CASO CLÍNICO

Anemia hemolítica autoinmune en paciente infectado por virus de inmunodeficiencia humana y enfermedad de Castleman

MARGARITA ENBERG G.¹, PAMELA YAQUICH S.², CARLOS PILASI M.³,
LUIS THOMPSON M.⁴, DAVID ODDÓ B.⁵ y LUCÍA BRONFMAN F.⁶

AUTOIMMUNE HEMOLYTIC ANEMIA IN AIDS-HIV PATIENT

We present a case of a 41 years old C3 phase AIDS patient on antiretroviral therapy for 5 years, who developed a severe hemolytic anemia refractory to usual treatment, which progressed to death. Anemia in AIDS patients is a common finding (60-80%); however hemolytic anemia is unusual and when it is present, it is generally mild; severe anemia is associated with bad prognosis. The etiology of hemolytic anemia in HIV patients is due to multiple causes, the one mediated by autoantibodies against the red cell, usually IgG, being most common. The antibodies most frequently detected are against U or i antigen. Drug-related hemolysis, in glucose 6-phosphate dehydrogenase (G-6PD)-deficient patients, may also occur. A third mechanism of hemolysis is related to microangiopathy secondary to bacterial sepsis or hemolytic uremic syndrome (HUS). Some reports associate haemolytic anemia and Castleman's disease, a lymphoproliferative disease with localized widespread adenopathy, fever, autoimmune manifestations and recurring infections.

Key words: Hemolytic anemia; HIV; AIDS; Castleman disease.

INTRODUCCIÓN

Las manifestaciones hematológicas son una causa de morbilidad importante en los pacientes infectados por VIH y con SIDA; las más importantes en frecuencia son las citopenias^{1,2}: anemia (70%), linfopenia (70%),

neutropenia (50%) y trombocitopenia (40%)³. La incidencia de estas diferentes citopenias está correlacionada con el grado de inmunosupresión. Generalmente la inhibición de la médula ósea producida por la infección por el VIH, causa anemia y neutropenia; en cambio la trombocitopenia, en general es secundaria a

¹ Médico-cirujano, Hospital de Enf. Infecciosas Dr. Lucio Córdova.

² Interna de Medicina, Universidad de Santiago.

³ Médico-cirujano, becado de Ginecología y Obstetricia, Hospital J.J. Aguirre.

⁴ Infectólogo, Clínica Santa María.

⁵ Anatómo - Patólogo, Instituto Oncológico.

⁶ Hematóloga, Clínica Santa María.

la destrucción de plaquetas por mediadores inmunológicos, además de una inadecuada producción de éstas¹.

La anemia es la alteración hematológica más frecuente, afectando a 60 a 80% de los pacientes en etapa tardía; sin embargo, la anemia severa es poco habitual y se relaciona con tasas de progresión de enfermedad más rápida. El nivel de hemoglobina es un importante factor pronóstico independiente de muerte, comparando pacientes con recuento de CD4 y carga viral similares⁴.

En la mayoría de los pacientes infectados por VIH la anemia es un proceso multifactorial, que refleja la asociación y el efecto aditivo de: infecciones por micobacterias, hongos, virus (VEB, CMV, parvovirus B₁₉); infiltración de la médula ósea por células malignas (linfoma no Hodgkin, sarcoma de Kaposi); deficiencias nutricionales (vitamina B₁₂, folato); alteraciones en el metabolismo del hierro; fármacos (dapsona, primaquina); supresión de la médula ósea, frecuentemente asociada al uso de zidovudina; efecto propio del VIH y hemólisis. En el último tiempo se ha observado un aumento de la incidencia de anemia hemolítica autoinmune (AHAI)².

CASO CLÍNICO

Varón de 41 años con antecedentes de infección por VIH diagnosticada en 1997 y terapia antiretroviral (TAR) iniciada en diciembre

de 1997, consistente en didanosina, stavudina y nevirapina, con buena respuesta virológica e inmunológica, TBC pulmonar en 1997 y sinusitis aguda a repetición.

Desde julio del 2001 inició un cuadro de adenopatías generalizadas de aproximadamente 4 cm de diámetro y esplenomegalia de ± 8 cm bajo el reborde costal. En octubre del mismo año se hospitalizó por presentar fiebre durante 4 días, hasta 39°C, compromiso del estado general y adenopatías generalizadas sensibles. Se le realizó TAC de abdomen y pelvis que evidenció hepatomegalia homogénea, esplenomegalia homogénea de ± 22 cm y múltiples adenopatías retroperitoneales e inguinales de 1 a 2 cm, y exámenes de laboratorio que se detallan en la Tabla 1. Se le realizó biopsia de una adenopatía axilar izquierda que reveló linfadenopatía con hiperplasia folicular, hiperplasia vascular e hiperplasia angiofolicular de tipo Castleman asociada a VIH. La biopsia de médula ósea fue normal (Figuras 1 a 4).

