mimetismo molecular entre autoantígenos y antígenos extraños es uno de los mecanismos que explican la participación de los patógenos en el inicio o aceleración de la autoinmunidad en combinación con el fracaso para mantener la autotolerancia inmunológica^(9,10).

Los complejos inmunes (Ag-Ac) pueden activar el sistema del complemento e inducir la lisis osmótica de los glóbulos rojos a través del complejo de ataque a la membrana. La destrucción de los glóbulos rojos también ocurre en el sistema reticuloendotelial porque los macrófagos activados expresan receptores de membrana para la porción Fc de la IgG (FcγR) así como receptores de fracciones del complemento (CR) que pueden reconocer los eritrocitos opsonizados y destruirlos por fagocitosis. También la hemólisis se puede presentar por el mecanismo de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC, por su abreviatura en inglés) mediado por LT CD8+ y células NK que expresan FcγR. La lisis de los eritrocitos mediada por el complemento ocurre en circulación periférica e hígado y la lisis mediada por ADCC y macrófagos en bazo y órganos linfoides^(10,11). La teoría de la persistencia de clonas de linfocitos autorreactivos, propuesta por Burnet hace más de 60 años, ha ganado un nuevo interés debido al éxito de la terapia de depleción de LB en varias enfermedades autoinmunes⁽¹⁰⁾.

Recientemente, se describió otro mecanismo asociado a la formación de autoanticuerpos: la presentación de neoantígenos asociados a tumores presentes en la superficie de las células tumorales necróticas. Estos neoantígenos activan directamente la respuesta inmune y promueven la producción de autoanticuerpos, péptidos funcionales y hormonas que promueven la anemia hemolítica paraneoplásica^(15,16). En los tejidos tumorales se encuentran niveles elevados de IgG, IgM o IgA e infiltrados de LB que se relacionan con el pronóstico de la enfermedad; esto implica que la respuesta humoral tiene un rol importante en su progresión^(15,16,17).

Clasificación etiológica de las AHAI

Etiológicamente, la AHAI se clasifica en idiopática o primaria, cuando no aparece asociada a otras patologías; y secundaria o asociada, cuando coexiste con patologías que pueden alterar el equilibrio inmunológico como ocurre en algunas infecciones, enfermedades autoinmunes o neoplasias⁽¹⁸⁾. Por otra parte, la temperatura de reacción de los autoanticuerpos permite la clasificación de la AHAI en tres tipos: i) AHAI por anticuerpos calientes, cuando la temperatura óptima de reacción de los autoanticuerpos es de 37°C; ii) AHAI por anticuerpos fríos, cuando los autoanticuerpos reaccionan a temperaturas inferior

res a la temperatura corporal (37°C) y temperaturas bajas, particularmente a 4°C; y iii) AHAI mixta, cuando es mediada por ambos tipos de anticuerpos (Tabla 1).

La AHAI por anticuerpos calientes es la más común^(10,19). Un reciente estudio, de Gutiérrez Jomarrón y cols.⁽¹⁹⁾, demostró que en una cohorte de 93 pacientes, el 85% desarrolló AHAI por anticuerpos calientes IgG y complemento.

Utilidad de la prueba de antiglobulina directa mono-específica en el diagnóstico de AHAI

El suero de Coombs que se emplea en la PAD, es una antiglobulina antihumana que permite evidenciar inmunocomplejos presentes en la membrana eritrocitaria mediante una reacción de hemaglutinación. En general, los ensayos de aglutinación en microcolumna pueden detectar como mínimo de 100 a 500 moléculas de inmunoglobulina y de 400 a 1100 de C3 por glóbulo rojo⁽¹⁸⁾. La PAD de tamizaje utiliza de rutina suero de Coombs poliespecífico con anticuerpos anti-IgG y anti-C3d. En caso de una PAD positiva o PAD negativa con fuerte sospecha clínica, es preciso realizar la PAD mono-específica para detectar de manera individual cada proteína (IgG, IgM, IgA y/o C3b, C3d) fijada a la membrana eritrocitaria. En la PAD es estrictamente necesaria la inclusión de un control de eritrocitos suspendidos en solución salina isotónica para descartar posibles interferencias por aglutinación espontánea⁽¹⁶⁾.

