

Anemia hemolítica autoinmune: una visión actual desde la inmunopatogenia hasta el tratamiento

Autoimmune hemolytic anemia: A current view from immunopathogenesis to treatment

Francis Crespo Serrano¹, Soriuska Mayora Hernández², Inirida Belisario Gómez¹, Christian Medina³, Alexis García Piñero⁴

RESUMEN

La anemia hemolítica autoinmune (AHAI) es un trastorno autoinmune heterogéneo adquirido caracterizado por el desarrollo de anticuerpos dirigidos contra antígenos presentes en eritrocitos autólogos. Constituye una enfermedad relativamente rara, con una incidencia estimada de 1 a 3 casos en 100 000 personas por año. Según el tipo y la concentración del autoanticuerpo, la destrucción de los eritrocitos puede ocurrir por fagocitosis extravascular de glóbulos rojos en el bazo, el hígado y la médula ósea, o por lisis de los eritrocitos mediada por el complemento a nivel intravascular. La AHAI puede ser primaria/idiopáticas o secundarias a infecciones, enfermedades autoinmunes, neoplasias malignas,

particularmente trastornos linfoproliferativos y fármacos. El diagnóstico de AHAI se debe hacer a través de un enfoque gradual que tiene como objetivo identificar la evidencia clínica y de laboratorio de hemólisis, determinando la naturaleza inmune de la hemólisis a través de la prueba de antiglobulina directa (DAT). El tratamiento de la AHAI es individualizado y depende del mecanismo implicado, los síntomas clínicos, su gravedad y presencia de comorbilidades. Los nuevos tratamientos se dirigen principalmente a la producción de autoanticuerpos por el compartimento de linfocitos B, a la descomposición final de los eritrocitos por el complemento o por el sistema de fagocitos mononucleares y se destinan a los pacientes con refractariedad a tratamientos de primera y segunda línea.

Palabras clave: Anemia hemolítica autoinmune, autoanticuerpo, glóbulos rojos.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2023.131.1.16>

ORCID: 0000-0003-2720-0435¹

ORCID: 0000-0002-7194-7264²

ORCID: 0000-0002-1183-3927³

ORCID: 0000-0003-2056-0075⁴

ORCID: 0000-0002-2354-0160⁵

¹Inmunólogo Clínico, Médico investigador, Instituto de Inmunología Dr. Nicolás E. Bianco C. UCV.

Recibido: 25 de enero 2023
Aceptado: 13 de febrero 2023

²Inmunólogo Básico, Coordinador de laboratorio, Instituto de Inmunología Dr. Nicolás E. Bianco C. UCV.

³Médico Cirujano, Asistente investigador, Instituto de Inmunología Dr. Nicolás E. Bianco C. UCV

⁴Inmunólogo Clínico, Coordinador de extensión, Instituto de Inmunología Dr. Nicolás E. Bianco C. UCV.

Autor de correspondencia: Francis Crespo. E-mail: drafranciscespo@gmail.com

SUMMARY

Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) is an acquired heterogeneous autoimmune disorder characterized by the development of antibodies directed against antigens present on autologous erythrocytes. It is a relatively rare disease, with an estimated incidence of 1 to 3 cases in 100,000 people per year. Depending on the type and concentration of autoantibody, red blood cell destruction can occur by extravascular phagocytosis of red blood cells in the spleen, liver, and bone marrow, or by complement-mediated intravascular lysis of red blood cells. AIHA can be primary/idiopathic or secondary to infections, autoimmune diseases, malignancies, particularly lymphoproliferative disorders, and drugs. The diagnosis of AIHA should be made through a stepwise approach that aims to identify clinical and laboratory evidence of hemolysis, and then determine the immune nature of the hemolysis with the direct antiglobulin test (DAT). AIHA treatment is individualized and depends on the mechanism involved, the clinical symptoms, their severity, and the presence of comorbidities. The new treatments are directed mainly at the production of autoantibodies by the B lymphocyte compartment, at the final breakdown of erythrocytes by the complement or by the mononuclear phagocyte system and are intended for patients with refractoriness to first- and second-line treatments.

Keywords: *Autoimmune hemolytic anemia, autoantibody, red blood cells.*

INTRODUCCIÓN

La anemia hemolítica autoinmune (AHAI) es un trastorno inmune caracterizado por la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra antígenos de la membrana eritrocitaria lo cual genera acortamiento de la vida media de los hematíes (1).

