

Anemia hemolítica mixta posterior a infección por SARS-CoV-2 en un paciente infectado por virus de hepatitis B

Mixed hemolytic anemia after SARS-CoV-2 infection in a patient infected with hepatitis B virus. Case report

José Sánchez Insfrán¹, María Eulalia Daiub¹ y Rossana Llanes¹

¹Servicio de Medicina Interna, Hospital de Clínicas San Lorenzo, Paraguay.

Sin financiamiento.

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: (segunda versión) 4 de junio de 2022 / Aceptado: 30 de julio de 2022

Resumen

Varón de 36 años, diabético, con antecedente de 10 días de evolución de una neumonía por COVID-19. Fue trasladado por disnea, somnolencia y astenia de 24 horas de aparición. Presentaba taquicardia, taquipnea, palidez e ictericia generalizada. Se confirmó una anemia severa normocítica normocrómica, acompañado de hemólisis intravascular (test de Coombs directo positivo, LDH y bilirrubina indirecta aumentada, consumo de haptoglobina). Además, tenía un HBsAg positivo, con IgM anti-HBc negativo y transaminasas elevadas. El paciente inició tratamiento con tenofovir, además de metilprednisolona, inmunoglobulina humana IV y múltiples microtransfusiones, con buena evolución.

Palabras claves: Anemia; anemia hemolítica autoinmune; COVID-19; SARS-CoV-2.

Abstract

A 36-year-old male, diabetic, with 10-day history of inpatient care due to SARS-CoV-2 pneumonia. Dyspnea, drowsiness, and a 24-hour asthenia evolution were the main symptoms the patient manifested. He had tachycardia, tachypnea, pallor, and a generalized jaundice. Laboratory studies revealed severe normochromic normocytic anemia with an intravascular hemolysis (Coombs test direct positive, LDH and indirect bilirubin increased, haptoglobin decreased), HBsAg: positive, IgM anti-HBc: negative and transaminases increased. The patient started treatment with tenofovir, apart from that boluses of methylprednisolone, human immunoglobulin and multiple microtransfusions were also given, having a good clinical evolution.

Keywords: Anemia; autoimmune hemolytic anemia; COVID-19; SARS-CoV-2.

Introducción

El COVID-19, ocasionado por el virus SARS-CoV-2¹, ha ocasionado una pandemia con consecuencias devastadoras a nivel global². La presentación clínica de la infección por SARS-CoV-2 varía desde casos asintomáticos a graves (neumonías, SDRA, falla multiorgánica) cuya principal fisiopatología es la endotelitis e inflamación sistémica³. Además, se ha descrito un espectro de patologías autoinmunes como complicaciones de la enfermedad, tales como, síndrome de Guillain-Barré⁴ y púrpura trombocitopénica

inmune⁵. Presentamos el caso clínico de una anemia hemolítica mixta autoinmune, durante la evolución de infección COVID-19.

Caso clínico

Varón de 36 años, diabético, obeso, sin esquema de vacunación contra SARS-CoV-2 (el caso ocurrió durante el período en que no se disponían vacunas autorizadas a nivel nacional). Previamente, estaba internado en un centro asistencial de menor complejidad por

Correspondencia a:

José Martín Sánchez Insfrán.
sanchez.martin093@gmail.com

una neumonía por COVID-19 de gravedad moderada, requiriendo oxigenoterapia mediante cánula nasal a 3 l/min, dexametasona 6 mg/día por 10 días, ceftriaxona 2 g/día asociado a levofloxacina 750 mg/día por siete días y favipiravir 600 mg cada 12 h por siete días en forma empírica (no participó de ningún ensayo clínico). Al décimo día de evolución, la orina cambió de coloración tornándose oscura, tuvo un aumento del requerimiento de oxígeno suplementario hasta 10 l/min por mascarilla facial simple, taquipnea 30 rpm, taquicardia 120 lpm, y somnolencia. En el hemograma destacó una caída importante de la hemoglobina hasta 5 mg/dl (previa de 11 mg/dl) y con un perfil hepático alterado, a expensas de un aumento de la bilirrubina indirecta y las transaminasas. Debido a un empeoramiento del cuadro clínico del paciente, se le trasladó a nuestro centro.