Los autoanticuerpos más frecuentes en la AHAI están dirigidos contra Acs del sistema Rh^(1, 3, 10) y son de isotipo IgG; en tal sentido, realizar técnicas de elución en pacientes con AHAI son útiles para determinar la especificidad relativa de los autoanticuerpos IgG contra el sistema Rh. Los Acs IgG son los principales mediadores de la hemólisis extravascular en el sistema reticuloendotelial; las subclases IgG1 e IgG3 acortan la vida de los eritrocitos de manera más eficiente que las IgG2 e IgG4⁽²⁰⁾. Los autoanticuerpos de isotipo IgA generalmente se asocian a los IgG y excepcionalmente se encuentran como causantes exclusivos de AHAI⁽¹⁰⁾ (Imagen 1). La IgM es una inmunoglobulina pentamérica con una alta capacidad de fijación del complemento en comparación con otros isotipos de Igs y media la hemólisis intravascular principalmente y, en menor medida, la extravascular como resultado del depósito de C3d en la membrana del eritrocito^(1,10). Algunos

Tabla 1. Clasificación etiológica de las anemias hemolíticas autoinmunes (AHAI)

AHAI por anticuerpos calientes (IgG)
A. Primaria (idiopática)
B. Secundaria o asociada a: <ol style="list-style-type: none"> 1. Desórdenes linfoproliferativos (linfoma Hodgkin) 2. Desórdenes reumáticos (Lupus Eritematoso Sistémico) 3. Neoplasias no linfoides (tumores de ovario) o enfermedades inflamatorias crónicas (colitis ulcerativa) 4. Medicamentos (alfa-metildopa)
AHAI por anticuerpos fríos (IgM)
Síndrome de aglutininas frías
A. Primario (idiopático)
B. Secundario o asociado a: <ol style="list-style-type: none"> 1. Síndromes linfoproliferativos: leucemia linfocítica crónica, linfoma de LB, macroglobulinemia de Waldeström 2. Infecciones: mononucleosis infecciosa (virus de Epstein Barr), <i>Mycoplasma pneumoniae</i>, <i>Listeria monocytogenes</i>, <i>Treponema pallidum</i> y menos frecuentemente por adenovirus, citomegalovirus, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), varicela zóster, influenza)
Hemoglobinuria paroxística a frigore (por frío)
A. Primaria (idiopática)
B. Secundaria o asociada a: <ol style="list-style-type: none"> 1. Infecciones virales de vías respiratorias altas: sarampión, parotiditis, varicela, citomegalovirus, Epstein Barr, adenovirus, influenza A. 2. Infecciones bacterianas: <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Escherichia coli</i>, <i>Treponema pallidum</i>.
AHAI mixta (autoanticuerpos IgM + IgG)
A. Primaria o idiopática
B. Secundaria (procesos reumáticos o neoplásicos)

(Adaptada y modificada de 3 y 18)

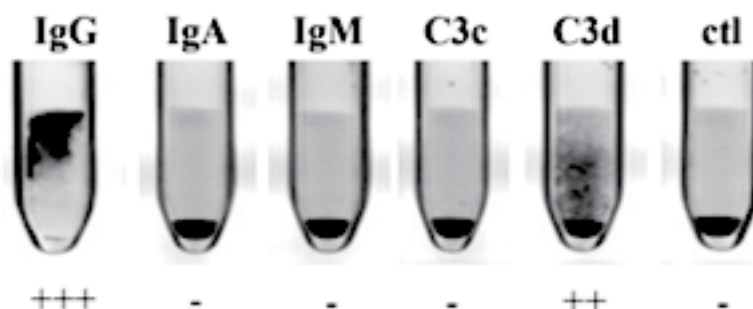


Imagen 1. Prueba de antiglobulina directa monoespecífica en microcolumnas de gel. Resultados de un paciente con AHAI por anticuerpos calientes IgG (3+) y presencia de C3d (2+) en la membrana de los eritrocitos. Ctl: control salino: negativo. Prueba realizada con la tarjeta DC screening I (Diamed/BioRad).

autoanticuerpos de clase IgM están dirigidos contra el sistema I/i, su temperatura óptima de reacción es de 4°C y causan AHAI por anticuerpos fríos. Sin embargo, es importante señalar que los anticuerpos fríos gozan de gran amplitud térmica y pueden reaccionar a temperaturas más altas (Imagen 2).

Como se mencionó anteriormente, la AHAI mixta se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos IgG e IgM, acompañada generalmente de complemento. Este tipo de AHAI es menos frecuente (Imagen 3).