La etiología de la AHAI es considerada multifactorial y diversos factores de riesgo, tanto endógenos como exógenos han sido descritos para el desarrollo de este trastorno. Entre los factores descritos encontramos medicamentos, infecciones, enfermedades autoinmunes, tumores sólidos, neoplasias hematológicas y síndromes congénitos. Incluso está bajo investigación el riesgo de estresores emocionales y la contaminación ambiental que condicionen la relación con la pérdida de la tolerancia inmunológica (2).

Los tipos serológicos de la AHAI dependen de las características térmicas del autoanticuerpo involucrado, así como la realización de la prueba de antiglobulina directa (DAT), incluyéndose la AHAI caliente, enfermedad por aglutininas frías (EAF), AHAI tipo mixta y la criohemoglobinuria paroxística (CHP). La EAF primaria incluye desórdenes linfoproliferativos de bajo grado o linfoproliferación de linfocitos B en medula ósea. Además, la presencia de aglutininas frías en el desarrollo de otras enfermedades como lupus eritematoso sistémico, linfomas agresivos o infecciones por *Mycoplasma pneumoniae* o *Epstein-Barr* es definido como síndrome de aglutininas frías (2, 3).

La gravedad de esta enfermedad, junto a la condición subyacente de cada paciente y las terapias utilizadas para tratar la AHAI pueden conducir a diversas complicaciones, tales como infecciones, trombosis y mortalidad. Recientemente, el tratamiento de AHAI se ha definido más claramente para las formas ‘caliente’, pero todavía existe una enorme zona gris para las condiciones mixtas y superpuestas que merecen una consideración separada tanto desde el punto de vista inmunopatogénico como diagnóstico (3).

EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que en la actualidad a nivel mundial hay una incidencia de AHAI de 1,77 casos por cada 100 000 personas cada año, siendo la AHAI caliente (AHAIc) la forma más común, representando aproximadamente los dos tercios de todos los casos 60 %-70 %, seguido por la EAF con el 15 %-20 % de los casos, encontrándose en mayor frecuencia en la séptima y octava décadas de la vida, las formas mixtas que muestran características comunes de AHAIc y EAF 5 %-10 % y finalmente la CHP entre 1-5 % siendo la menos frecuente. El riesgo de padecer AHAI incrementa en mayores de 50 años, encontrándose que en la séptima década de la vida se incrementa 5 veces el riesgo de padecer AHAIc en comparación con la cuarta década. A diferencia de la CHP que es una enfermedad muy rara y se presenta con mayor incidencia en edades pediátricas (3). En referencia al pronóstico, se ha observado que la supervivencia en adultos es

del 91 % al año, 75 % a los 5 años y 73 % a los 10 años, en la edad pediátrica suele ser aguda y transitoria, asociada principalmente a infecciones virales y del tipo AHAIc (4,5).

ASOCIACIONES GENÉTICAS

La AHAI se ha asociado según estudios iniciales con los genes HLA específicos, demostrando una fuerte asociación con el locus HLA-B, particularmente HLA-B8, HLA-BW6; Posteriormente, se investigó la asociación entre los antígenos HLA clase II (DR y DQ) con la producción de autoanticuerpos contra los glóbulos rojos, y los resultados mostraron que la frecuencia de HLA-DQ6 era menos frecuente en individuos con prueba directa de antiglobulina (DAT) positiva, la frecuencia de HLA-DQ6 fue alta en individuos con DAT positivo asintomáticos, donantes de sangre voluntarios; por lo que se concluyó, que el HLA-DQ6 puede tener una asociación negativa con un resultado DAT positivo en pacientes con evidencia de hemólisis, y puede ser un antígeno de resistencia para autoanticuerpos de glóbulos rojos clínicamente relevantes (6-8).

