

Rev. Chil. Pediatr. 58(3): 241-243, 1987

Hemoglobinuria paroxística por frío en el lactante

Dra. Patricia Glaser K., Dra. Mireya Bravo L., Dr. Jorge Vildósola SM.¹

Paroxysmal cold hemoglobinuria

A case of paroxysmal cold hemoglobinuria in an eleven month old patient is described. The patient had severe hemolytic crisis after exposure to low temperatures, the Donath-Landsteiner antibody was detected in its serum, and showed anti P specificity.

(Key words: paroxysmal cold hemoglobinuria, Donath-Landsteiner antibody).

Las anemias hemolíticas autoinmunes (AHA) son pocos frecuentes en Pediatría. Entre ellas, 5,1% corresponden a hemoglobinuria paroxística por frío (HPF).¹ No la hemos encontrado descrita en la literatura pediátrica nacional, sin embargo sus características clínicas son conocidas desde hace más de un siglo. En el adulto se le encuentra asociada a etapa tardía de la lúes; en

los niños, se asocia más bien a infecciones virales (sarampión, parotiditis, varicela, mononucleosis infecciosa), también puede ser precipitada por la vacuna del sarampión o ser secundaria a infecciones bacterianas, como el *Mycoplasma pneumoniae*²⁻⁷ y excepcionalmente no se le encuentra explicación.

Esto puede explicar su comienzo brusco y curso autolimitado, dominado clínicamente por la aparición de anemia y hemoglobinuria debidas a hemólisis intravascular⁴ desencadenadas por enfriamiento. Puede presentarse en cualquier

1. Unidad de Hematología, Servicio de Pediatría, Hospital Roberto del Río.

edad, sexo, raza y no existe propensión familiar. La HPF es causada por un anticuerpo IgG o "criohemolisina", denominado hemolisina bifásica de Donath-Landsteiner, dependiente del complemento, con especificidad contra los antígenos P.⁷

El objetivo de esta publicación es comunicar el caso de un paciente afectado por HPF y discutir los elementos que permiten hacer el diagnóstico correcto.

Caso clínico

Varón de 11 meses de edad, sano hasta 10 días antes de su ingreso, cuando fue afectado por tos y coriza. Recibió antibióticos y "medicamentos para la tos" durante 7 días. Los síntomas disminuyeron en forma parcial y transitoria pero nuevamente aumentaron el día del ingreso, agregándose irritabilidad, decaimiento y fiebre. Después de un baño frío efectuado con el propósito de bajar temperatura tuvo un vómito y en el pañal se observaron manchas con aspecto de sangre. Al ingresar estaba muy irritable, tenía intensa palidez, la orina era de color rojo-vino y tenía intensa anemia (hematocrito 17%, hemoglobina 5,9 g x dl, reticulocitosis (reticulocitos 3,6%), esquistocitos, microcitos hiperocromos y eritrofagocitosis. Además, hemoglobinemia (183 mg x dl) y hemoglobinuria marcada (41,25 mg x dl). La caracterización inmunológica del suero del paciente se encuentra en la Tabla 1, siendo importante destacar la prueba positiva de Coombs desde los 4°C hasta la temperatura ambiente con suero anti IgG.

La prueba de Donath-Landsteiner fue positiva: mostró hemólisis al llevar a 37°C la sangre del paciente previamente incubada a 4°C. El anticuerpo estudiado a 4°C, mostró título bajo y reactividad anti-P. V.D.R.L. negativo. Diversos estudios para detectar infecciones por virus dieron resultados negativos.

Durante su hospitalización el paciente presentó nuevos períodos de hemólisis en relación con transfusiones de glóbulos rojos. Finalmente se logró su estabilización, mediante calentamiento ambiental, cesando la hemólisis al sexto día de hospitalización. La hemoglobinuria descendió a medida que disminuyó la hemólisis. Los reticulocitos en un comienzo elevados, descendieron progresivamente en relación con el aumento de la hemoglobina. Actualmente se encuentra en buenas condiciones, después de un año de observación.

