



FUCS

Repertorio

de Medicina y Cirugía

Vol. XX
(Núm. Supl.X)
2024

ISSN: 0121-7372 • ISSN electrónico: 2462-991X

PREPRINT

Reporte de caso

Anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos fríos asociada con infección severa por SARS-COV-2 ¿causalidad o casualidad?

Cold antibody autoimmune hemolytic anemia associated with severe SARS-COV-2 infection ¿causality or chance?

Jhoan Emmanuel Orjuela MD^a
Kelly Alejandra Gómez MD^b
Nicolás Yory Montalvo MD^c
Martín Ocampo MD^d
Leopoldo Garcés MD^e

^a Medicina Interna, Universidad Libre de Cali, Grupo Interinstitucional de Medicina Interna-GIMI1-. Cali, Colombia.

^b Médica general, Asistencial Unidad de Cuidados Intensivos Clínica Versalles Cali, Colombia.

^c Médico interno, Universidad Javeriana, Cali, Colombia.

^d Médico internista, Clínica Versalles, Cali, Colombia.

^e Médico internista intensivista, Clínica Versalles, Cali, Colombia.

RESUMEN

Introducción: la enfermedad por COVID-19 abarca un amplio abanico de manifestaciones, desde casos asintomáticos hasta severos, en donde la falla respiratoria y el síndrome de distrés respiratorio agudos son entidades con alta tasa de mortalidad. Dentro de las manifestaciones extrapulmonares las hematológicas están tomando gran interés, encontrándose entre ellas las anemias hemolíticas autoinmunes. **Presentación del caso:** paciente con COVID-19 severo y documentación de anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos fríos. **Discusión:** se centra en la literatura encontrada desde que se declaró la pandemia por COVID-19 y su relación con la entidad hematológica en cuestión. **Conclusiones:** la importancia de este reporte radica en reconocer la relación existente de estas dos entidades para el tratamiento oportuno.

Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV-2, anemia hemolítica autoinmune, enfermedad por aglutininas frías.

© 2024 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Fecha recibido: marzo 13 de 2023

Fecha aceptado: enero 19 de 2024

Autor para correspondencia:

Dr. Jhoan Emmanuel Orjuela:

orjuelae@gmail.com

DOI

10.31260/RepertMedCir.01217372.1461

Citar este artículo así: Orjuela JE, Gómez KA, Montalvo NY, Ocampo M, Garcés L. Anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos fríos asociada con infección severa por SARS-COV-2 ¿Causalidad o casualidad?. Repert Med Cir. <https://doi.org/10.31260/Repert Med Cir.01217372.1461>

ABSTRACT

Introduction: COVID-19 disease has a wide spectrum of manifestations, going from asymptomatic to severe cases, where respiratory failure and acute respiratory distress syndrome feature a high mortality rate. Among the extrapulmonary manifestations, hematologic manifestations, including autoimmune hemolytic anemias, are becoming of great interest. **Case presentation:** a patient with severe COVID-19 disease and documented cold antibody autoimmune hemolytic anemia. **Discussion:** is focused on the literature found since the COVID-19 pandemic was declared and its relationship with said hematologic disorder. **Conclusions:** the importance of this report lies in recognizing the relationship between these two entities to provide timely treatment.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, autoimmune hemolytic anemia, cold agglutinin disease.