Para investigar la base molecular de la respuesta autoinmune a los antígenos de carbohidratos “i” y “I” relacionados, los estudios se centraron en la configuración de la región variable de las cadenas pesada y ligera de inmunoglobulina (IGHV y IGKV, respectivamente), ésta última codifica autoanticuerpos AIHA y muestra reordenamientos estereotipados tanto en las formas primarias y en las secundarias a trastornos linfoproliferativos. En particular, IGHV4-34, IGHV3, y los genes IGKV3-20, responsables de la unión al antígeno I, son los más representados en la AHAI fría (9). Con respecto a la inmunidad celular se ha reportado que el polimorfismo G del gen del antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4) y el polimorfismo A/G de la linfotóxina- α (LT- α) pueden representar factores de riesgo para el desarrollo de AHAI primaria o secundaria, y está presente con una frecuencia significativamente mayor en aquellos pacientes que presentan AHAI asociada a leucemia linfocítica crónica (LLC). Mutaciones de los genes KMT2D o KDM6A (mutación heterocigota p.V2551SfsX32) y del gen CARD11 (mutaciones somáticas c.734T>C) se han determinado en el

69 % y el 31 % de los pacientes con AIHAc, los mismos están implicados en la tolerancia y la maduración del sistema inmunológico. Se han descrito clones de linfocitos T CD8+ autorreactivos en aproximadamente el 50 % de los casos de pacientes con AHAI (10,11). Algunas mutaciones de genes implicados en inmunodeficiencias primarias han sido detectadas en aproximadamente el 40 % de los pacientes pediátricos con AHAI (TNFRSF6, CTLA4, STAT3, PIK3CD, CBL, ADAR1, LRBA, RAG1 y KRAS), estos pacientes presentaron forma grave de la enfermedad, combinada con trombocitopenia autoinmune (Síndrome de Evans) y menor respuesta a tratamiento, lo cual sugiere que la mayor carga genómica en los casos pediátricos tiene implicaciones terapéuticas: los pacientes con inmunodeficiencias primarias pueden ser más propensos a la hipogammaglobulinemia persistente o a presentar infecciones después de la inmunosupresión (11,12).

INMUNOPATOGENIA

La AHAI es una enfermedad heterogénea, que es causada por anticuerpos dirigidos directamente contra los glóbulos rojos, con o sin activación del complemento. En general la AHAI puede ser primaria (idiopática 50 %) o secundaria a otra condición como un fenómeno linfoproliferativo (20 %), infecciones (20 %) o autoinmunidad. El mecanismo de destrucción de los glóbulos rojos se puede dividir según el sitio donde ocurra la hemólisis, intravascular y extravascular. La patogenia de la AHAI es compleja e involucra la producción de anticuerpos por los linfocitos B contra los antígenos de los eritrocitos; la destrucción de los eritrocitos por el sistema fagocítico mononuclear junto a la activación de la cascada del complemento, que a su vez conducen la alteración de la homeostasis de los linfocitos T (2,3) (Figura 1).

Los autoanticuerpos anti-eritrocitos son producidos principalmente por los linfocitos B en diferentes etapas de maduración. Las especificidades típicas de este tipo de autoanticuerpos son anti-e, anti-E, anti-C y anti-D, es decir, dirigidos principalmente a antígenos proteicos del sistema Rh (*Rhesus*) que se encuentran exclusivamente en los glóbulos rojos, pero no en los tejidos. Los autoanticuerpos de

tipo IgG de la AHAI caliente, son principalmente policlonales y producido por linfocitos no malignos autorreactivos que residen en la médula ósea y el bazo, mientras que del tipo IgM de la EAF o AHAI fría, es más a menudo monoclonal y se sustenta en un infiltrado de médula ósea linfoide CD20+ y CD5+. También se ha encontrado autoanticuerpos de tipo IgG policlonales en la LLC en el 90 % de los casos (2,4).

Por el compartimiento de los linfocitos T en la inmunopatogenia de la AHAI, se instaura un desbalance entre los linfocitos T cooperadores (Th1, Tfh, Th17) y los linfocitos T reguladores (Tregs), y la producción de varias citoquinas que favorecen la pérdida de la tolerancia inmune. Existe una heterogeneidad de la respuesta inmunitaria en los pacientes con AHAI, a menudo evaluados en diferentes etapas de la enfermedad (aparición, remisión y recaída) y bajo diversas condiciones (3,13,14).