A los 7 días post alta fue evaluado por hematólogo en forma ambulatoria con exámenes de control (Tabla 1). Se diagnosticó anemia hemolítica, probablemente relacionada con episodios de infecciones respiratorias recurrentes y se indicó tratamiento con ácido fólico 10 mg/día.

Evolucionó clínicamente mejor con disminución de las adenopatías y esplenomegalia. Presentó varios episodios febriles de aproximadamente una semana, entre diciembre 2001 y abril de 2002, con resolución espontánea.

Tabla 1

	Octubre 2001*	Octubre 2001**	Abril 2002 ***
Hematocrito %	31,2	25	17,3
Hemoglobina gr/dl	10,8	8,3	5,4
VCM	104	103	—
Indice reticulocitario %	2,9	9	4,6
Leucocitos/mm ³	—	7.200	6.700
CD4/mm ³	340	—	236 (10%)
Carga viral	< nivel detectable	—	< nivel detectable
Plaquetas/mm ³	normal	225.000	65.000
VHS/h	125	143	150
LDH u/l	802	—	—
Coomb's directo	—	++	++++

VCM: volumen corpuscular medio

Figura 1. Examen macroscópico de adenopatías axilares. Gentileza de David Oddó B.

Figura 2, 3 y 4. Examen microscópico de adenopatías axilares. Se observa hiperplasia angiofolicular, hiperplasia vascular e hiperplasia angiofolicular tipo Castleman, asociada a VIH. Gentileza de David Oddó B.

En la primera semana de abril se decidió cambio de TAR a Combivir® (zidovudina + lamivudina) más nevirapina por atrofia facial severa atribuida a stavudina.

Doce días después comenzó con compromiso del estado general importante, astenia marcada, sensación febril cuantificada hasta 39,5° C, dorsalgia y de extremidades inferiores, palidez acentuada y orinas colúricas, por lo que se hospitalizó. Al examen físico de ingreso destacaba palidez intensa, temperatura 39° C, adenopatías generalizadas con diámetro de 5 cm, faringe con descarga posterior y a la palpación

del abdomen, bazo de aproximadamente 20 cm. Los diagnósticos de ingreso fueron: SIDA C3, anemia hemolítica, sinusitis maxilar. Se le realizó hemograma, VHS (Tabla 1 y Gráficos 1 y 2), antigenemia para CMV que resultó negativa, ecografía abdominal que evidenció hepatomegalia homogénea y esplenomegalia difusa de 23 cm. Se inició tratamiento con ceftriaxona (completándose 7 días), ácido fólico e hidrocortisona. Se indicó transfusiones de eritrocitos de acuerdo al compromiso hemodinámico; en cada una de éstas se realizaron pruebas para detectar la presencia de anticuerpos contra

Gráfico 1. Evolución de hematocrito, hemoglobina y reticulocitos.

Gráfico 2. Evolución de leucocitos y plaquetas.

eritrocitos o el antígeno eritrocitario específico responsable de la hemólisis. En todas estas pruebas se produjo aglutinación intensa de eritrocitos, sin obtener resultados satisfactorios. También se realizó estudio para anticuerpo i, que resultó positiva; se determinó la presencia de anticuerpos fríos y calientes, encontrándose mayor número de estos últimos.

Evolucionó febril, con hemólisis progresiva, disminución del hematocrito y trombocitopenia (Gráficos 1 y 2) por lo cual se agregó inmunoglobulina endovenosa completándose 5 días. Una biopsia de médula ósea fue informada como normal. A los 14 días se agregó falla hepática y renal progresiva, falleciendo a los 19 días de hospitalización.

DISCUSIÓN

En pacientes con infección por VIH existe una variedad de mecanismos relacionados que

pueden llevar a la anemia hemolítica. Una de las causas más frecuente de anemia hemolítica adquirida es la destrucción inmunológica de eritrocitos mediada por autoanticuerpos dirigidos contra antígenos presentes en la superficie de éstos. Las manifestaciones clínicas en este grupo de enfermos dependen principalmente del tipo de anticuerpo producido anormalmente por el sistema inmune. Estos anticuerpos pueden ser IgG (80%), que reaccionan con antígenos proteicos en la superficie de los eritrocitos a temperatura corporal, por lo que son llamados "anticuerpos calientes". También puede ser de tipo IgM los cuales generalmente reaccionan con antígenos polisacáridos a temperaturas más bajas que la corporal, por lo cual se denominan "anticuerpos fríos", y con menos frecuencia pueden ser de tipo IgA.

