

## CASO CLÍNICO

### **Asociación entre anemia hemolítica, colitis ulcerosa y vitiligo**

### **Association between hemolytic state, ulcerative colitis and vitiligo**

**Dra. Teresa I. Simón Boada, Dra. Lidia C. Suárez Beyries y Dra. María A. Marishal Feliú**

Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", Universidad de Ciencias Médicas, Santiago de Cuba, Cuba.

### **RESUMEN**

Se describen los casos clínicos de 2 adultos jóvenes, de ambos sexos, atendidos en el Servicio de Medicina Interna del Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso" de Santiago de Cuba con cuadros clínicos similares (decaimiento marcado, cansancio fácil, palpitaciones, aumento de volumen de miembros inferiores y dolores óseos, entre otros). Los resultados de los exámenes físicos y complementarios efectuados confirmaron que se trataba de una asociación de colitis ulcerosa, anemia hemolítica autoinmune y vitiligo. De ahí la necesidad de realizar un estudio profundo en cada paciente que presente cualquiera de estas entidades clínicas.

**Palabras clave:** anemia hemolítica autoinmune, colitis ulcerosa, vitiligo, prueba de Coombs, atención secundaria de salud.

### **ABSTRACT**

The case reports of 2 young adults of both sexes are described, assisted in the Internal Medicine Service of "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso" Teaching General Hospital in Santiago de Cuba with similar clinical patterns (marked weakness, easy fatigue, heart racing, increase of volume of lower limbs and bony pains, among others). The results of the physical and complementary exams confirmed that it was an association of ulcerative colitis, autoimmune hemolytic state and vitiligo. That is why it is necessary to carry out a deep study in each patient that presents any of these clinical disorders.

**Key words:** autoimmune hemolytic state, ulcerative colitis, vitiligo, Coombs test, secondary health care.

## INTRODUCCIÓN

La primera descripción de una anemia hemolítica autoinmune (AHAI) en un paciente con una colitis ulcerosa (CU) fue realizada por Lorber en 1955. Más tarde, en 1964, Edwards encontró un nuevo caso en una muestra de 624, pero en 1967, Ormerod presentó otro caso entre 479 afectados.<sup>1</sup>

La anemia constituye un hallazgo frecuente en los pacientes con colitis ulcerosa y puede estar ocasionada por múltiples factores, tales como la predisposición o mutaciones genéticas que codifican proteínas diferentes, bien en las células inmunitarias o en las orgánicas. Las causas son desconocidas, pero están relacionadas con el reconocimiento proteico entre las superficies de las membranas celulares del sistema inmunitario y las que forman el organismo. Así, cuando las glucoproteínas de reconocimiento no coinciden, el sistema inmunitario comienza a atacar al propio organismo.<sup>2</sup>

Esta complicación, aunque rara, puede hallarse en 0,2-0,7 % de los pacientes con colitis ulcerosa, y se plantea que 1,82 % de quienes presentan esta enfermedad pueden presentar un test de Coombs directo positivo, sin evidencia de hemolisis.<sup>3</sup>

Por otra parte, se ha observado una asociación de enfermedades con base autoinmune, entre ellas el hipertiroidismo, la oftalmopatía tiroidea aislada, el hipotiroidismo, la artritis reumatoidea, la esclerodermia localizada, la diabetes *mellitus* de tipo 1, la colitis ulcerativa idiopática, la anemia perniciosa y el vitiligo.<sup>4</sup>

## CASOS CLÍNICOS

### Caso 1

Se presenta el caso clínico de un paciente de 37 años de edad, quien fue ingresado en el Servicio de Medicina Interna del Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso" de Santiago de Cuba por presentar decaimiento marcado, cansancio fácil, palpitaciones, aumento de volumen de miembros inferiores, así como diarreas líquidas y amarillentas, sin flemas ni sangre.