Ingresa al 13° día desde inicio de síntomas de COVID-19. Se encontraba somnoliento, taquicárdico (130 lat/min), taquipneico (30 respiraciones/min), afebril (36,8 °C). El murmullo vesicular estaba disminuido de forma difusa, con presencia de estertores finos en el campo pulmonar derecho, con una saturación de oxígeno de 90% con mascarilla facial con reservorio a 10 l/min. Además, se observó palidez e ictericia generalizada de piel y mucosas. En los exámenes de laboratorio se constató una anemia severa (hemoglobina: 4,2 g/dl; hematocrito: 13%), leucocitosis de 33.700 cels/mm³ con neutrofilia (segmentados 76%), hiperbilirrubinemia a expensas de la indirecta (bilirrubina total: 3,9 mg/dl; bilirrubina directa: 1,4 mg/dl; bilirrubina indirecta: 2,5 mg/dl), elevación de transaminasas (GOT: 349 UI/l; GPT: 200 UI/l; fosfatasas alcalinas: 355 UI/L; GGT: 147 UI/L), y falla renal (urea: 72 mg/dl; creatinina: 1,6 mg/dl; ácido úrico: 5,4 mg/dl), con pruebas de coagulación normales. En el contexto de la hepatopatía se solicita serología para hepatitis, Anti-VHC: negativo; HBsAg: positivo, IgM anti-HBc: negativo; HBeAg: negativo. Se realizó una elastografía ecográfica que informó una esteatosis grado S3 y fibrosis estadio F0F1; por lo que se estableció el diagnóstico de una hepatitis B crónica.

En cuanto al estudio de la anemia, tenía reticulocitos: 33%, test de Coombs directo positivo; LDH: 4900 (135 a 225); haptoglobina: 0,05 (0,32 a 1,97 g/dl); crioaglutininas: 1/128 (1:64) y un frotis de sangre periférica que informó autoaglutinación de hematíes a temperatura ambiente, además de la presencia de eritroblastos 8%.

Una TC de tórax demostró un infiltrado bilateral con broncograma aéreo (Figura 1). Debido al uso previo de antimicrobianos, se indicó piperacilina-tazobactam asociado a vancomicina. Ante la necesidad de un tratamiento inmunosupresor inminente (AHAI mixta con rápida y grave progresión) se administró tenofovir a modo de prevención de reactivación del VHB. Posteriormente, se iniciaron bolos de metilprednisolona 1 g/día por 3 días,

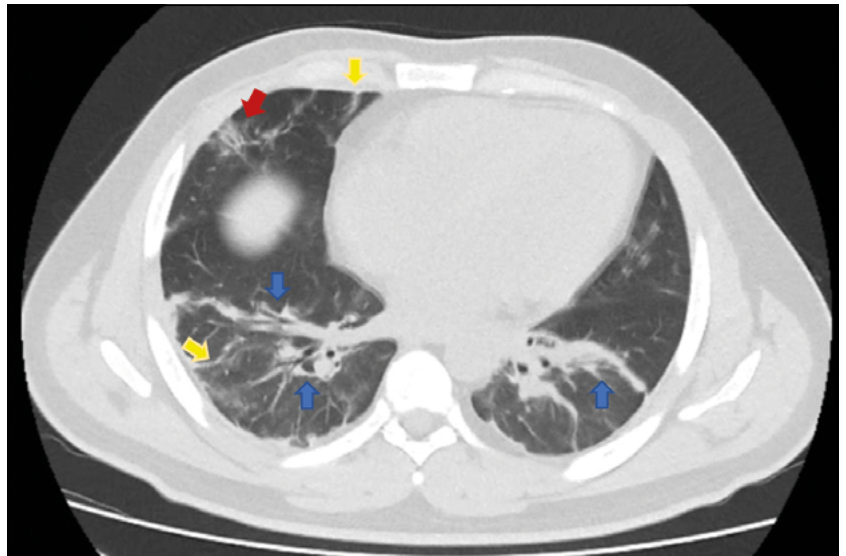


Figura 1. Tomografía computarizada simple de tórax en la cual se evidencian opacidades tipo vidrio esmerilado subpleurales (flecha roja), bandas atelectásicas (flechas amarillas) y broncograma aéreo (flechas azules).