© 2024 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por *Coronavirus 2019 (COVID-19/SARS-CoV-2)* fue reportada por primera vez a finales de 2019 y declarada una pandemia el 11 de marzo 2020 por la Organización Mundial de la Salud (OMS).¹ Los pacientes con SARS-CoV-2 pueden ser asintomáticos o padecer complicaciones pulmonares asociadas con neumonía, falla respiratoria, síndrome de distrés respiratorio agudo^{2,3} y ha sido causante de millones de muertes a nivel mundial desde su identificación. Debido a su síndrome hiperinflamatorio y a la liberación fulminante de citoquinas proinflamatorias, pueden existir manifestaciones sistémicas que exacerban patologías crónicas, predisponiendo a un riesgo cardiovascular elevado y desencadenando anormalidades hematológicas.¹ Se han documentado casos de COVID-19 y la aparición concomitante de anemia hemolítica autoinmune(AHAI) a nivel mundial.^{2,4} En Colombia, Burbano et. encontró que la prevalencia de anemia y una prueba de antiglobulina directa positiva en el contexto de infección por COVID-19 era del 19.4%, sin embargo, es de anotar que todos los casos registrados correspondieron a anticuerpos calientes y no se registraron casos por anticuerpos fríos.⁵ A continuación reportamos una paciente con COVID-19 severo asociado con AHAI por anticuerpos fríos, centrando la discusión en el tratamiento recibido y las similitudes y divergencias entre el caso y los reportados a nivel mundial.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina de 62 años de edad sin antecedentes patológicos, con cuadro clínico que se inició por tos no productiva, congestión nasal, astenia, adinamia y disnea, con reporte de antígeno para SARS-CoV-2 positivo. Consulta a urgencias donde se evidenció en regulares condiciones

generales, tensión arterial 120/75 mmHg, frecuencia cardíaca 85 latidos/minuto, frecuencia respiratoria 25 por minuto y saturación capilar de oxígeno 83%, requiriendo oxígeno con alto flujo. A la auscultación los campos pulmonares revelaron hipoventilación en todos los cuadrantes. Durante su estancia se evidenció insuficiencia respiratoria tipo I, con requerimiento de ventilación mecánica invasiva y protocolo de pronosupinación NEWS 2 score: 7 puntos, CALL score, 9 puntos, siendo trasladada a la unidad de cuidados intensivos para su manejo. Se detectó trastorno severo de la oxigenación Pa/FiO₂ de 70 y marcadores de severidad elevados, hiperferritinemia de 1,200 ng/mL, lactato deshidrogenasa en 546 U/L y signos de sobreinfección bacteriana a nivel pulmonar, por lo que recibió manejo con meropenem (5 días), vancomicina (5 días) y caspofungina (10 días) que fueron suspendidos al aislar en el urocultivo *Cándida albicans* y negatividad en los hemocultivos.

Para el manejo del COVID-19 recibió dexametasona y enoxaparina con dosis de profilaxis antitrombótica. Se tomó tomografía axial computarizada (TAC) de tórax simple (**figura 1**) con cambios compatibles con infección por COVID-19 y signos de sobreinfección bacteriana. Durante su evolución se evidenció un descenso significativo en los niveles de hemoglobina, al ingreso era de 11 g/dL, y a los 10 días 6 g/dL, de características normocítica y normocrómica. Se evidenció una anemia hemolítica autoinmune (hiperbilirrubinemia indirecta de 3.9 mg/dL, LDH 1.114 u/L, haptoglobina <1 mg/dL, reticulocitosis) asociada con Coombs directo positivo. La diferenciación del Coombs fraccionado y las aglutininas en frío tardaron en reportarse por parte del laboratorio clínico, y ante la sospecha de una AHAI de anticuerpos calientes en curso, se suspendió el manejo con dexametasona y se indicaron pulsos de metilprednisolona 1 g IV/día por 3 días. La respuesta al tratamiento no fue óptima, la hemoglobina