- Antecedentes patológicos personales: vitiligo, colitis ulcerosa y fisura anal.
- Antecedentes patológicos familiares: no refirió.
- Examen físico
  - Palidez cutaneomucosa intensa e íctero de moderado a intenso.
  - Tejido celular subcutáneo infiltrado en miembros inferiores, blando, blanco y de fácil godet.
  - Murmullo vesicular disminuido globalmente, sin estertores.
  - Ruidos cardíacos taquicárdicos. Frecuencia cardíaca: 108 latidos por minuto; Tensión arterial: 110/70 mm de Hg.

- Exámenes complementarios

- Hemograma completo: hemoglobina: 43g/dL; leucocitos:  $7,3 \times 10^9/L$ ; segmentados: 22 %; linfocitos: 78 %.
- Reticulocitos:  $11 \times 10^{-3}/L$ .
- Velocidad de sedimentación: 65 mm/h.
- Glucemia: 7,1 mmol/L.
- Creatinina: 91 mmol/L.
- Transaminasa glutámico oxalacética: 76 U/L.
- Transaminasa glutámico pirúvica: 77 U/L.
- Gamma glutamil transpeptidasa: 114 U/L.
- LDH: 671 U/L.
- Fosfatasa alcalina: 176 U/L.
- Bilirrubina directa: 20; indirecta: 42; total: 62.
- VIH: resultado normal.
- Serología VDRL: no reactiva.
- Antígeno de la hepatitis B: valores normales.
- Anticuerpo de la hepatitis C: valores normales.
- Cituria: ligeros vestigios de proteínas y ausencia de leucocitos, hematíes y cilindros.
- Prueba de Coombs: a) indirecto: positivo; b) directo: negativo.
- Ecografía abdominal: se observó hígado de tamaño normal, textura homogénea, con ligero aumento de la ecogenicidad, vías biliares no dilatadas, derrame pleural del lado derecho, de pequeña cuantía y el izquierdo de menor aún. Ambos riñones normales; vejiga de contornos regulares; bazo de 144 x 63 mm y próstata de 23 x 32 x 26mm, con textura homogénea y contornos regulares. Ausencia de líquido libre en la cavidad abdominal.
- Medulograma: compatible con proceso hemolítico. Presencia de esferocitos.

El diagnóstico se realizó tomando en consideración los elementos del cuadro clínico y los resultados de los exámenes complementarios (bilirrubina indirecta, reticulocitosis, prueba de Coombs positiva) y los elementos de hemolisis en el medulograma como los esferocitos y la hiperplasia del sistema eritropoyético.

A pesar de que las transfusiones pueden aumentar los anticuerpos, fue necesario transfundirlo en 2 ocasiones, ya que el estado hemodinámico que presentaba comprometía su vida.

El paciente evolucionó favorablemente con el tratamiento inmunosupresor con prednisona (1 mg/kg de peso). Luego del aumento de las cifras de hemoglobina y el restablecimiento del estado general se le dio el alta. Se le mantuvo una dosis mínima de esteroides (20 mg), a lo cual se le añadió azatiprina (100 mg diarios). Actualmente

se mantiene con cifras estables de hemoglobina y asiste regularmente a la consulta de hematología.

## Caso 2

Se presenta el caso de una fémina de 35 años de edad, que fue ingresada en el Servicio de Medicina del Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso" de Santiago de Cuba por presentar decaimiento marcado, cansancio fácil, palpitaciones, dolores óseos e íctero ligero en las conjuntivas oculares. No se señalaron antecedentes patológicos personales y familiares.