COMENTARIO

Mediante la anamnesis detallada, se pudo

Tabla 1.
Caracterización inmunológica

Prueba directa	Sueros anti IgG	+ a 4°C - a 37°C
Prueba indirecta	C ₃ , P	+++ a 4°C a 37°C
Prueba de Donath Landsteiner		positivo
Complemento (C ₃)		60 mg %
Titulación de AC a 4°C	Gl rojos pool 0 Gl rojos pacientes	1/4 1/8
V D R L		Negativo
Identificación del anticuerpo en salino y albúmina		anti P ₁ + a 4°C

pesquisar en este paciente la relación entre el enfriamiento, después del cual presentó calofríos y alza febril, anemia y hemoglobinuria. Estos hechos hicieron sospechar el diagnóstico de hemoglobinuria paroxística por frío^{3,4,8}, que se confirmó en el laboratorio al demostrar los anticuerpos característicos de la afección. Por tratarse de una hemólisis intravascular, la ictericia no es un elemento que se destaque en las primeras horas de evolución.

Las hemolisinas que producen la HPF son IgG y tienen un comportamiento bifásico característico, con una fase fría en que ocurre la unión del anticuerpo con el glóbulo rojo y se produce activación inicial del complemento, y una fase caliente durante la cual ocurre la lisis^{4,8}. Esto se puede comprobar en el laboratorio haciendo la prueba cualitativa de Donath-Landsteiner^{9,10}. El comportamiento bifásico de las aglutininas permite diferenciar la HPF de la anemia hemolítica por anticuerpos fríos. En esta última existen en cambio títulos altos de auto anticuerpos completos, IgM, libres en el suero del paciente que son capaces de aglutinar glóbulos rojos normales compatibles y glóbulos rojos del enfermo previamente lavados a 37°C, luego de una incubación a 4°C durante 2 horas o más: es lo que se llama, prueba de aglutininas frías¹.

Los anticuerpos que se encuentran en la HPF (anticuerpos de Donath-Landsteiner) se caracterizan además por tener especificidad contra los antígenos del sistema P (P1 y P2) respetando el genotipo (pp). Esto es debido a una similitud estrecha entre los anticuerpos de Donath-Landsteiner y los anti P^{10, 3, 14, 15}. Es importante tener presente esta especificidad del anticuerpo cuando el paciente necesita transfusiones pues como ocurrió en nuestro enfermo, a pesar del uso de sangre compatible, la hemólisis aumentó en relación con ellas.

En la HPF la prueba directa de Coombs es positiva si se emplea antisuero anti C y la reac-

ción indirecta puede serlo si se efectúa a baja temperatura y con un potente antisuero anti IgG.

En nuestro paciente, la etiología del fenómeno hemolítico, está probablemente relacionada con la presumible infección viral respiratoria, que presentó 10 días antes de su ingreso, ya que la hemólisis evolucionó en forma aguda y transitoria, aunque no fue posible aislar el virus causante.^{4,11,12}

El diagnóstico de hemoglobinuria paroxística por frío se basa en hallazgos clínicos y de laboratorio mencionados. El diagnóstico diferencial debe ser hecho con la anemia hemolítica por anticuerpos fríos, las reacciones hemolíticas pos-transfusionales; septicemias¹⁶ y hemoglobinuria paroxística nocturna.¹²

Desde el punto de vista terapéutico hay que destacar el valor del calentamiento ambiental mientras dure el proceso. En nuestro paciente usamos además ácido fólico oral hasta la desaparición de la hemólisis y la recuperación de los valores hematológicos. Las transfusiones son rara vez necesarias, si se usan, deben buscarse cuidadosamente glóbulos rojos compatibles.^{17,18}

Los esteroides y la esplenectomía no han demostrado beneficios como en la anemia hemolítica por anticuerpos calientes. Aún cuando la HPF es poco frecuente es necesario tenerla presente, pues suele presentarse como emergencias y la evolución guarda relación con el diagnóstico y tratamiento oportunos.

RESUMEN

Diez días después del comienzo de molestias sugerentes de infección respiratoria alta viral, un paciente de 11 meses tuvo síntomas, signos y evidencia de laboratorio de anemia hemolítica y hemoglobinuria que pudieron relacionarse con la exposición al frío. El estudio inmunológico demostró que en su sangre había anticuerpos de Donath-Landsteiner con actividad contra antígeno P. la hemólisis pudo ser controlada manteniendo al paciente en un ambiente calefaccionado.

