

Manifestación hematológica inusual en enfermedad del legionario: anemia hemolítica autoinmune

Unusual hematologic manifestation in legionnaires' disease: autoimmune hemolytic anemia

Diego Bahamonde¹, Hugo Vilchez², Carlos Merino^{3,4}, Rodrigo Ahumada^{3,5} y Jorge Espinoza^{3,5}

¹Programa de Especialización en Medicina Interna. Universidad de Valparaíso, Chile.

²Programa de Especialización en Infectología Adulto. Universidad de Valparaíso, Chile.

³Universidad de Valparaíso, Chile.

⁴Departamento de Hematología. Hospital Dr. Gustavo Fricke de Viña del Mar, Chile.

⁵Departamento de Infectología Adulto. Hospital Dr. Gustavo Fricke de Viña del Mar, Chile.

Recibido: 22 de octubre de 2025 / Aceptado: 3 de mayo de 2026

Resumen

Legionella pneumophila es un bacilo gramnegativo intracelular causante de la legionelosis, clásicamente reconocida por su presentación como neumonía atípica. Entre sus manifestaciones extrapulmonares, la anemia hemolítica autoinmune (AHAI) es una complicación infrecuente. Se presenta el caso de un hombre de 67 años que consultó por un cuadro respiratorio progresivo por *Legionella* asociado a una anemia hemolítica grave. Los antecedentes epidemiológicos, junto con las características clínicas y los hallazgos de laboratorio, fueron determinantes para elaborar la hipótesis diagnóstica. El tratamiento oportuno y dirigido al agente etiológico como a sus complicaciones permitió un desenlace favorable. Si bien la AHAI es una manifestación poco frecuente en legionelosis, su desconocimiento puede conducir a subdiagnóstico, incertidumbre y errores en su manejo. Finalmente, se propone una explicación fisiopatológica basada en reportes previos y evidencia disponible.

Palabras clave: *Legionella pneumophila*; enfermedad del legionario; anemia hemolítica autoinmune; anticuerpos irregulares.

Abstract

Legionella pneumophila is an intracellular Gram-negative bacillus that causes legionellosis, classically recognized for its presentation as atypical pneumonia. Among its extrapulmonary manifestations, autoimmune hemolytic anemia (AIHA) is a rare complication, with few cases reported in the literature. We present the case of a 67-year-old man who presented with a progressive respiratory illness due to *Legionella* associated with severe hemolytic anemia. Epidemiological history, together with clinical features and laboratory findings, were key to establishing the diagnostic hypothesis. Timely treatment directed at both the etiologic agent and its complications led to a favorable outcome. Although AIHA is an uncommon manifestation of legionellosis, lack of awareness may lead to underdiagnosis, diagnostic uncertainty, and management errors. Finally, a pathophysiological explanation is proposed based on previous reports and available evidence.

Keywords: *Legionella pneumophila*; Legionnaires' disease; autoimmune hemolytic anemia; irregular antibodies.

Correspondencia a:

Jorge Espinoza
jorge.espinoza@uv.cl

Introducción

L*egionella pneumophila* es un bacilo gramnegativo aeróbico que habita con frecuencia en ambientes húmedos, como sistemas de aire acondicionado, duchas o aguas termales. Se trata de un patógeno intracelular responsable de la legionelosis, una infección multisistémica que se manifiesta principalmente con compromiso pulmonar –ya sea como neumonía grave o enfermedad del legionario– y, con menor frecuencia, con complicaciones gastrointestinales y renales¹.

La anemia hemolítica autoinmune (AHAI) es una complicación infrecuente de la infección por *L. pneumophila*. El primer caso fue descrito en 1981² y, desde entonces, solo se han reportado cuatro casos adicionales³⁻⁶.

El mecanismo fisiopatológico de la AHAI secundaria a *Legionella* spp. ha sido propuesto, aunque no está completamente dilucidado. Su estudio se ve limitado por la baja incidencia del patógeno –posiblemente subdiagnosticado– y por la infrecuencia de esta manifestación clínica. En los escasos reportes disponibles se han planteado diversas hipótesis para explicar esta asociación⁷; sin embargo, hasta donde alcanza nuestra investigación, no se ha establecido una secuencia causal claramente definida.