no ascendió lo esperado y en algún momento requirió soporte transfusional por inestabilidad hemodinámica. Dichos niveles se estabilizaron una vez se logró el control del foco infeccioso y se extubó al día 9 de la enfermedad. A los 10 días el Coombs fraccionado C3d fue positivo y las aglutininas al frío positivas; con lo cual se estableció el diagnóstico tardío de AHAI de anticuerpos fríos. La función tiroidea y el nivel de vitamina B12 fueron normales, había hipocomplementemia de C3 (87 mg/dL) y C4 y (8 mg/dL), ANAS y antiDNA no reactivos, factor reumatoide de 32 U/L, anticuerpos antipéptidocitrulinados negativos, anticuerpos extractables del núcleo con positividad para Anti-La de 59.30 y estudios con resultados no reactivos para enfermedades infecciosas rubeola, citomegalovirus, Epstein Barr, hepatitis B, hepatitis C, VIH y serología. La electroforesis de proteínas mostró hipogammaglobulinemia, hipoalbuminemia y aglutininas al frío positivas. Se reinterrogó a la paciente negando síntomas SICCA o extraglandulares, y al día 20 egresa de la UCI sin soporte hemodinámico ni respiratorio, para continuar el proceso de rehabilitación en las salas de medicina interna.

DISCUSIÓN

Si algo debemos tener en cuenta es que la infección severa por *COVID-19* es un estado hiperinflamatorio.⁶ Lo encontrado en la literatura mundial conlleva a considerar la enzima convertidora de angiotensina-2 (ECA-2), como un correceptor clave en la invasión sistémica de la *COVID-19*, teniendo en cuenta que se encuentra sobreexpresada en el sistema vascular.⁶ La anemia hemolítica autoinmune es un desorden poco común caracterizado por la producción de autoanticuerpos contra los glóbulos rojos y sus componentes moleculares, los cuales son destruidos a través de una reacción inmunomediada por el complemento y el sistema retículoendotelial (SRE).⁶ Aunque es poco clara su patogénesis, se presupone que la infección por *COVID-19* podría exacerbar una crisis de hemólisis en el contexto de un estado proinflamatorio que active el sistema del complemento y el SRE⁷ en tanto la infección actúa a través del mecanismo de mímica molecular.⁸

Dentro de su patología, la relación con el SRE y el receptor de la ECA-2, la enfermedad por SARS CoV 2 pueden aportar a la hemólisis. Cavezzi y col. (2020) en una revisión, señalan que la infección SARS-CoV-2 se asocia con el daño directo de los glóbulos rojos circulantes, además de sus precursores en la médula ósea o de forma indirecta por coagulopatía intravascular y tormenta de citoquinas a través de los anti-ABS⁹ (figura 2). Serológicamente se clasifica en AHAI por anticuerpos calientes (IgG +/- C3d), fríos (IgM o C3d) o mixtos.^{1,10,11} Los hallazgos característicos son anemia,

reticulocitosis, esquistocitos y aglutinación de glóbulos rojos en un extendido de sangre periférica, LDH elevada e hiperbilirrubinemia indirecta con niveles de haptoglobina