El diagnóstico de la AHAI se realiza a través de la detección de autoanticuerpos en la superficie del eritrocito por medio de la prueba de Coomb's directo. Para esto los eritrocitos en estudio son lavados, eliminando así las proteínas adheridas en su superficie, y luego mezclados con antisuero o anticuerpos monoclonales preparados contra varias inmunoglobulinas, particularmente contra IgG y contra el fragmento del tercer componente del complemento, C3d. Si uno o ambos de éstos están presentes, se observa aglutinación. Cuando esta prueba es bien realizada, sobre el 99% de los pacientes con AHAI presentarán un resultado positivo, comparado con menos del 1% de la población normal⁵.

La presencia de anticuerpos dirigidos contra los antígenos eritrocitarios es la causa más frecuente de anemia hemolítica en paciente con VIH-SIDA. En algunos estudios se ha observado una alta incidencia de prueba de Coomb's directo positivo en pacientes infectados por VIH (18%) en comparación a la pobla-

ción normal (1%)⁶, lo que apoyaría el aumento observado de casos de anemia hemolítica como causa de anemia en estos pacientes. Los anticuerpos más frecuentemente detectados son dirigidos contra los antígenos U e i⁷. Estas alteraciones de laboratorio han sido atribuidas a la hipergamaglobulinemia observada durante la infección por VIH; sin embargo, esta reactividad anti-i puede ser producida por infección activa por CMV o VEB. Aunque poco común, han sido descritos casos de AHAI típica por anticuerpos calientes.

Otra causa de anemia hemolítica en pacientes infectados por VIH es la inducida por fármacos como dapsona y primaquina, en pacientes con déficit de G-6PD que son expuestos a estas u otros fármacos con potencial oxidativo, los cuales no recibió nuestro paciente.

Por último la hemólisis puede ser producida por microangiopatía secundaria a sepsis bacteriana o síndrome hemolítico urémico.

En la revisión bibliográfica realizada hemos encontrado sólo un caso de asociación de anemia hemolítica a zidovudina⁸, no se han descrito en otras oportunidades relación de TAR con el desarrollo o desencadenamiento de este tipo de anemias.

El tratamiento de las anemias hemolíticas puede ser a través de una disminución de la producción de anticuerpos o reduciendo su efecto hemolítico.

Para disminuir la producción de anticuerpos se utiliza generalmente corticosteroides como terapia inicial. Se obtiene buena respuesta en 60 a 70% de los pacientes⁹, con prednisona 1 mg/kg /día (o su equivalente), con aumento en los niveles de hemoglobina dentro de la primera a tercera semana de terapia. Si no se observa aumento del nivel de hemoglobina, se continúa con medicamentos inmunosupresores o citotóxicos como: azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina o danazol. Para neutralizar la actividad de los autoanticuerpos se ha recurrido a esplenectomía, la cual tiene un rendimiento similar a la terapia corticoesteroidal, presentando mejoría evidente 60 a 70% de los pacientes⁹.

Como última alternativa está el uso en altas dosis de inmunoglobulina endovenosa en AHAI refractaria al tratamiento con prednisona y esplenectomía; sin embargo, sólo ~ 40% de los

pacientes responden y en quienes responden, el efecto es generalmente transitorio. Si el nivel de hemoglobina es menor al tolerado fisiológicamente por el paciente, requerirá transfusión de eritrocitos.

En la literatura médica hemos encontrado escasa información sobre el manejo de la anemia hemolítica en pacientes infectados por VIH. En este caso, además de anemia hemolítica se comprobó la presencia de enfermedad de Castleman en la biopsia de la adenopatía axilar. La enfermedad de Castleman es un desorden linfoproliferativo cuyas manifestaciones clínicas pueden variar desde una masa ganglionar localizada hasta un desorden sistémico caracterizado por adenopatías, fiebre, manifestaciones autoinmunes e infecciones recurrentes. Presenta un predominio en el sexo masculino. Los hallazgos histológicos se dividen en dos tipos: vascular-hialino (90%) que se presenta como una masa localizada, y de células plasmáticas (10%) que se manifiesta con linfadenopatías generalizadas. Los hallazgos al examen físico dependerán del tipo de Castleman, destacando en el segundo tipo adenopatías sistémicas en 100% de los pacientes, esplenomegalia (75%), hepatomegalia (63%), edema o derrame pleural (48%), exantema cutáneo (37%) y síntomas neurológicos (25%) que incluyen neuropatía periférica y en raras ocasiones, compromiso del SNC.

La etiología de la enfermedad de Castleman es desconocida, pero se ha mostrado en varias publicaciones asociación al virus herpes-8^{10,11}.

La asociación entre infección por VIH y enfermedad de Castleman sistémica fue descrita en 1984. El cuadro clínico que se relaciona con VIH corresponde a la variedad sistémica de células plasmáticas, con frecuencia síntomas pulmonares y asociación a sarcoma de Kaposi¹².