El sistema de complemento juega un papel importante en la AHAI por anticuerpos calientes y en la AHAI por anticuerpos fríos. En los primeros casos la IgG unida a los eritrocitos es capaz de fijar el complemento mediante la fracción C1 y activar la vía clásica del complemento. En los segundos casos, los anticuerpos IgM de amplio rango térmico y activos en calor, son potentes activadores del complemento pero generalmente no se detectan en los glóbulos rojos. De hecho, se ha reportado que se unen temporalmente a la membrana, activan el com-

plemento y luego se desprenden, por lo cual solo puede evidenciarse la presencia de fracciones del complemento en las pruebas de Coombs. Después de la activación del complemento, la fagocitosis de eritrocitos opsonizados ocurre principalmente en el hígado, aunque también puede ocurrir la hemólisis intravascular^(10,16) (Imagen 4).

Desde el punto de vista diagnóstico, hay dos aspectos fundamentales para la AHAI: evidenciar la existencia de autoanticuerpos contra los eritrocitos y la existencia de signos de hemólisis tales como disminución de la hemoglobina y el hematocrito, reticulocitosis, policromatofilia, poiquilocitosis, hiperbilirrubinemia indirecta, aumento de deshidrogenasa láctica (DHL), disminución de haptoglobina y presencia de hemoglobinuria. Es importante señalar que una PAD negativa no descarta el diagnóstico de AHAI en casos de fuerte sospecha clínica, síntomas y signos de hemólisis^(1,10,21,22). Las causas más asociadas a este hallazgo comprenden: la destrucción acelerada de las inmunoglobulinas in vivo, características biológicas

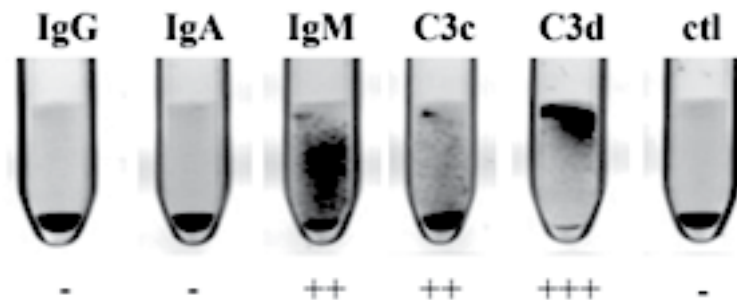


Imagen 2. Prueba de antiglobulina directa mono-específica en microcolumnas de gel. Resultados de un paciente con AHAI por anticuerpos fríos IgM (2+) y presencia de C3c (2+) y C3d (3+) en la membrana de los eritrocitos. Ctl: control salino: negativo. Prueba realizada con la tarjeta DC screening I (Diamed/BioRad).

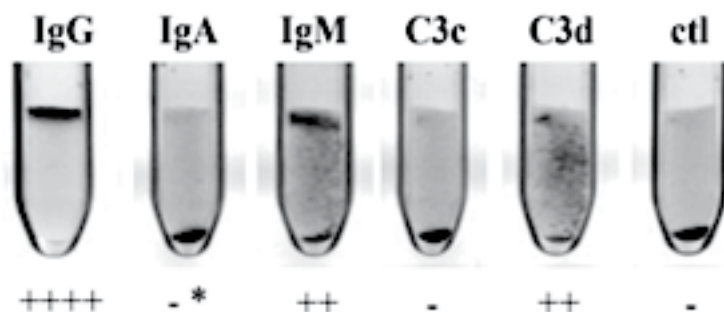


Imagen 3. Prueba de antiglobulina directa mono-específica en microcolumnas de gel. Resultados de un paciente con AHAI mixta con IgG (4+), IgM (2+) y presencia de C3d (2+) en la membrana de los eritrocitos. Ctl: control salino: negativo. Prueba realizada con la tarjeta DC screening I (Diamed/BioRad).