Se presenta el caso de un paciente con una anemia hemolítica autoinmune asociada a una neumonía grave por *L. pneumophila*. Asimismo, se propone un posible mecanismo para la generación de anticuerpos hemolíticos, fundamentado en los casos reportados y en la evidencia disponible.

Caso clínico

Varón de 67 años, con antecedentes de hipertensión arterial, hipotiroidismo y consumo habitual de alcohol, consultó por un cuadro de dos semanas de evolución caracterizado por tos productiva, mialgias, sensación febril y disnea progresiva. Entre los antecedentes epidemiológicos destacaba la exposición frecuente a aguas termales.

Acudió al servicio de urgencia, donde en la evaluación clínica inicial se encontraba en buenas condiciones generales, hemodinámicamente estable y sin compromiso ventilatorio. Al examen físico destacaban crépitos en el hemitórax izquierdo. Los exámenes de laboratorio mostraron una anemia moderada (Hb 8,7 g/dl, VCM 99,7 fl), leucocitosis (12.860 céls/mm³, 83% neutrófilos), hiponatremia (Na 130 mmol/L) e hiperbilirrubinemia (bilirrubina total 3,47 mg/dl, bilirrubina directa 1,59 mg/dl). La radiografía de tórax mostró infiltrados intersticiales bibasales inespecíficos (Figura 1). Se planteó el diagnóstico de una neumonía adquirida en la comunidad sin criterios de gravedad, indicándose manejo ambulatorio con amoxicilina/ácido clavulánico.

Cinco días después, consultó nuevamente en el servicio de urgencia del hospital por un marcado deterioro clínico, con fiebre (38°C), hipotensión arterial (80/40 mmHg) e insuficiencia respiratoria, que requirió soporte con cánula nasal de alto flujo (CNAF) a 40 L/min y FiO₂ de 40%. Los exámenes de laboratorio evidenciaron una profundización de la anemia (Hb 5,7 g/dl) y de la hiperbilirrubinemia (bilirrubina total 3,1 mg/dl y bilirrubina directa 2,2 mg/dl). Además, se observó leucocitosis de 20.050 céls/mm³, PCR 330 mg/L y LDH de 523 U/L, junto con una insuficiencia renal aguda (creatininemia 6 mg/dl y nitrógeno ureico 92 mg/dl). La tomografía computarizada (TC) mostró una extensa consolidación en el lóbulo pulmonar inferior izquierdo (Figura 2).

Ingresó a la Unidad de Paciente Crítico (UPC) para monitorización, apoyo con aminas vasoactivas, cánula nasal de alto flujo y tratamiento antimicrobiano empírico con ceftriaxona. A las 48-72 horas persistía febril, con

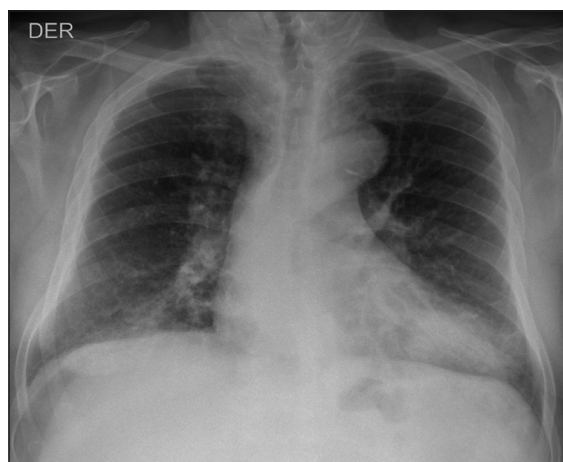


Figura 1. Radiografía de tórax: patrón intersticial-alveolar bilateral, de predominio bibasal y perihiliar, caracterizado por opacidades retículo-nodulares con áreas de confluencia, más evidentes en el hemitórax izquierdo. No se identifican consolidaciones lobares definidas, cavitaciones ni derrames pleurales.