Además se ha descrito en la literatura médica la asociación de AHAI con enfermedad de Castleman¹³.

También se han comunicado casos de rápida progresión y evolución fatal de enfermedad de Castleman relacionados con el inicio de terapia antiretroviral de alta efectividad, por lo que se recomienda tener presente esta asociación durante el uso de antiretrovirales¹⁴.

El tratamiento en pacientes con enfermedad

localizada se realiza con cirugía y radioterapia. En los casos de enfermedad sistémica se puede iniciar terapia con corticosteroides, y si no hay respuesta, se utiliza quimioterapia¹⁵. También se ha descrito como tratamiento alternativo el uso de α -interferón¹².

En conclusión, recomendamos catalogar a la enfermedad de Castleman generalizada como una emergencia médica en los pacientes con SIDA. En el caso de nuestro paciente pensamos que se trató de esta enfermedad con una manifestación autoinmune clara, como fue la anemia hemolítica, y que lo llevó finalmente a la muerte.

RESUMEN

Se presenta un paciente con SIDA etapa C3, 41 años de edad, en tratamiento antiretroviral durante 5 años, que cursó con linfadenopatías generalizadas y anemia hemolítica severa refractaria a tratamiento, con progresión hacia la muerte. La anemia en pacientes con SIDA es un hallazgo común (60-80%). Sin embargo, la anemia hemolítica es poco frecuente y generalmente de escasa magnitud, pero si es severa se relaciona con mal pronóstico. La etiología de la anemia hemolítica en pacientes VIH es múltiple siendo más común la mediada por autoanticuerpos contra antígenos del eritrocito, en su mayoría IgG. Los más frecuentes son dirigidos contra antígeno U e i. Otra causa frecuente es la inducida por fármacos, en pacientes con déficit de G-6PD. Un tercer mecanismo de hemólisis es el producido por microangiopatía secundaria a sepsis bacteriana o síndrome hemolítico urémico. Algunas publicaciones asocian anemia hemolítica y enfermedad de Castleman, desorden linfoproliferativo que se puede presentar clínicamente como una masa localizada o una alteración sistémica con linfadenopatías, fiebre, manifestaciones autoinmunes e infecciones recurrentes.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- COYLE. Hematologic complications of human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *Med Clin of North Am* 1997; 81: 449-70.
- 2.- SAIF M. HIV-Associated autoimmune hemolytic anemia: An update. *Aids Patient Care* 2001; 15: 217-24.
- 3.- FRIELD T, SCADDEN D. Hematologic manifestations of HIV infection: Anemia. *Uptodate*, Nov 2000.
- 4.- MOCROFT A, KIRK O, BARTON S et al. Anemia is an independent predictive marker for clinical prognosis in HIV-infected patients from across Europe. *AIDS* 1999; 13: 943-50.
- 5.- CHAPLIN H. Clinical usefulness of specific antiglobulin reagents in autoimmune hemolytic anemias. *Prog Hematol* 1973; 8: 25-49.
- 6.- TOY P T, RLEID M E, BURNS M. Positive direct antiglobulin test associated with hyperglobulinemia in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Am J Hematol* 1985; 19: 145-50.
- 7.- MCGINNISS M H, MACHER A M, ROOK A H et al. Red cell autoantibodies in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Transfusion* 1986; 26: 405-9.
- 8.- TELEN M J, ROBERTS K B, BARTLETT J A. HIV-associated autoimmune hemolytic anemia: report of a case and review of the literature. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1990; 3 (10): 933-7.
- 9.- WENDELL R. Pathogenesis of autoimmune hemolytic anemia: Warm agglutinins and drugs. *Uptodate*, August 2001.
- 10.- PARRAVICINI C. The role of human herpesvirus 8 and Epstein-Barr virus in the pathogenesis of Giant Lymph Node Hyperplasia (Castleman's Disease). *Clin Infect Dis* 1996; 22: 1120-1.
- 11.- KARCHER D. Herpes-Like DNA Sequences, AIDS-related tumors, and Castleman's disease, *N Engl J Med* 1995; 333: 797-9.
- 12.- KUMARI P, GERALDINE P, NIRMAL S. Successful treatment of human immunodeficiency virus-related Castleman's disease with interferon α . *Clin Infect Dis*. 2000; 31: 602-4.
- 13.- SCULLY R, MARK E, MCNELLY W. Case records of the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med* 1997; 336: 1235-41.
- 14.- ZIETZ C. An unusual cluster of cases of Castleman's disease during highly active antiretroviral therapy for AIDS. *N Engl J Med* 1999; 340: 1923-4.
- 15.- GREINER T, ARMITAGE J, GROSS T. Atypical Lymphoproliferative Diseases. *Hematology*. 2000; 31: 133-46

Correspondencia a:
Margarita Enberg Gaete
Email: Docenberg@yahoo.com