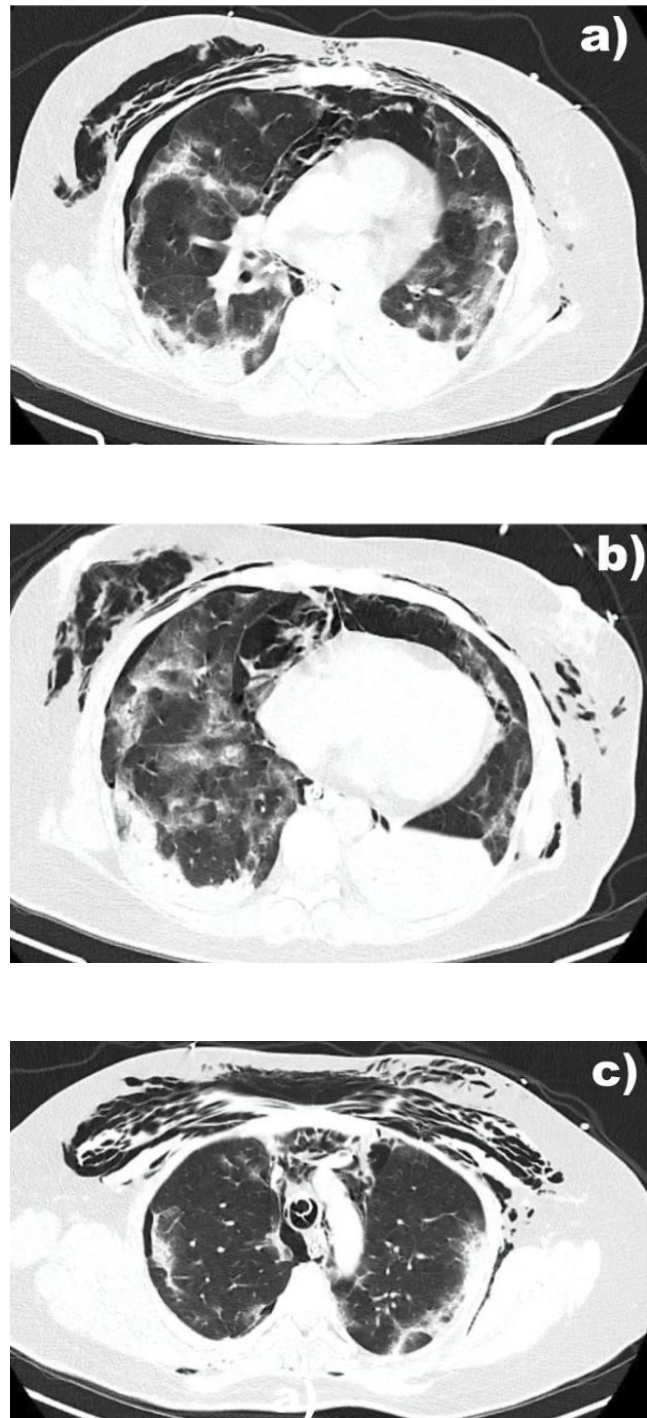


Figura 1. Tomografía axial computarizada de tórax simple: extenso enfisema de la pared torácica, cámara de hidroneumotórax bilateral con características laminares, inferior al 20% (a y b). Se aprecian zonas de aumento en la densidad del parénquima pulmonar por opacidades en vidrio esmerilado y probables atelectasias comprometiendo la región subpleural de los lóbulos superiores y en especial los inferiores (a, b y c). Fuente: los autores.