luego se continuó con prednisona 2 mg/kg. Sin embargo, debido a la escasa mejoría del cuadro, se administró inmunoglobulina humana IV 35 g/día por 5 días (400 mg/kg) una vez finalizado los bolos de metilprednisolona (4° día de internación). En paralelo a los bolos de metilprednisolona, se realizaron microtransfusiones de glóbulos rojos concentrados con el objetivo de mitigar los síntomas de la anemia, los cuales se continuaron hasta alcanzar un valor de hemoglobina 6 mg/dl (Figura 2).

Tras 11 días de internación y buena evolución clínica, el paciente fue dado de alta manteniendo como tratamiento inmunosupresor prednisona (2 mg/kg) de prednisona en planes de descenso gradual en forma ambulatoria. Entre los exámenes de laboratorio al alta destacaba hemoglobina: 11,6 g/dl; hematocrito: 32%; leucocitos: 5460 /mm³; urea: 44; creatinina: 0,7; GOT: 39 UI/l; GPT: 60 UI/l; fosfatasas alcalinas: 112 UI/l; bilirrubina total: 0,9 mg/dl; bilirrubina indirecta: 0,5 mg/dl.

Discusión

Comunicamos un caso de anemia hemolítica autoinmune de tipo mixto durante la evolución de una infección por SARS-CoV-2. La definición más acertada de la anemia hemolítica autoinmune (AIHA) es la presencia de anemia acompañada de un test de Coombs directo positivo y exclusión de otras alternativas; la AIHA mixta se define como la presencia de test de Coombs directo positivo (para IgG y C3d) junto con la presencia de anticuerpos calientes