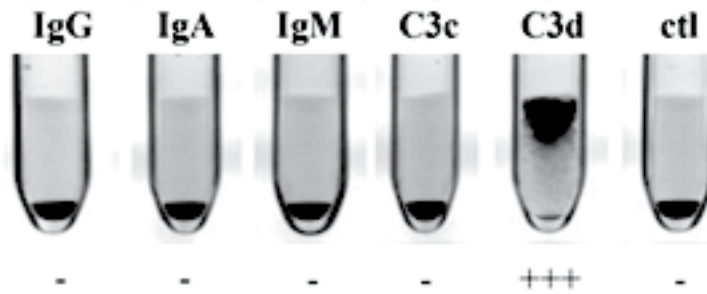


Imagen 4. Prueba de antiglobulina directa mono-específica en microcolumnas de gel. Resultados de un paciente con AHAI con presencia de C3d (3+) en la membrana de los eritrocitos. Ctl: control salino: negativo. Prueba realizada con la tarjeta DC screening I (Diamed/BioRad).

de los autoanticuerpos IgM las cuales pueden disociarse rápidamente de la membrana de los hematíes o limitaciones de sensibilidad y especificidad del método diagnóstico.⁽³⁾

Asociación de la AHAI con otros procesos hematológicos

Se estima que una tercera parte de los casos de AHAI son idiopáticas y dos terceras partes son asociadas a otros procesos hematológicos predominantemente los síndromes linfoproliferativos como leucemia linfoide crónica en 4 al 10%.⁽¹⁾ En relación con linfomas no Hodking recientemente Zhou y cols.⁽²⁵⁾ han informado una incidencia de AHAI en linfoma angioinmunoblástico de células T de 7,31%, linfoma de células marginales de 6,25%, linfoma del manto 2,3% y linfoma no clasificable 4,25%. Los factores más influenciados en la producción de autoanticuerpos implican la fisiopatología tumoral y la terapia farmacológica la cual consta de quimioterapia y análogos de purinas que buscan la inactivación de señal del receptor BCR pero induce a cambios en la regulación de las células T alterando los procesos inmunológicos^(23,24,25). Visco y cols.⁽²⁴⁾ han descrito en un reciente trabajo sobre la etiología de las citopenias en una cohorte de 86 pacientes con LLC al momento diagnóstico, que las citopenias de origen autoinmune se presentaron en 31,3% y las citopenias por insuficiencia medular en 68,6% de los pacientes. La supervivencia en ambos casos, no presentó diferencias estadísticamente significativas. El Mieloma Múltiple (MM) es otra neoplasia hematológica que se asocia con la presencia de AHAI; esta neoplasia es caracterizada por la proliferación monoclonal de células plasmáticas en la médula ósea las cuales sintetizan inmunoglobulinas auto-reactivas que causan destrucción ósea, falla renal y

supresión de la hematopoyesis. En un estudio prospectivo de 18 meses realizado por Kashiap y cols.⁽²⁶⁾, siguieron la evolución de 17 pacientes con MM y observaron que el 41.8% desarrolló AHAI. En un reciente reporte de caso documentado Naithani R y cols.⁽³³⁾ se informó la AHAI como una forma de debut de MM en un paciente de 39 años con signos y síntomas característicos de AHAI; por lo anterior, los autores sugieren que el MM debe considerarse como diagnóstico diferencial de los casos de AHAI. La AHAI también se presenta en neoplasias no hematolinfoides; un reporte de caso publicado por Muñoz-Ibarra et al.⁽²⁷⁾ evidenció en una paciente de 71 años, diabética e hipertensa, signos y síntomas de AHAI como manifestación de un cáncer de células renales (carcinoma de células claras bien definido). Es bien conocido que, los procesos tumorales pueden mostrar su primera manifestación con alteraciones inespecíficas no originadas por invasión local ni por metástasis, sino por los denominados síndromes paraneoplásicos que pueden aparecer mucho tiempo antes de la sintomatología del tumor. En el carcinoma de células renales se ha estimado que un tercio de los pacientes afectados muestran signos y síntomas de síndrome paraneoplásico que comprende desde síntomas constitucionales (fiebre, pérdida de peso), hasta trastornos específicos metabólicos, bioquímicos y hematológicos. La AHAI paraneoplásica se informó inicialmente en un quiste de ovario benigno en 1938 y posteriormente se informó su asociación tumoral en un paciente con cistadenocarcinoma pseudomucinoso en 1945. Posteriormente, otros casos han sido informados en la literatura; en tal sentido, Kah Poh Loh et al.⁽²⁸⁾ describieron un reporte de caso sobre AHAI paraneoplásica en una paciente de 77 años con carcinoma de ovario. Otros autores han evidenciado la presentación de AHAI

en el carcinoma gástrico tipo adenocarcinoma ^(29,30) y sarcoma de Kaposi ⁽¹⁵⁾.