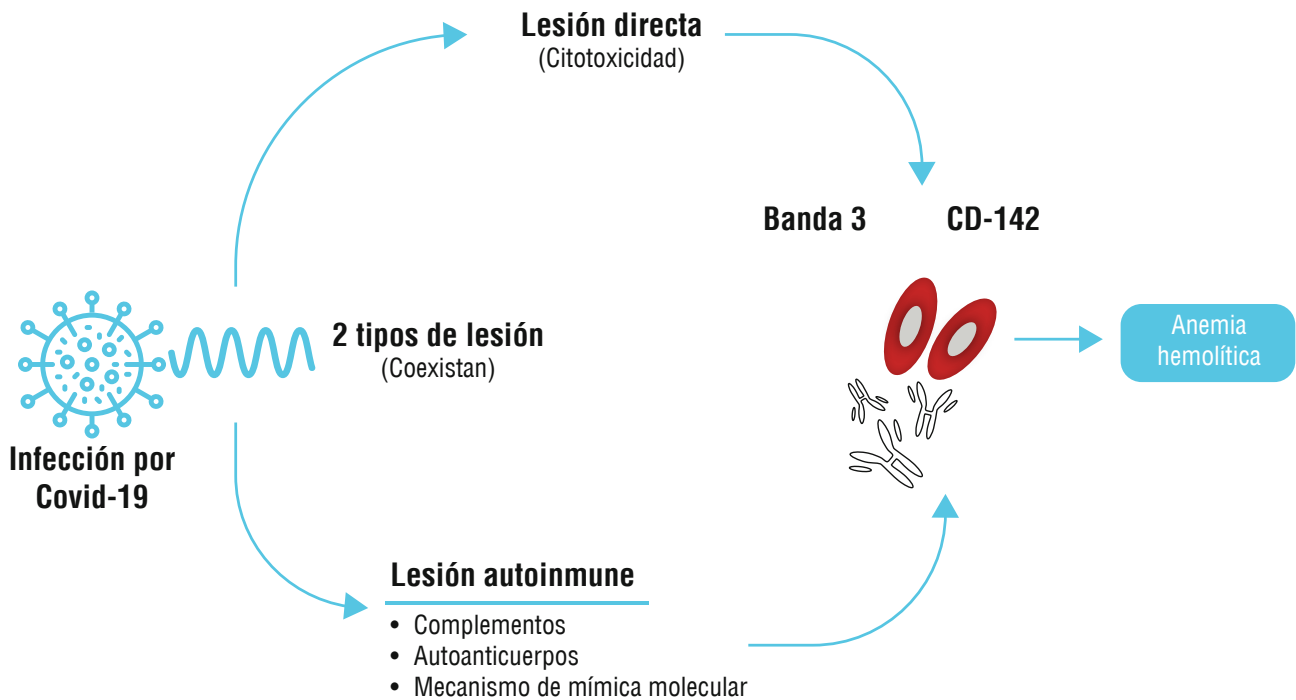


Figura 1. Mecanismos de injuria asociados con anemia hemolítica secundaria a la infección por COVID-19. Se tiene la hipótesis de los dos tipos de lesión, en donde por citotoxicidad directa se obtiene lisis de los eritrocitos, consecuente liberación de proteínas de membrana eritrocitaria como la Banda 3 y CD-142, generación de anticuerpos contra los mismos y posterior eliminación en el sistema reticuloendotelial. Se postula el concepto de lesión inmune, dada por las distintas vías, sea complemento, autoanticuerpos o mimetismo molecular que ulteriormente van a resultar en un cuadro hemolítico. Fuente: los autores.

disminuidos. La positividad del Coombs directo confirma la autoinmunidad y el fraccionamiento de la prueba, permite una clasificación serológica. La LDH también se eleva en COVID-19, lo cual hace difícil el diagnóstico.¹⁰ Los desencadenantes de la AHAI son enfermedades linfoproliferativas e infecciones por *Mycoplasma* y virus como *EpsteinBarr*, *Coxsackie virus*, *Citomegalovirus*, *Hepatitis C*, *Parvovirus B19*, *VIH*, *Rubeola virus*, *Legionella*, *Varicela Zoster virus* y como una entidad emergente la infección por COVID-19.^{6,7,8} La paciente del presente reporte no contaba con antecedentes de enfermedades linfoproliferativas y se descartaron otras infecciones que pudiesen causar AHAI, por lo cual se consideró secundaria a la infección por COVID-19, que se asocia con injuria citopática a la membrana eritrocitaria, tanto en los eritrocitos circulantes como en los proeritroblastos y demás precursores derivados de la célula hematopoyética pluripotencial, afectando de manera directa el nicho en la medula ósea, secundario a la tormenta de citoquinas propia del COVID severo y a la coagulopatía asociada.⁹

Es importante realizar el diagnóstico diferencial de la AHAI pues se han establecido casos de púrpura trombocitopénica inmune y síndromes de Evans, y de anticuerpos antifosfolípidos en pacientes con COVID-19⁷, así como lupus eritematoso sistémico.⁸ En este reporte de caso, la paciente nunca tuvo trombocitopenia y los anticuerpos antinucleares y anti-DNA fueron negativos.

Llamó la atención la presencia de anticuerpos anti-La, factor reumatoideo positivo, hipogammaglobulinemia y la aparición de AHAI en curso que pudiesen hacer pensar en un síndrome de Sjögren, aunque negó síntomas SICCA.