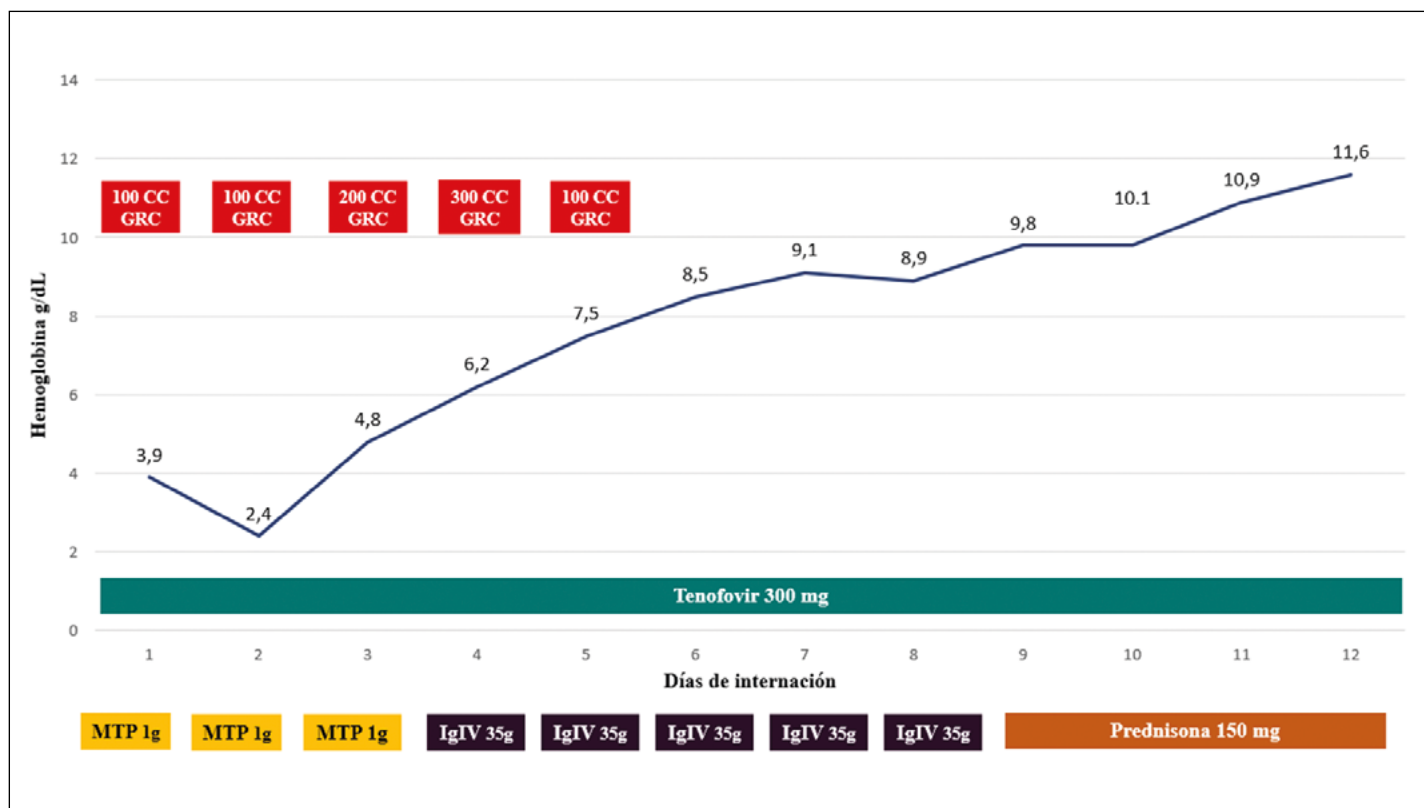


Figura 2. Evolución de la hemoglobina (eje vertical) según los días de internación (eje horizontal) con respecto a la terapia recibida. GRC: Glóbulos rojos concentrados. IgIV: Inmunoglobulina humana. MTP: metilprednisolona.

y altos títulos de crioaglutininas⁶. El diagnóstico de la causa subyacente de la AIHA mixta en este paciente fue complejo, ya que se encontró el hallazgo de una hepatitis B crónica y el antecedente de tratamiento con cefalosporinas, que se describen como causas secundarias. Otras patologías relacionadas a la AIHA secundaria incluyen las neoplasias hematológicas, las enfermedades autoinmunes, los desórdenes genéticos, las infecciones e incluso de origen idiopático^{7,8}. Sin embargo, en este caso el período desde la infección por SARS-CoV-2 y el desarrollo de la AIHA concuerda con lo descrito en reportes previos como gatillante para dicho evento. En cuanto a la AIHA inducida por fármacos se describen a los β lactámicos como desencadenantes, siendo cefotetan el más asociado a esta entidad; a pesar de esto es destacable la mejoría clínica del paciente a pesar del uso de otro β lactámico (piperacilina-tazobactam), lo cual inclina al SARS-CoV-2 como causa de AIHA mixta^{9,10}.

Lazarian y cols. describieron una serie clínica de siete pacientes con AHAI en pacientes con COVID-19. Los sujetos tenían una edad media de 62 años, 57% de sexo masculino. Todos presentaban factores de riesgo para el desarrollo de COVID-19 grave (hipertensión, diabetes,

enfermedad renal crónica) y 71% (5/7) padecía de algún tipo de neoplasia hematológica (dos con leucemia linfocítica crónica, dos con linfoma de zona marginal, y un caso de gammapatía monoclonal indeterminada). El tiempo de aparición entre los primeros síntomas de COVID-19 y AIHA tuvo un rango de 4 a 13 días. La mayoría de las AIHA fueron por anticuerpos calientes¹¹. A su vez, también se han descrito casos de anemia hemolítica por crioaglutininas¹².

Existe escasa información sobre el desarrollo de la AIHA durante el COVID-19. Como posible etiopatogenia Angileri y cols. postulan un “*mimetismo molecular*” entre la proteína *spike* del virus y la ankirina-1 del eritrocito, compartiendo un epítipo inmunogénico con casi 100% de similitud; lo que podría ocasionar una activación cruzada de la inmunidad favoreciendo el desarrollo de este tipo de anemia¹³.

