

CASO CLÍNICO

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE MEDIADA POR IgG E IgA EN UN PACIENTE CON COLITIS ULCERATIVA

Rivera Barquero, Ángelo¹ y Cano López, Francis²

¹ Laboratorio de Emergencias, Hospital Max Peralta, Cartago, Costa Rica. ² Banco de Sangre, Hospital Max Peralta, Cartago, Costa Rica.

Resumen: La colitis ulcerativa crónica indeterminada (CUCI) se caracteriza por una inflamación que afecta en su inicio principalmente al recto, pudiendo extenderse en forma continua y difusa hacia el colon. La anemia es muy frecuente en pacientes con CUCI debido a sangrados y a la cronicidad de la enfermedad. Además, la CUCI puede disminuir la tolerancia inmunológica, lo que puede desencadenar en algunos casos la anemia hemolítica autoinmune (AHAI) mediada normalmente por anticuerpos del tipo IgG. La paciente del caso, presenta una AHAI asociada a CUCI con mediación de anticuerpos tanto IgG como IgA, por lo que es una situación sumamente infrecuente.

Palabras clave: Colitis ulcerativa, Anemia hemolítica autoinmune, Enteropatía autoinmune. Fuente: Medical Subject Headings de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos.

Recibido: 4 Julio 2014. Aceptado: 8 Septiembre 2014. Publicado: 7 Octubre 2014.

AUTOIMMUNE HEMOLYTIC ANEMIA MEDIATED BY IgG AND IgA IN A PATIENT WITH ULCERATIVE COLITIS

Abstract: Chronic ulcerative indeterminate colitis (CUCI) is characterized by inflammation that primarily affects the rectum and may extend continuously to the colon. Anemia is common in patients with CUCI because of bleeding and the chronicity of the disease. However, CUCI has an immunological component. CUCI decrease the immune tolerance, which can lead in some cases to autoimmune hemolytic anemia (AIHA) usually mediated by antibodies of the IgG type. The patient in this case presents an AIHA associated with CUCI mediated both IgG and IgA antibodies, so it is an extremely rare situation.

Key words: Ulcerative colitis, Autoimmune hemolytic anemia, Autoimmune enteropathy.

INTRODUCCIÓN

La Colitis Ulcerativa Crónica Indeterminada (CUCI) es una enfermedad inflamatoria intestinal de etiología desconocida con un curso clínico crónico y discapacitante.

Algunos estudios han señalado que la enfermedad inflamatoria intestinal se asocia a una mayor incidencia de enfermedades de base inmunológicas entre ellas la Anemia Hemolítica Autoinmune (AHAI) [1, 2].

Desde la primera descripción de un caso de AHAI asociada a CUCI en 1955, se han publicado unos 50 casos a nivel mundial [1, 2].

En una serie publicada en 1997 con 302 pacientes con colitis ulcerosa se halló una prevalencia de AHAI en el 1,7 % de los casos [3].

Epidemiológicamente, la AHAI asociada en colitis ulcerativa (CU) es más frecuente en mujeres de edad adulta independientemente de la extensión de la CU. El desarrollo de la AHAI suele producirse durante el brote de actividad de la CU, aunque algunos autores postulan la falta de relación entre la actividad de la enfermedad inflamatoria y la aparición de anemia [4].

La anemia hemolítica autoinmune (AHAI) se define por dos hechos fundamentales: descenso de la vida media de los hematíes y la detección de inmunohemoglobinas y/o complemento unidos a la membrana eritrocitaria mediante una prueba de Coombs directo. Aproximadamente, el 80-90 por ciento de los casos de AHAI en general se producen por autoanticuerpos calientes con presencia de IgG y/o complemento en la mayoría de los casos. La aparición de IgA como inmunoglobulina acompañante se manifiesta en una proporción variable según diversos autores, que oscila entre 1,5 a 20 % y la presencia exclusiva de IgA es excepcional, con lo que esta frecuencia se reduce a un 0,2 a 2,7 % [5].

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 25 años, estudiante universitaria, vecina de Cartago.