La prevalencia de AHAI y síndrome de Sjögren es rara¹², sin embargo hay reportes de coexistencia de estas dos entidades como lo describen Wen y col. Es llamativo que los pacientes con Sjögren-AHAI tienen menor prevalencia de síntomas SICCA, sin embargo responden a los pulsos de esteroide, contrario a lo ocurrido en el caso presentado. Se vuelve necesario establecer el seguimiento adecuado de la paciente, en aras de definir la necesidad de estudios complementarios para descartar esta entidad, ya que compromete su pronóstico y conlleva a pensar en otras patologías de base como el linfoma.¹³ La piedra angular del tratamiento de la AHAI por anticuerpos calientes en la actualidad la constituyen los corticoesteroides^{3,11}, siendo el manejo con rituximab y la esplenectomía medidas posteriores cuando no hay respuesta con el manejo inicial. Los pacientes con AHAI por anticuerpos fríos no responden a los esteroides y/o la esplenectomía.^{11,14} El tratamiento con rituximab como monoterapia o en combinación con bedamustine, es la primera línea para el manejo de la AHAI por anticuerpos fríos, evitando episodios que precipiten las crisis hemolíticas y la exposición al frío, sin embargo, no hay evidencia científica que esto sea benéfico.¹⁴ Es de anotar que la sospecha inicial fue AHAI de anticuerpos calientes dado

el retraso en la entrega de los paraclínicos que permitirían su diferenciación serológica, por lo que se indicó el manejo con metilprednisolona a dosis de pulso y no se logró el ascenso esperado de la hemoglobina. Sin embargo, se notó una modulación del estado hiperinflamatorio por COVID-19. En estudios como Recovery trial¹⁵ se ha reportado que el uso de esteroides en la infección severa por COVID-19 es una herramienta útil para mitigar el empeoramiento clínico sugiriendo así el interrogante acerca de la mejoría de la paciente. Considerando la fisiopatología de la AHAI por anticuerpos fríos, los autores presuponen que el uso de esteroides facilitó la inmunomodulación de la infección en curso y permitió una estabilización de la AHAI, lo cual ha sido informado por Lazarian y col.², que demostraron como todos los pacientes con AHAI y COVID-19 que recibieron manejo con esteroides, independiente del subtipo de la anemia hemolítica, tenían factores de riesgo como hipertensión, diabetes, enfermedad renal crónica y edad mayor de 60 años. Es de resaltar que la mayoría de los casos reportados por Lazarian y col.², López y col.¹⁶ y Hindilerden y col.¹⁷ correspondían a AHAI con infección por COVID-19 en pacientes con antecedente importante de un desorden linfoproliferativo o hematológico, por lo que este caso constituye un aporte al registro de pacientes con AHAI y COVID-19 concomitante, sin antecedentes de importancia hematológica. A favor de la causalidad de esta asociación es que las infecciones especialmente las severas suelen ser una causa clara de AHAI. En contra de esta asociación es que lo encontrado en la literatura suele apuntar más hacia la relación entre AHAI caliente y COVID-19, por lo que este caso constituye uno atípico dentro del común denominador de estas entidades y deja en entredicho la dicotomía causal o casual entre el COVID-19 y la AHAI por anticuerpos fríos.

CONCLUSIONES

Dentro de las limitaciones de este estudio resalta la presentación del presente caso como una mirada transversal durante su hospitalización en UCI. Es necesario planear estudios retrospectivos y revisiones sistemáticas que permitan esclarecer la seguridad de terapias con rituximab, bendamustina y la plasmaféresis en pacientes con AHAI por anticuerpos fríos y COVID-19. También se vuelve importante establecer guías de tratamiento que permitan tomar decisiones consensuadas con servicios como hematología, medicina interna e intensiva en el tratamiento de pacientes con COVID19 que se presentan esta entidad clínica.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés en el reporte de este caso más allá del académico y no se ha recibido financiación alguna.

FINANCIACIÓN

no se recibió financiación.