Respecto a las enfermedades autoinmunes, la AHAI también se ha informado en Lupus Eritematoso Sistémico (LES), esclerodermia, artritis reumatoide y colitis ulcerativa ^(15,31). El LES es la entidad que presenta la mayor frecuencia de anemias hemolíticas severas y recurrentes que requieren soporte transfusional durante el curso de la enfermedad. El primer reporte de anticuerpos antinucleares (ANA) publicado en 1957 describió autoanticuerpos anti-DNA en el suero de pacientes con LES y desencadenó el interés de los investigadores respecto a los mecanismos de entrada de dichos autoanticuerpos a la célula. Posteriormente se informó que los ANA (contra RNP, Ro, La y Sm, proteína ribosómica P, proteínas de cromatina y ADN) obtenidos de sueros humanos o mediante inmunización experimental en animales, tienen la capacidad de penetrar en las células vivas e interferir con el DNA tanto in vitro como in vivo. ⁽³¹⁾ Algunos de los mecanismos por los cuales los autoanticuerpos pueden entrar a las células sugieren endocitosis dependiente de la fijación a un FcR o a proteínas de membrana como miosina, calreticulina y caveolina. Algunos autoanticuerpos pueden unirse al DNA extracelular y luego ser llevados al núcleo por transportadores de nucleósidos ⁽¹⁵⁾. Asimismo, el riesgo de algunos tipos de cáncer es significativamente alto en algunas enfermedades autoinmunes; por ejemplo, existe una relación entre el síndrome de Sjögren y el desarrollo de linfomas ⁽¹⁵⁾. A su vez, los tumores pueden inducir la producción de autoanticuerpos de reacción cruzada con los autoantígenos cerebrales; si dichos Acs atraviesan la barrera hematoencefálica pueden causar encefalitis autoinmune ⁽³²⁾.

Adicionalmente, la AHAI puede acompañar algunas situaciones de inmunodeficiencia (hipogamaglobulinemia, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana/VIH) y en las infecciones de la infancia por virus hepatotrópicos, en particular citomegalovirus, virus de Epstein Barr y hepatitis B ^(34,35). También existen casos de AHAI en infección por virus de hepatitis A (VHA), aunque no es frecuente en la historia natural de la infección. Por ejemplo, Melo y cols. ⁽³⁶⁾ documentaron un cuadro hemolítico severo en un paciente masculino de 2 meses con hepatitis A, sin antecedentes previos de hemólisis con una PAD positiva y anticuerpos IgM anti-VHA positivos, bili-

rrubina con valores 20 veces mayores a los de referencia y aminotransferasas 40 veces por encima del rango normal. Dado que el diagnóstico se consideró en la fase temprana de la infección viral, los niveles de IgG no fueron significativos; sin embargo, aunque la hemólisis fue mediada por IgM no se descartó la participación de IgG ⁽³¹⁾. En pacientes con hepatitis A, la hemólisis se ha observado cuando hay déficit concomitante de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH). Esta enzima pertenece a la única vía que genera una forma reducida de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH), que puede reducir al glutatión oxidado y proteger a las células del daño oxidativo. Sin embargo, Ozbay y cols. ⁽³⁷⁾ observaron hemólisis en el 87% de pacientes con deficiencia de G6PDH y en el 23% de pacientes con hepatitis viral sin deficiencia de la enzima; un hallazgo que sugiere que hay casos de hepatitis que pueden cursar con AHAI cuando hay alteraciones en el metabolismo del glutatión.

El parvovirus humano B19 (HPV B19) es el agente etiológico del eritema infeccioso. En pacientes con procesos hemolíticos crónicos, el HPV B19 causa crisis aplásicas transitorias y los individuos inmunocomprometidos con viremia persistente de HPV B19 pueden desarrollar aplasia pura de la serie roja. El receptor celular del virus es el Ag de grupo sanguíneo P; esto explica el tropismo viral por los precursores eritroides y la reactividad cruzada de los autoanticuerpos implicados en la AHAI ⁽³⁸⁾. Los autoanticuerpos implicados en la respuesta contra HPV B19 pueden a su vez reaccionar contra los eritrocitos y las plaquetas, especialmente en pacientes con Síndrome de Evans ⁽³⁸⁾.