- Examen físico
  - Palidez cutaneomucosa intensa y ligero íctero.
  - Abdomen: hepatomegalia de 1-2 cm y esplenomegalia ligera, de igual tamaño.
- Exámenes complementarios
  - Hemograma completo: hemoglobina: 56 g/dL; hematocrito: 23 %; leucocitos:  $4,5 \times 10^9/L$ ; segmentados: 78 %; eosinófilos: 2 %; linfocitos: 20 %; plaquetas:  $180 \times 10^9/L$ .
  - Reticulocitos:  $3 \text{ ci}4 \times 10^{-3}/L$ .
  - Velocidad de sedimentación: 35 mm/h
  - Glucemia: 4,6 mmol/L.
  - Creatinina: 48 mmol/L.
  - Transaminasa glutámico pirúvica: 40 U/L.
  - Transaminasa glutámico oxalacética: 84 U/L.
  - Gamma glutamil transpeptidasa (GGT): 12 U/L.
  - Proteínas totales: 85; albúmina: 38; globulina: 47.
  - Bilirrubina total: 36,2; directa: 12,6; indirecta: 23,6.
  - LDH: 467 U/L.
  - Fosfatasa alcalina: 212 U/L.
  - Hierro sérico: 6,4  $\mu\text{mol}/L$ .
  - Volumen corpuscular medio (VCM): 103 fL.
  - Intervalo de distribución de eritrocitos (IDE): 12,3 %.
  - Lámina periférica: hipocromía ++; anisocitosis ++; poiquilocitosis + a ++, además de macrocitosis, policromatofilia, punteado basófilo y ovalocitosis, microsferocitos. Leucocitos y plaquetas normales.
  - Ecografía abdominal: hígado de textura homogénea, ecogenicidad conservada, que no rebasaba el reborde costal. Vías biliares no dilatadas, así como vesícula, bazo y ambos riñones normales.
  - Serología VDRL: no reactiva.
  - VIH: negativo.

- Prueba de Coombs: indirecto: negativo; directo: positivo.
- Medulograma: compatible con una anemia hemolítica con macrocitosis y marcada hiperplasia del sistema eritropoyético.

Para realizar el diagnóstico se tuvo en cuenta el cuadro clínico que presentaba, así como los resultados de los exámenes complementarios y los elementos encontrados en el medulograma.

La paciente evolucionó favorablemente con el tratamiento inmunosupresor (prednisona, a razón de 1 mg/ kg de peso). Fue necesario administrarle un bolo de ciclofosfamida (1 g/m<sup>2</sup> de superficie corporal). Actualmente lleva tratamiento con azatioprina (100 mg diarios) y se mantiene en consulta externa, con cifras estables de hemoglobina.

## COMENTARIOS

El origen de la anemia hemolítica autoinmune en la colitis ulcerosa aún no ha sido aclarado. Se ha estudiado, sin éxito, la existencia de una absorción inadecuada de sustancias antigénicas (haptenos) a través del intestino enfermo, que presenta una reacción cruzada con los antígenos de superficie de los hematíes. Otra teoría afirmaba una posible reacción cruzada entre antígeno de la mucosa del colon y de los hematíes.<sup>5</sup>

En una investigación realizada en pacientes con CU y AHAI se considera al colon como una fuente de autoanticuerpos, pues se demostró la presencia de anticuerpos IgG antieritrocito en las células mononucleares extraídas del colon de estos sujetos; sin embargo, esta producción no pudo demostrarse en el cultivo *in vitro* de las células mononucleares extraídas de ganglios linfáticos, bazo y sangre periférica.<sup>6,7</sup>

La anemia hemolítica autoinmune se presenta con mayor frecuencia en las mujeres y no ocurre en un grupo etario específico. Puede preceder o acompañar el diagnóstico de colitis ulcerativa.

Otros autores consideran que la edad promedio de aparición de la AHAI en pacientes con colitis ulcerativa es de 50,5 años y que resulta más común en el sexo masculino con una relación 2:1; asimismo, asocian su presencia con períodos de agudización de la enfermedad. Por otra parte, el intervalo establecido entre dicho diagnóstico y la aparición de la AHAI es de unos 17 meses.<sup>8</sup>

Aunque no exista unanimidad al respecto, se describe una relación directa entre el grado de actividad de la enfermedad ulcerosa y la aparición de la AHAI. Así, cerca de 80 % de los pacientes con CU y un test de Coombs directo positivo presentan gran actividad de su proceso ulceroso.<sup>9,10</sup>

La autoinmunidad constituye un estado de reactividad del sistema inmunitario adaptativo frente a los antígenos propios, debido a la insuficiencia o pérdida de los mecanismos que en condiciones normales son responsables de la autotolerancia.<sup>9</sup>