Se ha descrito la respuesta Th2 como hiperactiva, por el aumento constante de interleucina IL-4, IL-6 e IL-10 en pacientes con AHAI en comparación a controles sanos y a su vez una disminución de interferón gamma (IFN- γ), promoviendo la autoinmunidad humoral. Además, la IL-10 tiene propiedades antiinflamatorias y reguladoras, por lo que su desregulación comúnmente contribuye a la pérdida de la tolerancia de los autoantígenos de los glóbulos rojos, conllevando a la producción de autoanticuerpos (2).

La inmunidad celular también está involucrada, con actividad elevada de linfocitos T CD8+ citotóxicos, linfocitos Natural Killer (LiNK), macrófagos activados y niveles aumentados de IL-2 e IL-12 que promueven la diferenciación Th1. El factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) es otra citocina reguladora cuyos niveles se encontraron elevados en pacientes con AHAI. El TGF- β favorece la diferenciación de Th17, que producen IL-17 amplificando la función proinflamatoria junto a la disminución de los linfocitos T-reg. Finalmente, se han implicado también la participación de los linfocitos T CD4+, que contribuyen a generar linfocitos B de memoria y células plasmáticas de larga vida, en la producción de autoanticuerpos en la AHAI (2,3).

La hemólisis extravascular ocurre principalmente en el bazo, es mediada por el sistema

monocítico/macrófago, que es típico de la AHAI caliente. El mecanismo incluye el reconocimiento del fragmento Fc de IgG por parte de las células del sistema monocito-macrófago con la consiguiente fagocitosis de los eritrocitos y citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (por sus siglas en inglés ADCC). Además, otras células inmunitarias como los LiNK y los neutrófilos que expresan receptores para el fragmento Fc de IgG pueden mediar la lisis de los eritrocitos mediante ADCC. El bazo es un órgano linfático primario capsulado, estructuralmente formado por dos tipos de tejido pulpa blanca y pulpa roja, los nódulos linfoides ubicados en la pulpa blanca están compuestos principalmente por linfocitos B foliculares que son capaces de producir anticuerpos. El sistema monocítico/macrófago también está implicado en la hemólisis extravascular mediada por el complemento (C3b), que se produce principalmente en los órganos linfoides y el hígado (2) (Figura 1).

El sistema del complemento se activa a través de la vía clásica, principalmente por IgM pentamérica (implicada en EAF), pero también por abundante IgG monomérica, también dependiendo de las subclases. Esto da como resultado la lisis y fagocitosis de las células cubiertas por C3b (hemólisis extravascular) o, en menor medida, la activación terminal del complemento, con formación del complejo de ataque a la membrana y hemólisis intravascular (2,3).

Las anemias hemolíticas autoinmunes por anticuerpos fríos (EAF) están mediadas por autoanticuerpos caracterizados por una temperatura óptima de la reacción antígeno-anticuerpo de 0-4 °C. Las crioaglutininas (CA) son anticuerpos reactivos al frío que pueden aglutinar glóbulos rojos. Las anemias hemolíticas autoinmunes mediadas por CA se pueden dividir en enfermedad por crioaglutininas (CAD), que es una entidad clínico-patológica bien definida y un trastorno linfoproliferativo clonal, y el síndrome de crioaglutininas secundario (SCA), en el que se presenta un cuadro similar de crioaglutininas y la anemia es secundaria a otra enfermedad clínica distinta. Por lo tanto, la patogenia de la CAD es bastante diferente de la de las enfermedades autoinmunitarias policlonales como la AHAIc (5). Las aglutininas frías, reaccionan predominantemente con antígenos