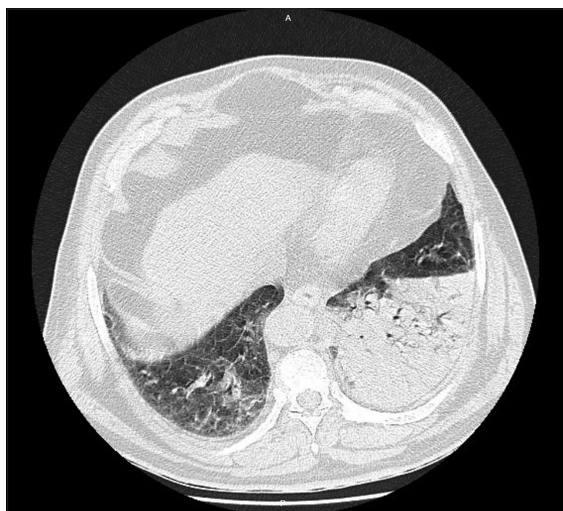


Figura 2. Tomografía computarizada de tórax (corte axial, ventana pulmonar): extensa consolidación del lóbulo inferior izquierdo, de distribución predominantemente periférica y basal, con broncograma aéreo visible en su interior, asociada a áreas adyacentes de opacidades en vidrio esmerilado. En el pulmón contralateral se observan cambios intersticiales leves de predominio basal.

incremento de los parámetros inflamatorios y deterioro de la mecánica ventilatoria, por lo que se añadió clindamicina, sin observarse una mejoría clínica significativa.

Durante la hospitalización presentó una anemia grave, con descenso progresivo de hemoglobina y requerimientos transfusionales. No se evidenció sangrado digestivo ni otras fuentes de hemorragia. Las pruebas inmunohematológicas, realizadas previo a las transfusiones de hemoderivados, fueron positivas, destacando un test de Coombs directo (Tabla 1) fuertemente positivo (4+) y detección de anticuerpos irregulares de tipo IgG (4+). Debido a la alta reactividad del test, no fue posible identificar el anticuerpo irregular específico. El análisis monoespecífico mediante antiglobulina humana (AHG) demostró depósito predominante de complemento sobre la superficie eritrocitaria, con positividad intensa para C3d (4+) y reactividad para IgG (1+), mientras que IgA, IgM, C3c y C4 resultaron negativos. Además, se observó un aumento de la producción reticulocitaria corregida (4,5%). El frotis de sangre periférica evidenció esferocitos, sin presencia de esquistocitos, compatible con un mecanismo de hemólisis extravascular. Se desestimó la medición de haptoglobina debido a su falta de disponibilidad en la institución y a la alta sospecha de anemia hemolítica autoinmune.

Ante el cuadro de neumonía grave y la falta de respuesta al tratamiento antibacteriano empírico, se realizó una reacción en cadena de la polimerasa (RPC) múltiple en muestra de esputo para la detección de siete bacterias respiratorias (Allplex™ Respiratory Panel 4, Seegene), resultando positiva para *L. pneumophila*. El panel de virus respiratorios (Allplex™ Respiratory Panel 2, Seegene) fue negativo desde la muestra de hisopado nasofaríngeo. No se efectuó la determinación de antígeno urinario para *L. pneumophila* debido a su falta de disponibilidad en la institución.

Se ajustó el tratamiento antibacteriano a azitromicina 500 mg al día, por vía intravenosa, por 7 días, obteniendo una franca mejoría clínica a las 48 horas. Además, se agregó hidrocortisona 100 mg cada 8 horas por vía intravenosa, observándose una respuesta favorable de la anemia hemolítica, objetivada por una disminución de la LDH a 272 U/L luego de 4 días de tratamiento y de la bilirrubina, junto a un aumento del hematocrito. Además, se observó una recuperación completa de la función renal. La dosis de corticoesteroides se redujo progresivamente, manteniéndose la hemoglobina estable a los 14 días (Hb 9,7 g/dl), momento en que se suspendió.

En el estudio complementario se descartaron causas secundarias de AHAI, incluyendo trastornos reumatológicos (lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren y artritis reumatoide) e infecciosos (virus de hepatitis B y C, VIH y *Mycoplasma pneumoniae*). La TC no evidenció adenopatías sugerentes de síndrome linfoproliferativo, observándose únicamente esplenomegalia en el contexto

Tabla 2. Resultados del estudio inmunohematológico

- Detección de anticuerpos irregulares: positivo (++++)
- TCD positivo 4+
 - TCD monoespecífico AHG (4+): I
 - IgG (1+), IgA (-), IgM (-)
 - C3d (4+), C3c (-), C4 (-)
 - PA (3+)

TCD: test de Coombs directo, AHG: antiglobulina humana, PA: prueba de hemaglutinación.

del cuadro hemolítico. Los niveles de inmunoglobulinas séricas se encontraron dentro de rangos normales.