Antecedentes personales patológicos: paciente diagnosticada hace dos años con Colitis Ulcerativa Crónica Indeterminada (CUCI). Biopsia más colonoscopia realizadas 14 de abril de 2008 con hallazgos compatibles con procto-signoiditis erosivas. Tratamiento previo con ácido fólico más vitamina B 12 con sulfasalazina vía oral.

Antecedentes no patológicos: Tabaquismo negativo, Etilismo negativo, no consumo de tóxicos y alergias negativas.

Antecedes heredofamiliares: Padre es diabético e hipertenso.

Motivo de consulta: paciente presenta dolor abdominal difuso, debilidad y deposiciones líquidas sanguinolentas y con mucus de 2 a 3 diarias. Signos y síntomas: Paciente alerta, eupneica, presenta astenia y adinamia, hemodinámicamente estable.

Hallazgos de laboratorio

Bioquímica

Paciente presenta valores normales de glucosa, pruebas de función renal, electrolitos y transaminasas hepáticas. Examen general de orina normal sin signos de hemorragia o infección. Aumento de Deshidrogenasa láctica sérica: 526 IU/L (referencia 230-460 IU/L). Además, presenta alteraciones en los valores normales de bilirrubinas.

Hematología

Recuento de eritrocitos 1, 29 millones / ul (referencia 3,5 - 4,5 millones / ul), hemoglobina 4, 8 g/dl (referencia 12,5 - 14,8 g/dl) hematocrito 17,6 por ciento (referencia 37 -47 por ciento).

Tabla 1. Valores de bilirrubina al ingreso de la paciente

Bilirrubina total	Bilirrubina directa	Bilirrubina indirecta
2,14 mg/dl	1,81 mg/dl	0,33 mg/dl
Referencia: 0 - 1 mg/dl	Referencia 0,2 – 0,7 mg/dl	Referencia 0 – 0,2 mg/dl

Presenta leucocitosis (12 150 células por microlitro) con leve desviación izquierda y trombocitosis (474 000 plaquetas por microlitro).

La morfología de glóbulos rojos presenta anisocitosis 2+ dada por esferocitos con basofilia difusa 3+. Así como se evidencia la presencia de eritroblastos ortocromáticos, policromáticos y basófilos.

Los hallazgos inmunohematológicos se muestran a continuación.

Plan de tratamiento

Cambiar Sulfasalazina por Mesalazina.
 Prednisona 20 miligramos (mg) por 5 días (d), luego 15 mg por 15 d, y dosis mantenimiento 10 mg por 5 d.
 Metronidazol 500 mg /d.
 Sulfasalazina 1 comprimido vía oral.
 Transfusión 500 CC de Glóbulos Rojos Empacados.

Ante la solicitud de transfusión en el Banco de Sangre se procesaron 15 unidades de GRE siendo todas incompatibles; catorce de las cuales presentaron incompatibilidad 2+, excepto una unidad que presentó incompatibilidad 1+.

Se indica a medicina interna esta situación, y el internista indicó dexametasona IV esperar 45 minutos y transfundir la unidad de GRE menos incompatible de forma lenta y con supervisión.

Luego gama-globulina en bomba de infusión.

No se presentó reacción transfusional al finalizar la bolsa.

Cuadro 2: Resultados inmunohematológicos de la paciente

Determinación	Resultado
Grupo y Rh	B positivo
Fenotipo	C+, c+, E-, e+
Coombs Directo	IgG 4+
	IgA 3+
	IgM neg
	C3C neg C3D neg
Coombs indirecto a 37 °C	Células I 1+
	Células II 1+
	Células III 1+
Panel de anticuerpos irregulares a 37 °C	Todas las células positivas 1+
Autocontrol en gel	Positivo

Paciente es ingresada estable al servicio de medicina de mujeres con seguimiento del tratamiento indicado, sin más transfusiones.

Cuatro días después la paciente egresa estable con una hemoglobina de 10.1 g/dl y con tratamiento de esteroides por 1 mes.

Con seguimiento en gastroenterología.

Diagnóstico Final: AHAI secundaria a CUCI.



DISCUSIÓN

Para establecer la etiología de la hemólisis la primera prueba diagnóstica a realizar es la prueba de antiglobulina o test de Coombs (directo o indirecto).