Conclusiones

La AHAI es una condición clínica caracterizada por hemólisis mediada por autoanticuerpos y acompaña patologías hematológicas, autoinmunes e infecciosas. Los mecanismos implicados en la generación de autoanticuerpos incluyen la alteración del delicado equilibrio entre las señales activadoras e inhibitoras que regulan a los LB y su longevidad, así como el procesamiento de Acs. La naturaleza de los autoanticuerpos y su rango térmico de reacción permiten clasificar la AHAI. La PAD monoespecífica identifica la naturaleza de los inmunocomplejos presentes en la membrana de los eritrocitos sensibilizados y en conjunto con otros análisis de laborato-

rio es necesaria para brindar información al médico especialista para el tratamiento y pronóstico de los pacientes afectados.

Agradecimientos

Los autores agradecen a Daniel Téllez Paz, Paula

Gaviria García y Marta Mesa por los aportes recibidos para la preparación de este artículo de revisión. A Biocientífica Ltda. y al grupo de hematopatología molecular de la Universidad de Antioquia (UDEA) por el apoyo tecnológico y científico para la investigación en hematología y banco de sangre.

Conflictos de interés: Leidy Alejandra Toro-Espinosa declara tener conflicto de interés porque ha recibido honorarios de Biocientífica Ltda. (Distribuidor de BioRad para Colombia) como conferencista y asesora científica en inmunohematología. Patricia Jaramillo-Arbeláez P no declara ningún conflicto de intereses.

References

1. Naik R. Warm Autoimmune Hemolytic Anemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2015;29(3):445–53.
2. Packman CH. The spherocytic haemolytic anaemias. *Br J Haematol* 2001;112:888–99.
3. Chaudhary R, Das S. Autoimmune hemolytic anemia: From lab to bedside. *Asian J Transfus Sci* [Internet]. 2014;8(1):5.
4. Dameshek W, Schwartz SO. Acute hemolytic anemia (acquired hemolytic icterus, acute type). *Medicine* 1940;19:231–327.
5. Pierce R, Reid M. *Bloody Brilliant: a history of blood groups and blood groupers*. AABB. 2016
6. Usher R, Coombs R, Fox JB, Spencer HB. *Obituaries*. (February) 2006;332.
7. Rattarittamrong E, Eiamprapai P, et al. Clinical characteristics and long-term outcomes of warm-type autoimmune hemolytic anemia. *Hematology* [Internet]. 2016;5332(August):1–7.
8. Lebien TW, Tedder TF. B lymphocytes: How they develop and function. *Blood*. 2008;112(5):1570–80.
9. Fagiolo, E., and C. Toriani-Terenzi. 2003. Mechanisms of immunological tolerance loss versus erythrocyte self-antigens and autoimmune hemolytic anemia. *Autoimmunity*. 36: 199–204. Review.
10. Barcellini W. New insights in the pathogenesis of autoimmune hemolytic anemia. *Transfus Med Hemother* 2015;42:287-293.
11. McQueen F: A B cell explanation for autoimmune disease: the forbidden clone returns. *Postgrad Med J*. 2012;88:226–233.
12. Smirnova SJ, Sidorova J V, et al. Expansion of CD8+ cells in autoimmune hemolytic anemia. *Autoimmunity*. 2016;49(3):147–54.
13. Lange K, Gold MM, et al. Autoantibodies in human glomerulonephritis. *J Clin Invest*, 1949, vol. 28 (pg. 50-55)
14. Fagiolo E, Toriani-Terenzi C. Th1 and Th2 cytokine modulation by IL-10/IL-12 imbalance in autoimmune haemolytic anaemia (AIHA). *Autoimmunity*. 2002;35(1):39–44.
15. Wu J, Li X, et al. The roles and applications of autoantibodies in progression, diagnosis, treatment and prognosis of human malignant tumours. Vol. 16, *Autoimmunity Reviews*. 2017. p. 1270–81.
16. Palla AR, Khimani F, Craig MD. Warm autoimmune hemolytic anemia with a direct antiglobulin test positive for C3 and negative for IgG: A case study and analytical literature review of incidence and severity. *Clin Med Insights Case Reports*. 2013;6:57–60.
17. Puthenparambil J, Lechner K, Kornek G. Autoimmune hemolytic anemia as a paraneoplastic phenomenon in solid tumors: A critical analysis of 52 cases reported in the literature. *Wien Klin Wochenschr*. 2010;122(7–8):229–36.
18. Cortés A, Muñiz M. *Inmunohematología básica y aplicada*. Primera Edición. GCIAMT.2014