De forma concordante con lo descrito en otras anemias hemolíticas secundarias a patógenos, la actividad hemolítica remitió tras el tratamiento de la infección, lo que reforzó su asociación con el proceso infeccioso y la ausencia de una etiología primaria de hemólisis autoinmune.

Discusión

El cuadro clínico característico de la enfermedad sistémica por *Legionella* spp. se reconoce principalmente por su compromiso pulmonar y, en menor medida, por manifestaciones gastrointestinales y renales¹.

La asociación con AHAI ha sido descrita previamente en la literatura científica. En nuestra búsqueda bibliográfica identificamos cinco reportes que vinculan la legionelosis con AHAI: dos asociados a anticuerpos calientes (1983³ y 2019⁴) y tres a anticuerpos fríos (1981², 2021⁵ y 2023⁶). A pesar de la escasez de casos documentados, se han propuesto diversos mecanismos fisiopatológicos para explicar esta asociación.

En 1979, Baine y cols.⁷ describieron la actividad hemolítica en plasma y orina de conejos infectados con *L. pneumophila*, sugiriendo la posible presencia de hemolisinas bacterianas. Posteriormente, en 1983, Strikas y cols.³ publicaron el primer caso clínico de AHAI secundaria a *Legionella*, con test de Coombs directo e indirecto positivo. Aunque no se diferenciaron anticuerpos fríos de calientes, la buena respuesta a corticoesteroides, la presencia de hepatomegalia (indicadora de hemólisis extravascular) y un test de crioaglutininas negativo orientaron fuertemente hacia un mecanismo mediado por anticuerpos calientes. En dicha comunicación se detectaron anticuerpos irregulares anti-Jka (sistema Kidd) previo a la administración de hemoderivados y en ausencia de antecedentes de transfusiones, lo que sugiere un mecanismo distinto al asociado a exposición de aloantígenos.

Entre los mecanismos propuestos para explicar esta asociación destacan: la producción de hemolisinas bacterianas, la activación del complemento y el mimetismo

molecular entre antígenos bacterianos y eritrocitarios. Este último mecanismo ha sido planteado como hipótesis plausible, considerando que *Legionella* spp. posee proteínas con dominios estructurales homólogos a proteínas eucariotas (como Ank, Sell, F-box y U-box)⁸, lo que refleja su capacidad de interacción con la maquinaria celular del hospedero. Sin embargo, hasta la fecha no existe evidencia directa que demuestre una reacción cruzada específica con antígenos eritrocitarios.

En el presente caso, el test de Coombs directo mostró alta positividad (4+), con IgG y C3d positivos, además de la detección de anticuerpos irregulares. Este perfil es sugerente de AHAI mediada por anticuerpos calientes, con participación significativa de la activación del complemento, evidenciada por la fijación de C3d a la membrana eritrocitaria.

Similar a lo descrito por Strikas y cols.³, el caso aquí presentado evidenció positividad para anticuerpos irregulares en un paciente sin transfusiones de hemoderivados

previas. Sin embargo, en nuestro paciente no fue posible identificar el anticuerpo irregular específico debido a la interferencia generada por la intensa positividad del test de Coombs.

Bajo la hipótesis del mimetismo molecular, la infección por *Legionella* podría inducir la producción de anticuerpos dirigidos contra proteínas bacterianas que comparten epítopos estructuralmente similares con antígenos de la membrana eritrocitaria –como los pertenecientes a los sistemas Kidd, Kell, Duffy o MNS–, los cuales serían detectados como anticuerpos irregulares. Al reconocer estos epítopos, dichos anticuerpos podrían unirse a la superficie del eritrocito y activar la cascada del complemento. La opsonización resultante favorecería el secuestro de eritrocitos por macrófagos del sistema retículo endotelial, desencadenando la hemólisis extravascular en hígado y bazo (Figura 3). Este mecanismo es concordante con la evolución clínica del paciente, en quien se evidenció esplenomegalia en los estudios imagenológicos.