El tratamiento correcto de la AHAI en la CU consiste en el empleo de esteroides a altas dosis. Cuando la respuesta al tratamiento no haya sido concluyente puede incorporarse un fármaco inmunosupresor y actualmente el anticuerpo CD 20 con buenos resultados, según lo descrito en la bibliografía médica consultada. La respuesta es a menudo poco satisfactoria, de manera que resulta necesario realizar una colectomía total con esplenectomía o sin ella para el control de la hemólisis. En la serie más amplia

publicada hasta el momento (1 150 pacientes), se encontró una prevalencia de AHAI de 0,7 %.<sup>10</sup>

El tratamiento correcto de la AHAI en la CU consiste en el empleo de esteroides a altas dosis. Cuando la respuesta al tratamiento no haya sido concluyente puede incorporarse un fármaco inmunosupresor. La respuesta es a menudo poco satisfactoria, de manera que resulta necesario realizar una colectomía total con esplenectomía o sin ella para el control de la hemólisis. En la serie más amplia publicada hasta el momento (1 150 pacientes), se encontró una prevalencia de AHAI de 0,7 %.<sup>10</sup>

En los casos presentados se confirma la asociación de estas enfermedades de origen autoinmune y la necesidad de un estudio profundo en cada paciente con una de estas entidades clínicas, lo cual solo se puede realizar cuando los especialistas correspondientes mantienen una estrecha relación en beneficio de quienes la padecen.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kaufman S, Chalmer B, Heilman R, Beeken W. A prospective study of the course of Crohn's disease. *Digest Dis Sci.* 1979; 24(4): 269.
2. Etzioni A. Immune deficiency and autoimmunity. *Rev Autoimmun.* 2003;2(6): 364-9.
3. Sleasman JW. The association between immunodeficiency and the development of autoimmune disease. *Adv Dent Res.* 1996;10(1):57-61.
4. Abbas AK. *Inmunología celular y molecular.* 6 ed. Madrid: Elsevier Saunders; 2008. p.492.
5. Muñiz E, Canals C, Nogués N. Anemia hemolítica autoinmune y transfusión En: Cortés A, León G, Muñoz M, Jaramillo S. *Aplicaciones y práctica de la medicina transfusional.* Santiago de Cali: GCIAMT;2012. p.135-752.
6. Murphy MF, Stanworth SJ. Haematological disease. En: Michael F, Murphy MF, Pamphilon DH. *Transfusion medicine.* 2<sup>th</sup>. Oxford: Wiley-Blackwell; 2005. p.119-31.
7. Valderrama Rojas M, Rodríguez Gorostiza FJ, Álvarez-Sala Walther LA, Torres Segovia FJ, Millán Núñez-Cortés J. Autoimmune hemolytic anemia: a rare complication of ulcerative colitis. *An Med Interna.* 2003;20(2):78-80.
8. Veloso T, Fraga J, Carvalho J, Dias L, Salgado M. Autoimmune hemolytic anemia in ulcerative colitis: a case report with review of the literature. *J Clin Gastroenterol.* 1991;13:445-7.
9. Chapel H, Lucas M, Lee M, Bjorkander J, Webster D, Grimbacher B, *et al.* Common variable immunodeficiency disorder: division into distinct phenotypes. *Blood.* 2008; 112(2):277-86.
10. Giannadaki E, Potamianos S, Roussomoustakaki M, Kyriakou D, Fragkiadakis N, Manousos ON. Autoimmune menolytic anemia and positive Coombs test associated with ulcertive colitis. *Am J Gastroenterol.* 1997;92:1872-4.

Recibido: 12 de febrero de 2016.

Aprobado: 15 de septiembre de 2016.

*Teresa I. Simón Boada.* Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso",  
avenida Cebreco, km 1½, reparto Pastorita, Santiago de Cuba, Cuba CP 90400.  
Correo electrónico: [tereisa@hospclin.scu.sld.cu](mailto:tereisa@hospclin.scu.sld.cu)