La AIHA es un trastorno bastante heterogéneo. La hemólisis puede ocurrir a nivel intravascular cuando es mediada por la activación del complemento y del complejo de ataque a membrana (MAC,) siendo esta más frecuente en la AIHA por crioaglutininas; también puede ocurrir en el espacio extravascular mediado por el

Tabla 1. Características de tres pacientes con anemia hemolítica autoinmune mixta luego de inicio de síntomas de COVID-19.

	Edad	Sexo	Comorbilidades	Hemoglobina (g/dl)	LDH (U/l)	Haptoglobina (g/dl)	Días entre inicio de síntomas de COVID-19 y AIHA	Tratamiento	Respuesta
Narula et al. ¹⁸	33	M	Antecedente de PTI	4,7	758	< 10	14	MTP, IgIV, rituximab, transfusiones	Fallece
Brazel et al. ¹⁹	51	M	Ninguno	3,1	1394	< 30	9	PNZ 100 mg	Alta
Nuestro caso	36	M	Diabetes, obesidad	4,2	4200	0,05	13	MTP, IgIV, PNZ 150 mg, transfusiones	Alta

AIHA, anemia hemolítica autoinmune; IgIV, inmunoglobulina humana; LDH, lactato deshidrogenasa; MTP, metilprednisolona; PNZ, prednisona; PTI, púrpura trombocitopénico idiopático.

sistema reticuloendotelial a través de la fagocitosis de los eritrocitos cubiertos por IgG (mediada por anticuerpos calientes) primordialmente en el bazo e hígado^{14,15}.

La forma mixta de la AIHA representa menos del 10% de todos los casos; la activación de anticuerpos ocurre dentro de un amplio rango de temperatura (generalmente > 30°C)¹⁶. Es importante destacar que los pacientes suelen presentar hemólisis graves y requieren frecuentes transfusiones¹⁷. Recientemente, se comunicaron dos casos de AIHA mixta asociada a COVID-19 similares al nuestro, los cuales ocurrieron en varones de 33 a 51 años. Uno de ellos tenía el antecedente reciente de un púrpura trombocitopénico idiopático. En ambos se constató una anemia severa aguda. Fueron tratados con glucocorticoides y uno de ellos falleció. Hasta la fecha, nuestro paciente sería el tercer caso con dicha asociación (Tabla 1)^{18,19}.

El tratamiento de la AIHA se basa en el empleo de glucocorticoides a dosis altas y en caso de resultados

insatisfactorios se puede optar por inmunoglobulina humana IV. Como fármaco de segunda línea se sugiere rituximab^{14,20}.

Conclusión

La AIHA es un trastorno raro con variado tipo de presentaciones y gravedad clínica. Existen pocos reportes de pacientes con AIHA y COVID-19; sin embargo, la mayoría tienen otras enfermedades subyacentes, principalmente neoplasias hematológicas. Este caso apoya que el SARS-CoV-2 podría ser capaz de inducir una AIHA mixta grave, aun sin la presencia de algún tipo de neoplasia hematológica. Relevamos la importancia de la búsqueda y seguimiento de las complicaciones extrapulmonares de la infección por SARS-CoV-2, incluyendo las manifestaciones hematológicas.