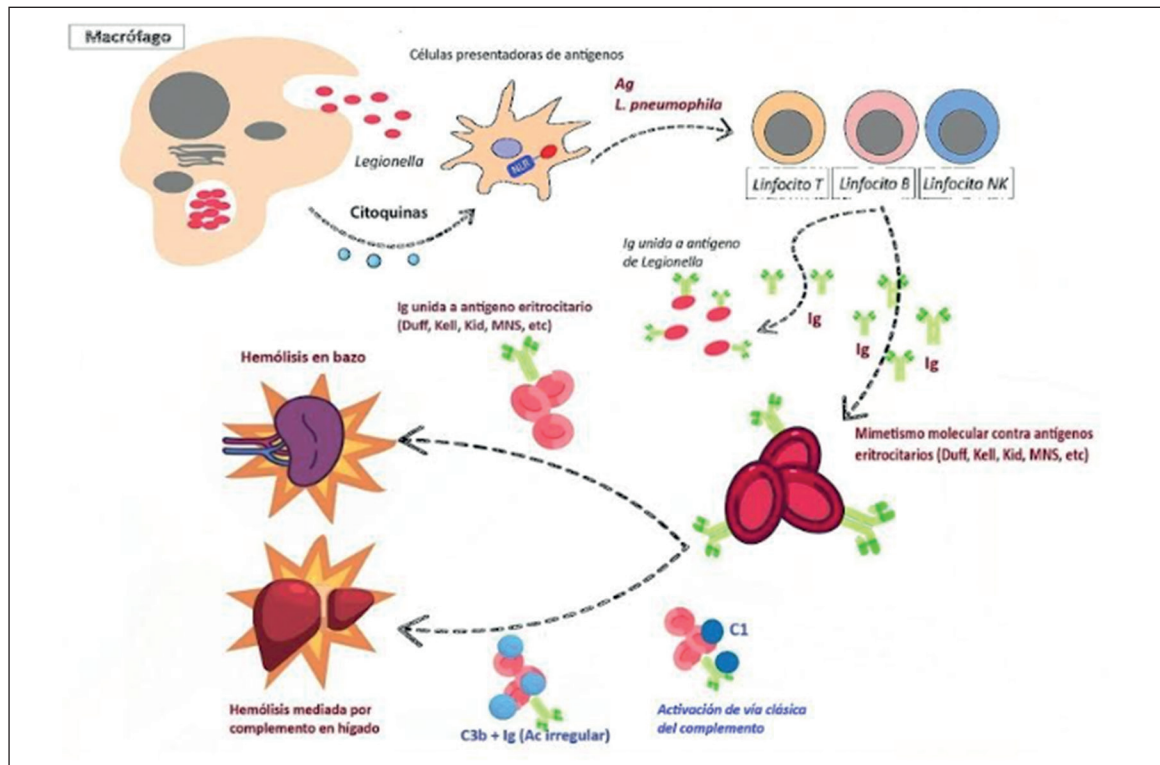


Figura 3. Mecanismo propuesto de hemólisis por *L. pneumophila*. La infección induce la activación de los macrófagos y células dendríticas presentadoras de antígenos. En el caso de los microorganismos intracelulares, el reconocimiento ocurre a través de receptores tipo NLRs (Nod Like Receptors)¹⁰, lo que conduce a la activación de la respuesta inmune adaptativa (linfocitos T y B) y a la amplificación de la respuesta inflamatoria mediante la activación de neutrófilos. La presentación antigénica en los ganglios linfáticos favorece la activación de linfocitos B y la producción de inmunoglobulinas. Bajo la hipótesis de mimetismo molecular, la similitud estructural entre epítopos de *L. pneumophila* y antígenos eritrocitarios –como los sistemas Kidd, Kell, Duffy y MNS– podría inducir reactividad cruzada. La unión de estos anticuerpos a la superficie del eritrocito favorecería la activación del complemento y la opsonización de los glóbulos rojos, promoviendo su secuestro por el sistema retículoendotelial y desencadenando hemólisis predominantemente extravascular en hígado y bazo¹¹. Elaboración propia. Adaptado de: Berentsen S. Role of complement in autoimmune hemolytic anemia. *Transfus Med Hemother* 2015; 42: 303-10. <http://doi.org/10.1159/000438964>