19. Gutiérrez Jomarrón I, López Rubio M, et al. Anemias hemolíticas autoinmunes: estudio retrospectivo de 93 pacientes. *Medicina Clinica*. 2020;154(9):331–7.2.
20. Bencomo-hernández DAA, Alfonso-valdés DME, Onel M. Relación entre hemólisis con la presencia y cuantificación de inmunoglobulinas en hematíes, en la anemia hemolítica autoinmune Relation between hemolysis with presence and quantification of immunoglobulin in red blood cells in cases of autoimmune hemolyt. 2010;26(4):315–27.
21. Sekhar Das Sudipta. Clinical and serological characterization. *Annals of Hematology* 88(8):727-32 • February 2009
22. Agramonte M, Montero A, Galan L, Gonzalez A, Cristo V. Caracterización clínica y de laboratorio de la anemia hemolítica autoinmune: estudio retrospectivo de 15 casos. *Rev Cuba Hematol Inmunol y Hemoter [Internet]*. 2015;31(4):426–33.
23. Packman C. The clinical pictures of autoimmune hemolytic anemia. *Transfus med hemother* 2015;42:317-324
24. Visco C, Cortelezzi A, et al. Autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia at disease presentation in the modern treatment era: Is stage C always stage C? *Leuk Lymphoma*. 2014;55(6):1261–5.
25. Zhou, J., Wu, M., et al. Clinical analysis of 20 patients with non-Hodgkin lymphoma and autoimmune hemolytic anemia. 2020; 99 (7), p e19015
26. Kashyap R, Singh A, Kumar P. Prevalence of autoimmune hemolytic anemia in multiple myeloma: A prospective study. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2016;12(2):e319–22.
27. Muñoz Ibarra E.L. et al. Anemia hemolítica en el síndrome paraneoplásico en carcinoma de células renales. *Rev Mex Urol* 2013;73(2):92-95
28. Loh KP, Kansagra A, Asik A, Ali S, Dahiya S. Paraneoplastic autoimmune hemolytic anemia in ovarian cancer: A marker of disease activity. *Rare Tumors*. 2015;7(1):4–7.
29. Knief J, Reddemann K, et al. High Density of Tumor-infiltrating B-Lymphocytes and Plasma Cells Signifies Prolonged Overall Survival in Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction. *Anticancer Res*. 2016;36(10):5339–46.
30. Agrawal K, Alfonso F, Report C. Case Report A Rare Association of Autoimmune Hemolytic Anemia with Gastric Adenocarcinoma. 2017;2017:5–10.
31. Aggarwal A. Role of autoantibody testing. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2014;28(6):907–20.
32. Graus F, Saiz A, Dalmau J. Antibodies and neuronal autoimmune disorders of the CNS. *J Neurol*. 2010;257(4):509–17.
33. Naithani, R., & Dayal, N. (2020). Autoimmune Hemolytic Anemia as Presenting Manifestation of Multiple Myeloma. *Indian J of Hematol Blood Transf*. 2020. doi:10.1007/s12288-019-01252-0
34. Troselj-Vukic B, Milotic I, Milotic F, Crnic-Martynovic M, Grahovac B. Cytomegalovirus reactivation after low-dose steroid treatment for hemolytic anemia in a patient with primary Epstein-Barr virus infection. *Wien Klin Wochenschr*. 2007;119(13–14):435–7.
35. Vukijc T et al. Cytomegalovirus reactivation after low-dose steroid treatment for hemolytic anemia in a patient with primary Epstein-Barr virus infection. *Wien Klin Wochenschr* 2007 119/13–14: 435–437
36. Melo CLS, Sanguino SIJ, et al. Anemia hemolítica autoinmune postinfección por virus de la Hepatitis A. Reporte de caso. *MedUNAB*. 2010;13(3):173–6.
37. Ozbay Hosnut F, Ozcay F, et al. Etiology of hemolysis in two patients with hepatitis A infection: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency or autoimmune hemolytic anemia. *Eur J Pediatr*. 2008;167(12):1435–9.
38. Zikidou P, Grapsa A, et al. Parvovirus B19-triggered Acute Hemolytic Anemia and Thrombocytopenia in a Child with Evans Syndrome. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2018;10(1):e2018018.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.