El Coombs directo permite identificar la presencia de anticuerpos en la superficie de los hematíes del paciente. Una prueba de antiglobulina directa positiva puede ser consecuencia de la presencia de anticuerpos frente a antígenos propios (autoanticuerpos).

El test de Coombs indirecto permite identificar la presencia de anticuerpos antieritrocitarios en el suero del paciente, para ello se enfrentará a hematíes con perfil antigénico conocido [6].

En ambas pruebas la paciente presenta reactividad (aglutinación) por lo que se procede a identificar si se trata de aglutinación por complemento o directamente por anticuerpos.

Se observa que la paciente presenta anemia hemolítica por anticuerpos calientes debido a que presenta aglutinación a 37 grados Centígrados de eritrocitos antigénicamente conocidos con el suero de la paciente, además, es mixta, debido a que se presentan reacciones positivas fuertes para IgG e IgA (4 + y 3+ respectivamente). Ver figura 1.

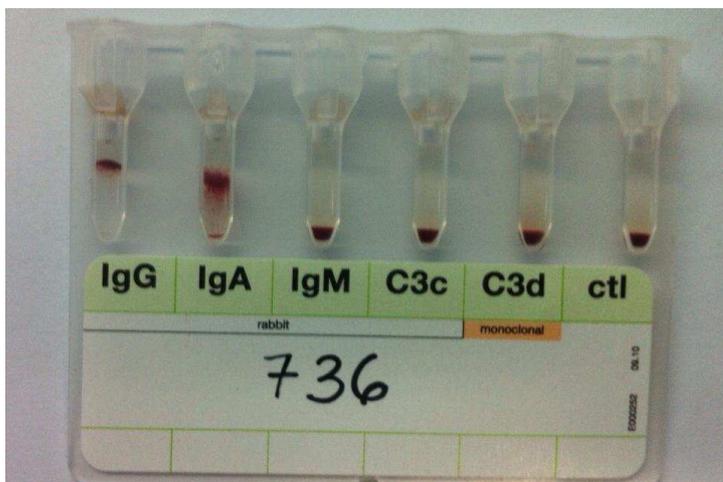


Figura 1: Resultados de la tarjeta de tecnología en gel para identificación de anemias hemolíticas.

La AHAI debida a IgG es bien descrita en la literatura, sin embargo, la participación de IgA es poco documentada debido a su menor frecuencia. Por lo que se discutirá los posibles mecanismos de participación de la IgA en la AHAI secundaria a CUCI.

La IgA es la inmunoglobulina más abundante presente en la mucosa intestinal (80-90%) y desempeña un papel muy importante como primera defensa frente a toxinas y a la colonización e invasión de patógenos [7].

Debido a que la IgA se sintetiza mayoritariamente en intestino y que el transporte hacia el lumen intestinal es muy eficaz, este isotipo constituye un componente minoritario de la inmunidad no mucosal en comparación con IgG e IgM; evitando así la penetración de microorganismos intraluminales y antígenos de la dieta. La IgA también puede actuar a nivel intraepitelial y subepitelial captando los antígenos que atraviesan la barrera intestinal [7].

La IgA, sintetizada por las células plasmáticas de la lámina propia, es transportada a la luz intestinal a través de las Células Epiteliales Intestinales (CEI) tras su unión con el receptor de inmunoglobulinas poliméricas (pIgR) en la membrana basolateral de éstas [8].

El comportamiento de estas IgA podría ser similar al que presenta la AHAI provocada por IgG/complemento. La hemólisis se produce por adherencia inmunológica a las células del sistema mononuclear fagocítico a través de receptores para la porción Fc de la IgA, aunque existe controversia sobre su capacidad de fijar complemento [5].

La especificidad de estas IgA es difícil determinarla, sin embargo, puede tratarse de una panaglutinina, es decir, cuando se enfrenta a un panel de hematíes con composición antigénica conocida es capaz de reaccionar con todos ellos, aunque sean reportado especificidades contra el sistema Rh u otros antígenos eritrocitarios como el

sistema Gerbich que es de alta frecuencia poblacional [5].