El patrón de hiperbilirrubinemia observado no fue predominantemente indirecto, como sería esperable en un contexto de hemólisis. Este hallazgo, descrito previamente por Strikas y cols.³, sugiere la posibilidad de un compromiso hepático concomitante. En el caso presentado, el antecedente de consumo crónico y los hallazgos tomográficos de un hígado con bordes levemente nodulares, podrían indicar un daño hepático subclínico con compromiso de la excreción biliar. Este patrón bioquímico pudo dificultar el reconocimiento de la hiperbilirrubinemia como secundaria a la hemólisis y contribuir a un retraso en el inicio del tratamiento con corticosteroides.

Conclusiones

El caso presentado destaca la importancia de una eva-

luación clínica dirigida basada en elementos ampliamente disponibles, incluyendo el antecedente epidemiológico y los hallazgos clínicos y de laboratorio, como la hiponatremia y la anemia hemolítica. Esto permitió plantear una hipótesis etiológica que fue posteriormente confirmada, con impacto directo en la evolución clínica y el pronóstico del paciente.

La enfermedad del legionario se caracteriza por un compromiso sistémico con afectación multiorgánica. Si bien este reporte se centra en una reacción hemolítica potencialmente mediada por mimetismo molecular, considerando la similitud estructural de *Legionella* con proteínas eucariotas, es posible que mecanismos inmuno-mediados similares contribuyan al daño en otros tejidos, como el gastrointestinal y el renal. Esta hipótesis resulta plausible, considerando que las lesiones descritas en estos sistemas aún carecen de una fisiopatología completamente dilucidada.

Referencias bibliográficas

1. Gonçalves IG, Simões LC, Simões M. *Legionella pneumophila*. Trends Microbiol 2021; 29: 860-1. <http://doi.org/10.1016/j.tim.2021.04.005>
2. King JW, May JS. Cold agglutinin disease in a patient with Legionnaires' disease. Arch Int Med 1980; 140: 1537-9. <http://doi.org/10.1001/archinte.1980.00330220083031>
3. Strikas R, Seifert MR, Lentino JR. Autoimmune hemolytic anemia and *Legionella pneumophila* pneumonia. Ann Intern Med 1983; 99: 345. <http://doi.org/10.7326/0003-4819-99-3-345>
4. Durrance RJ, Das Gracias F, Sivamurthy S, Singh BB. *Legionella*-induced autoimmune hemolytic anemia: A delayed and unexpected complication. J Hematol 2019; 8: 44-5. <http://doi.org/10.14740/jh487>
5. Sabahat U, Shaikh NA, Alameen AMM, Ashfaq F. Complement-mediated autoimmune haemolytic anaemia as an initial presentation of Legionnaires' disease. BMJ Case Rep 2021; 14: e243023. <http://doi.org/10.1136/bcr-2021-243023>
6. Shakfeh K, Shotande F, Mateja C. A rare case of cold agglutinin syndrome associated with *Legionella* pneumonia. Cureus 2023; 15: e41310. doi: 10.7759/cureus.41310.
7. Baine WB, Rasheed JK, Maca HW, Kaufmann AF. Hemolytic activity of plasma and urine from rabbits experimentally infected with *Legionella pneumophila*. Rev Infect Dis 1979; 1: 912-7. <http://doi.org/10.1093/clinids/1.6.912>
8. Newton HJ, Ang DK, van Driel IR, Hartland EL. Molecular pathogenesis of infections caused by *Legionella pneumophila*. Clin Microbiol Rev 2010; 23: 274-98. <http://doi.org/10.1128/CMR.00052-09>
9. Parker V, Tormey CA. The direct antiglobulin test: Indications, interpretation, and pitfalls. Arch Pathol Lab Med 2017; 141: 305-10. <http://doi.org/10.5858/arpa.2015-0444-RS>
10. Schuelein R, Ang DK, van Driel IR, Hartland EL. Immune control of *Legionella* infection: An in vivo perspective. Front Microbiol 2011; 2: 126. <http://doi.org/10.3389/fmicb.2011.00126>
11. Berentsen S. Role of complement in autoimmune hemolytic anemia. Transfus Med Hemother 2015; 42: 303-10. <http://doi.org/10.1159/000438964>