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE

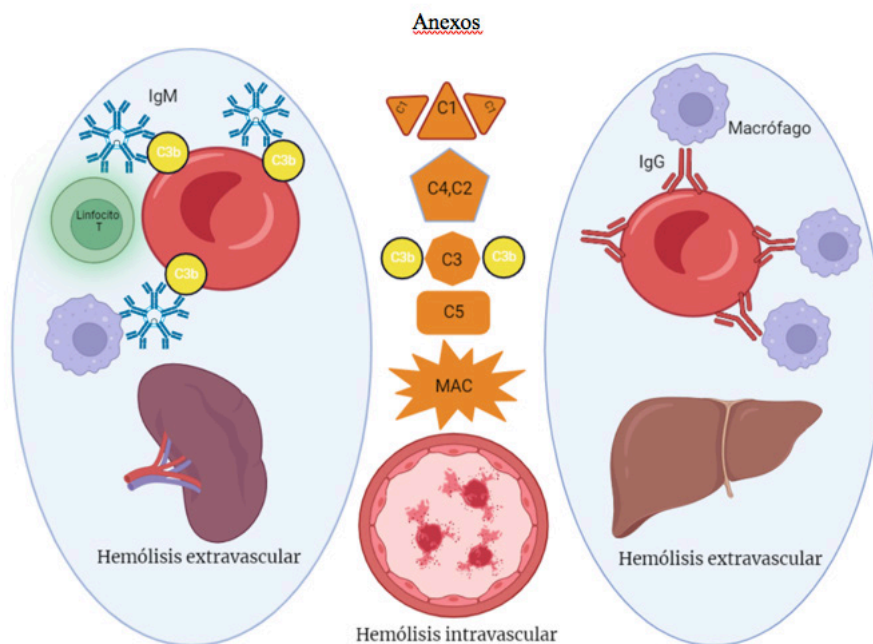


Figura 1. Inmunopatogenia de la AHAI: mecanismos inmunológicos implicados en la destrucción de los eritrocitos en compartimiento intracelular y extracelular. Se observan varios efectores tanto celulares como humorales responsables del ataque del sistema inmune contra los eritrocitos: macrófagos, linfocitos T, IgM anti-eritrocito, IgG anti-eritrocito, componentes de la cascada del complemento.

de glóbulos rojos de tipo carbohidrato, es decir, Ii, MN y P. Las aglutininas frías reactivas al P reconocen el antígeno P1 o el criptoantígeno Pr expuesto en los glóbulos rojos más fácilmente después del tratamiento con papaína. De hecho, se sabe que el tratamiento de los glóbulos rojos con esta enzima elimina compuestos ricos en ácido siálico de la superficie, incluido el antígeno T. Por lo tanto, las lectinas de la superfamilia de inmunoglobulinas que se unen al ácido siálico han permitido confirmar la dependencia del ácido siálico de la unión de ciertos autoanticuerpos. Esto hace que tales anticuerpos se parezcan a los anticuerpos protectores inducidos por la vacunación con algunos polisacáridos bacterianos (neumococo 23V). Los patógenos bacterianos evaden la vigilancia inmunológica al decorar sus superficies con polisacáridos que comparten una amplia homología estructural con los antígenos de tejidos humanos, provocando de nuevo el mimetismo molecular (6). La mayoría de las

CA tienen especificidad por los antígenos de carbohidratos “I”, “i” del sistema de grupos sanguíneos (6,7). Las densidades de los antígenos “I” e “i” en la superficie de los glóbulos rojos son inversamente proporcionales entre sí. Solo el antígeno “i” se expresa en los glóbulos rojos de neonatos, mientras que el antígeno “I” predomina a partir de los 18 meses de edad. Por lo tanto, en la mayoría de los pacientes excepto en los niños menores de 18 meses, las CA específicas para el antígeno I son más patogénicas que aquellas con especificidad anti-i. Ocasionalmente, las CA son específicas para el antígeno “Pr” de la proteína de superficie de los glóbulos rojos, y estas CA pueden ser altamente inmunopatogénicas (7).

En general, las CA en CAD son IgMκ monoclonales (15). Solamente el 7 % de los casos muestran restricción de cadena ligera λ, mientras que la CA de la clase IgG ocurre en menos del 5 %, la hemólisis está mediada por la vía clásica