Referencias

- Worldometer. COVID-19 coronavirus pandemic. Disponible en: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>. Fecha de acceso: 28 mayo 2022
- Ge H, Wang X, Yuan X, Xiao G, Wang C, Deng T, et al. The epidemiology and clinical information about COVID-19. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020; 39: 1011-19. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03874-z>
- Osuchowski M F, Winkler M S, Skirecki T, Cajander S, Shankar-Hari M, Lachmann G, et al. The COVID-19 puzzle: deciphering pathophysiology and phenotypes of a new disease entity. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 622-42. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00218-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00218-6).
- Caress J B, Castoro R J, Simmons Z, Scelsa S N, Lewis R A, Ahlawat A, et al. COVID-19 associated Guillain-Barré syndrome: The early pandemic experience. *Muscle and Nerve* 2020; 62: 485-91. <https://doi.org/10.1002/mus.27024>.
- Zulfiqar A-A, Lorenzo-Villalba N, Hassler P, Andrès E. Immune thrombocytopenic purpura in a patient with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382: e43. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2010472>.
- Hill Q A, Hill A, Berentsen S. Defining autoimmune hemolytic anemia: a systematic review of the terminology used for diagnosis and treatment. *Blood Adv* 2019; 3: 1897-1906. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000036>.
- Khawaja S, Muqtadir K A, Taj Y. Warm autoimmune hemolytic anaemia and autoimmune hepatitis in an asymptomatic carrier of hepatitis B virus. *J Pak Med Assoc* 2011; 61: 512-5.
- Barcellini W, Fattizzo B. The changing landscape of autoimmune hemolytic anemia. *Front Immunol* 2020; 11: 946. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00946>.
- Capes A, Bailly S, Hantson P, Gerard L, Laterre P F. COVID-19 infection associated with autoimmune hemolytic anemia. *Ann Hematol* 2020; 99: 1679-80. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04137-9>.
- Garratty G. Drug-induced immune hemolytic anemia. *Hematology* 2009; 73-9. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2009.1.73>.
- Lazarian G, Quinquenel A, Bellal M, Siavellis J, Jacquy C, Re D, et al. Autoimmune haemolytic anaemia associated with COVID-19 infection. *Br J Haematol* 2020; 190: 29-31. <https://doi.org/10.1111/bjh.16794>.
- Zagorski E, Pawar T, Rahimian S, Forman D. Cold agglutinin autoimmune haemolytic anaemia associated with novel coronavirus (COVID-19). *Br J Haematol* 2020; 190: e183-4. <https://doi.org/10.1111/bjh.16892>.

- 13.- Angileri F, Légaré S, Marino Gammazza A, Conway de Macario E, Macario AJL, Cappello F. Is molecular mimicry the culprit in the autoimmune haemolytic anaemia affecting patients with COVID-19? *Br J Haematol* 2020; 190: e92-3. <https://doi.org/10.1111/bjh.16794>.
- 14.- Brodsky R A. Warm autoimmune hemolytic anemia. *N Engl J Med* 2019; 381: 647-54. <http://doi.org/10.1056/NEJMc1900554>
- 15.- Kalfa T A. Warm antibody autoimmune hemolytic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016; 2016: 690-7. <http://doi.org/10.1182/asheducation-2016.1.690>.
- 16.- Michalak S S, Olewicz-Gawlik A, Rupa-Matysek J, Wolny-Rokicka E, Nowakowska E, Gil L. Autoimmune hemolytic anemia: current knowledge and perspectives. *Immun Ageing* 2020; 17: 38. <http://doi.org/10.1186/s12979-020-00208-7>.
- 17.- Das S S, Chakrabarty R, Zaman R U. Immunohematological and clinical characterizations of mixed autoimmune hemolytic anemia. *Asian J Transfus Sci* 2018; 12: 99-104. http://doi.org/10.4103/ajts.AJTS_105_17.
- 18.- Narula S, Winkle S, Brand K, Shah F, Fujikawa P, Truitt T, et al. Hyperhemolysis in the setting of mixed-autoimmune hemolytic anemia: A rare complication of COVID-19. *Cureus* 2021; 13: e20356. <http://doi.org/10.7759/cureus.20356>.
- 19.- Brazel D, Eid T, Harding C. Warm and cold autoimmune hemolytic anemia in the setting of COVID-19 disease. *Cureus* 2021; 13: e18127. <http://doi.org/10.7759/cureus.18127>.
- 20.- Hsieh T C, Sostin O. Severe warm autoimmune hemolytic anemia in COVID-19 managed with least incompatible RBC product and glucocorticoids *Ann Hematol* 2022; 101: 431-2. <https://doi.org/10.1007/s00277-021-04457-4>.