REFERENCIAS

1. *Anguta, T.*: Anemias Hemolíticas. En: Daiber, Alberto. El glóbulo rojo y sus alteraciones. Santiago: Edit. Andrés Bello, 1980.

2. *Burstein, Y., Berns, L.*: Acquired Immune Hemolytic Anemia in Children. *Pediatr Ann* 11: 301, 1982.

3. *Zupanska, B., Lawkowicz, W., Gorska, B., Kozcowska, J., Ochoa, M., Rokicka-Milewska, R., Derulska, D., Cieciclewcka, D.*: Autoimmune Haemolytic Anaemia in Children. *Br J Haematol* 34: 511, 1976.

4. *Wolach, B., Hedde, N., Barr, R., Zipursky, A., Mohan Pai, K.R., Blajchman, A.*: Transient Donath-Landsteiner Haemolytic Anaemia. *Br J Haematol* 48: 425, 1981.

5. *O'Neill, B.J., Marshal, W.C.*: Paroxysmal Cold Haemoglobinuria and Measles. *Arch Dis Child* 42: 183, 1967.

6. *Miyagawa, Y., Yamada, S., Komiyama, A., Akabome, T.*: Measurement of Donath-Landsteiner Antibody-producing Cells in Idiopathic Nonsyphilitic Paroxysmal Cold Hemoglobinuria (PCH) in Children. *Blood* 52: 97, 1978.

7. *Lau, P., Sererat, S., Moore, V., McLeish, K., Alousi, M.*: Paroxysmal Cold Hemoglobinuria in a Patient with Klebsiella pneumoniae. *Vox Sang* 44: 167, 1983.

8. *Bird, G.W.G.*: Paroxysmal Cold Haemoglobinuria. *Brit J Haematol* 37: 167, 1977.

9. *Del Fávvero, H., Madrid, J., Zúñiga, C., Zaror, P., Abell, M.V., Schaub, I.*: Hemoglobinuria Paroxística por Frío. *Rev Med Chile* 111: 617, 1983.

10. *Worldedge, S.M., Rousso, C.*: Studies on the Serology of Paroxysmal Cold Haemoglobinuria (P.C.H.), with Special Reference to its Relationship with the P. Blood System. *Vox Sang* 10: 293, 1965.

11. *Ries, C.A., Garraty, G., Petz, L.D., Fudenberg, H.H.*: Paroxysmal Cold Hemoglobinuria: Report of a case with and Exceptionally High Thermal Range Donath-Landsteiner Antibody. *Blood* 38: 491, 1971.

12. *Rausen, A.R., Levine, R., Hsu, T.C.S., Rosenfield, R.E.*: Compatible Transfusion Therapy for Paroxysmal Cold Hemoglobinuria. *Pediatrics* 55: 275, 1975.

13. *Conference, N., Frank, M.M., Schreiber, A.D., Atkinson, J.P., Jaffe, Ch. J.*: Pathophysiology of Immune Hemolytic Anemia. *Ann Intern Med* 87: 210, 1977.

14. *Habibi, B., Homberg, J.C., Schaison, G., Salmon, Sh.*: Autoimmune Hemolytic Anemia in Children a Review of 80 cases. *Am J Med* 56: 61, 1974.

15. *Dacie, J.V.*: Autoimmune Hemolytic Anemia. *Arch Intern Med* 135: 1293, 1975.

16. *Crookston, H.J.*: Hemolytic Anemia with IgG and IgM autoantibodies and alloantibodies. *Arch Intern Med* 135: 1314, 1975.

17. *Rubin, H.*: Autoimmune Hemolytic Anemias. Warm and Cold Antibody Types. *A.J.C.P.* 68 (supplement): 638, 1977.

18. *Sokol, R.J., Hewitt, S., Stamps, B.K.*: Autoimmune Hemolysis Associated with Donath-Landsteiner Antibodies. *Acta Haematol (Basel)* 68: 268, 1982.

19. *Levine, Ph., Celano, M.J., Falkowski, F.*: The Specificity of the Antibody in Paroxysmal Cold Hemoglobinuria (PCH). *Transfusion* 3: 278, 1983.