REFERENCIAS

1. Jacobs J, Eichbaum Q. COVID-19 associated with severe autoimmune hemolytic anemia. *Transfusion*. 2021;61(2):635–40. <https://doi.org/10.1111/trf.16226>.
2. Lazarian G, Quinquenel A, Bellal M, Siavellis J, Jacqy C, Re D, et al. Autoimmune haemolytic anaemia associated with COVID-19 infection. *Br J Haematol*. 2020;190(1):29–31. <https://doi.org/10.1111/bjh.16794>.
3. Algassim AA, Elghazaly AA, Alnahdi AS, Mohammed-Rahim OM, Alanazi AG, Aldhuwayhi NA, et al. Prognostic significance of hemoglobin level and autoimmune hemolytic anemia in SARS-CoV-2 infection. *Ann Hematol*. 2021;100(1):37–43. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04256-3>.
4. Capes A, Bailly S, Hantson P, Gerard L, Laterre PF. COVID-19 infection associated with autoimmune hemolytic anemia. *Ann Hematol*. 2020;99(7):1679–80. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04137-9>.
5. Burbano Gutiérrez JF. Coocurrencia de anemia y prueba antiglobulínica directa (PAD) positiva en pacientes hospitalizados por COVID-19 [Tesis]. Colombia: Universidad Nacional de Colombia; 2021.
6. Pelle MC, Tassone B, Ricchio M, Mazzitelli M, Davoli C, Procopio G, et al. Lateonset myocardial infarction and autoimmune haemolytic anaemia in a COVID19 patient without respiratory symptoms, concomitant with a paradoxical increase in inflammatory markers: a case report. *J Med Case Rep*. 2020;14(1):10–5. <https://doi.org/10.1186/s13256-020-02595-3>
7. Zagorski E, Pawar T, Rahimian S, Forman D. Cold agglutinin autoimmune haemolytic anaemia associated with novel coronavirus (COVID-19). *Br J Haematol*. 2020;190(4):e183–4. <https://doi.org/10.1111/bjh.16892>.
8. Huscenot T, Galland J, Ouvrat M, Rossignol M, Mouly S, Sène D. SARS-CoV2-associated cold agglutinin disease: a report of two cases on behalf of the AHPH Lariboisière COVID Group. *Ann Hematol*. 2020;99:1943–4. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04129-9>
9. Cavezzi A, Troiani E, Corrao S. COVID-19: hemoglobin, iron, and hypoxia beyond inflammation. A narrative review *Clin Pract* 10(2):1271. <https://doi.org/10.4081/cp.2020.1271>.
10. Jawed M, Hart E, Saeed M. Haemolytic anaemia: A consequence of COVID-19. *BMJ Case Rep*. 2020;13(12):10–3. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-238118>.
11. Lechner K, Jäger U. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. *Blood*. 2010;116(11):1831–8. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-03-259325>.

12. Wen W, Liu Y, Zhao C, Sun X, Zhang C, Li Z. Clinical and serologic features of primary Sjögren's syndrome concomitant with autoimmune hemolytic anemia: a large-scale cross-sectional study. *Clin Rheumatol.* 2015;34(11):1877–84. <https://doi.org/10.1007/s10067-015-3081-0>.
13. Xavier Maeriette, Crisweel L. Primary Sjögren's Syndrome. *N Engl J Med.* 2018;378(10):931-939. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1702514>.
14. Ahmed Y, Khandelwal A, Walker L. Cold agglutinin disease and COVID-19 requiring therapeutic plasma exchange. *BMJ Case Rep.* 2021;14(7):e244227. <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-244227>.
15. The RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham R, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(8):693–704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>.
16. Lopez C, Kim J, Pandey A, Huang T, DeLoughery TG. Simultaneous onset of COVID-19 and autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol.* 2020;190(1):31–32. <https://doi.org/10.1111/bjh.16786>.
17. Hindilerden F, Yonal-Hindilerden I, Akar E, Yesilbag Z, Kart-Yasar K. Severe autoimmune hemolytic Anemia in COVID-19 Infection, safely treated with steroids. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2020;12(1):4–7. <https://doi.org/10.4084/MJHID.2020.053>.