del complemento y, por lo tanto, puede dar lugar a la generación de anafilotoxinas, como el producto de división del complemento 3a (C3a) y, hasta cierto punto, C5a. La IgM unida a antígeno es un potente activador del complemento (16,17). Después de la unión inducida por el frío de CA a los glóbulos rojos durante el paso a través de las partes acras de la circulación, el complejo antígeno-anticuerpo (AgAb) induce la fijación de la proteína del complemento C1q y, por lo tanto, la activación del complemento por la vía clásica (17,18). La esterasa C1 activa C4 y C2, generando así convertasa C3 que da como resultado la formación de C3a, una anafilotoxina soluble, y C3b, una opsonina con actividad enzimática (17,19). Sobre el recalentamiento a 37 °C en la circulación central y desprendimiento de CA, C3b permanece unido y los glóbulos rojos opsonizados por C3b sufren fagocitosis por el sistema fagocítico mononuclear, principalmente en el hígado (17,20). Este proceso también se conoce como hemólisis extravascular. En las células supervivientes, el C3b unido a la superficie se degrada en sus productos divididos más o menos inactivos iC3b, C3c y C3d. La activación del complemento puede proceder más allá del paso de formación de C3b mediante la unión del complejo C4bC2a a C3b, generando así la convertasa C5 (17). Esta enzima inicia la cascada terminal del complemento al dividir C5 en C5a, una anafilotoxina potente, y C5b, que permanece unida a la célula. C5b puede unirse a C6, C7, C8 y C9, lo que da como resultado la formación del complejo de ataque a la membrana (MAC) y la hemólisis intravascular. Sin embargo, debido a la inhibición por proteínas reguladoras unidas a la superficie, como CD55 y CD59, la activación del complemento a menudo no es suficiente para producir una activación clínicamente significativa de la vía terminal del complemento (20,21). Por lo tanto, el principal mecanismo de hemólisis en la enfermedad estable es la destrucción extravascular de eritrocitos recubiertos de C3b por el sistema fagocítico mononuclear. Sin embargo, en la enfermedad grave y la exacerbación aguda, puede haber un componente sustancial de hemólisis intravascular, como lo demuestra la aparición de hemoglobinuria en el 15 % de los pacientes.

Los casos raros de CAD que son mediados por IgG se comportan de manera diferente a la

enfermedad mediada por IgM en términos del efecto de la terapia (22). Entre las subclases de IgG, IgG3 activa el complemento de manera más eficiente que IgG1, mientras que IgG2 es un activador aún más débil e IgG4 no activa el sistema del complemento. Por lo tanto, los mecanismos de hemólisis pueden ser diferentes en la enfermedad mediada por IgG en comparación con la CAD típica mediada por IgM.

CLASIFICACIÓN

La AHAI se clasifica según las características térmicas de los autoanticuerpos. La AHAI caliente (AHAIC) se encuentra entre el 70 %-80 % de los casos; los anticuerpos implicados son IgG policlonal y la prueba de antiglobulina directa (DAT) es positiva para IgG o IgG más la fracción de complemento 3d (C3d). Se llama caliente porque los anticuerpos actúan a 37 °C y la densidad de los antígenos de estos glóbulos rojos por lo general no es lo suficientemente alto para fijar el complemento. Los macrófagos eliminan los glóbulos rojos opsonizados en sitios extravasculares (23,24).

Se ha determinado que el 50 % de los casos de la AHAIC son primaria e idiopática, el resto son considerados secundario a otros trastornos o medicamentos. Dentro de las inmunodeficiencias primarias que se asocian con un riesgo elevado para desarrollar AHAIC, se destaca el síndrome linfoproliferativo autoinmune, el cual es ocasionado por mutaciones de la línea germinal en los genes como FAS, FASLG o CASP10. Los medicamentos más comunes asociados con el desarrollo de AHAIC, son las penicilinas y cefalosporinas. La AHAIC a menudo se considera menos severa, sin embargo, la mortalidad por eventos vasculares (émbolos pulmonares, infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular) o de infección o sepsis puede acercarse al 5 % (25,26).

Por otro lado, la AHAI de anticuerpos fríos son mediadas por anticuerpos que a temperaturas óptimas entre 0-4 °C ocurre la reacción antígeno-anticuerpo. Este tipo de anemia se encuentra entre un 25 %-30 % de los casos de AHAI. La AHAI fría generalmente es llevada a cabo por anticuerpos monoclonales IgM, capaces de fijar complemento a bajas temperaturas generando

opsonización de glóbulos rojos y posterior lisis intravascular, con una prueba DAT que suele ser positiva solo para C3d. El primer consenso internacional de AHAI (2019), define la EAF como una forma de AHAI fría con un DAT positivo y C3d con títulos altos de aglutinina fría a 4 °C. La EAF es un desorden linfoproliferativo de linfocitos B clonales, considerándose una EAF primaria o idiopática, a diferencia del síndrome de aglutininas frías, el cual constituye un síndrome hematológico asociado a otras enfermedades como infecciones, desórdenes autoinmunes, evidencia de linfoma u otra malignidad (4,27).