Lo que puede explicar el Coombs indirecto positivo y el panel de células rastreadoras positivo, así como la aglutinación de los eritrocitos de la paciente frente a su propio suero [5].

Clásicamente se ha descrito que CU presentaría un infiltrado inflamatorio predominantemente de tipo Th2, con secreción de IL-4, IL-5 e IL-13 e inducir la secreción de IgA por células B en la mucosa intestinal [9].

Ahora, se sabe que en la enfermedad inflamatoria intestinal, la pérdida de la tolerancia inmunológica es un componente fundamental. En CUCI existen trastornos en la regulación de la mucosa y del sistema inmunológico propiciando una respuesta pro-inflamatoria a los componentes intraluminales generando autoinmunidad a los antígenos de la mucosa colónica, por lo que se ha observado incremento de los mediadores bioquímicos pro-inflamatorios como IL-1, -IL-6, TNF- α , así como disminución de mediadores anti-inflamatorios como TCF- β , la IL-4 y la IL-10 [10, 11].

Se sabe poco de la barrera intestinal, mientras que inmunológicamente se han señalado evidencias de que el factor desencadenante puede ser una respuesta exagerada frente a la microbiota intestinal generándose un proceso de hipersensibilidad aunque también se sugiere el proceso contrario (hiposensibilidad) frente a la misma [11].

CONCLUSIÓN

La anemia es un hallazgo frecuente en pacientes con CUCI. Sin embargo, un adecuado tratamiento dependerá del diagnóstico diferencial del tipo de anemia por medio de pruebas inmuno hematológicas y así identificar si se trata de AHAI.

REFERENCIAS

1. Lorber M, Schwartz LI, Wasserman LR. Association of antibodies coated red blood cells with ulcerative colitis. *Am J Med* 1955; (19)88-96.
2. Mañosa M, Domènech ME, Sánchez J, Bernal I, Garcia E, Gassull M.A. Anemia hemolítica autoinmune asociada a colitis ulcerosa. *Gastroenterol Hepatol* 2005; 28 (5): 283-4.
3. Buelta C, Fernández L, Martín M, Aller R, Cuello, R. Colitis ulcerosa y anemia hemolítica autoinmunitaria. *Gastroenterol Hepatol* 2006; 29 (2): 107-11.
4. Tavalera F, Fraga J, Carvalh J, Dias LM, Ceu M. Autoimmune Hemolytic Anemia in ulcerative colitis. A case report with review of the literatura. *J Clin Gastroenterol* 1991; (13): 445-7.
5. Jiménez F, García G, Barchin M. Anemia Hemolítica Autoinmune causada por IgA. *Med Clin (Barc)* 2004; 123 (17): 678-9
6. García MJ, Alvarez E, Morado M, Hernández F. Protocolo de diagnóstico de las anemias hemolíticas. *Medicine* 2008; 10 (20): 1371-4.
7. Ramiro E, Pérez F, Castellote C, Franch A, Castell M. El intestino: pieza clave del sistema inmunitario. *Rev esp enferm dig* 2008; 100(1): 29-34.
8. Zoppi S, Madrigal JLM, Pérez BG, Marín I, Caso J, Alou L, García B, et al. Endogenous cannabinoid system regulates intestinal barrier function in vivo through cannabinoid type 1 receptor activation. *American Journal of Physiology* 2011; (106):1522-8.
9. Sepúlveda S, Beltrán C, Peralta A, Rivas P, Rojas N, Figueroa C, et al. Enfermedad inflamatoria intestinal: Una mirada inmunológica. *Rev Méd Chile* 2008; (136): 367-375.
10. Cho J. The genetics and immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Rev Nature* 2008; (8):458-466.
11. Fonseca G, Futuzawa J, Martínez B, Barreto R, Yamamoto K. Expresión de la interleucina (IL-10) con función inmunorreguladora en mucosa de pacientes con colitis ulcerativa crónica idiopática. *Rev Gastroent Mex* 2011; 76 (2): 113-119.

INFORMACION DE AUTOR:

Rivera Barquero, Ángelo
Correo: angelorivb@gmail.com