La hemoglobinuria paroxística por frío (PCH, por sus siglas en inglés) generalmente ocurre en niños. La hemólisis puede ser severa e intravascular, pero típicamente es transitoria después de una infección. La PCH es causada por un anticuerpo IgG bifásico que se une a los glóbulos rojos a baja temperatura y provoca la liberación mediada por el complemento, con la posterior lisis a medida que aumenta la temperatura. Se puede diagnosticar en pacientes con AHAI y prueba de DAT positiva. Las pruebas deben ser consideradas en pacientes con AHAI y un DAT positivo para C3d ± IgG, cuando se ha excluido EAF y hay hemoglobinuria, síntomas asociados al resfriado, características atípicas, o pacientes menores de 18 años (28,29).

La especificidad de los autoanticuerpos en PCH suele ser anti-P, en contraste con EAF, cuya especificidad suele ser anti-I, pero a veces es anti-i o anti-Pr. Los autoanticuerpos calientes AHAI generalmente se dirigen contra una alta variedad de antígenos en la superficie de los glóbulos rojos, pero 3 % tienen especificidad (p. ej., anti-e). Los criterios para el diagnóstico de AHAI y sus subtipos, así como definiciones de respuesta al tratamiento, han variado entre los estudios (29).

DIAGNÓSTICO

Los individuos evaluados para AHAI probablemente mostrarán evidencia de anemia y hemólisis en diferentes pruebas de laboratorio, siendo la más básica y común de ellas la hematología completa. Otros parámetros como la bilirrubina, ferritina y la enzima lactato deshidrogenasa también pueden verse alterados

en estos individuos. Una vez comprobada esta anomalía es cuando se procede a evaluar las posibles causas por las cuales los glóbulos rojos (RBC, por sus siglas en inglés) circulantes están siendo destruidos (30,31).

La prueba de anti-globulina, también denominado prueba de Coombs (DAT), fue establecida como herramienta diagnóstica en el año 1945 por su creador R.R. Coombs y detecta la presencia de anticuerpos contra los glóbulos rojos circulantes, los cuales son capaces de producir hemólisis (32). Esta forma de detectar inmunoglobulinas y complemento unidos a la membrana de los RBC es la principal prueba disponible para el diagnóstico y clasificación de las anemias hemolíticas. Para evaluar la presencia de anticuerpos adheridos a los glóbulos rojos se utilizan antiglobulinas humanas (AGH) (33).

La prueba de antiglobulina puede ser directa (TAGD) o indirecta (TAGI), el principio de la prueba directa en su forma clásica de tubo de ensayo se basa en detectar la presencia de anticuerpos o complemento adheridos directamente en la superficie de los glóbulos rojos, para ello se debe aislar mediante lavado con solución salina los glóbulos rojos del paciente, este procedimiento remueve los anticuerpos libres, los cuales podrían interferir en la correcta lectura del resultado (34). Posteriormente se añade a las células del paciente el reactivo denominado suero de Coombs, el cual consiste en una solución que contiene anticuerpos contra globulinas humanas y la muestra es centrifugada. Si la reacción es positiva ocurrirá la aglutinación, la cual será observada en el fondo del tubo de ensayo y a esta se le asignará un número en la escala de valor de trazas (o muy pocos anticuerpos) a 4+ (mayor nivel de anticuerpos), si la aglutinación no ocurre entonces el resultado es negativo (32). La muestra de elección para el TAGD se trata de sangre periférica anticoagulada con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) ya que es necesario quelar el calcio para impedir la adherencia *in vitro* del complemento C3 (35).

Actualmente existen una serie de métodos disponibles para AGD directamente desde el método de tubo de ensayo convencional, tecnología de aglutinación en columna (TGC), ensayo de antiglobulina ligada a enzima, AGD radiomarcado y citometría de flujo. Cada una

con sus propias ventajas y desventajas. Aunque el método manual sigue siendo la prueba más destacada en el diagnóstico de AHAI, existen algunos inconvenientes a saber, tiene la desventaja de que es menos sensible para la detección de inmunoglobulina unida a glóbulos rojos. Además, requiere un lavado meticuloso de los glóbulos rojos, lo que puede resultar engorroso. Entre el 2 % y el 10 % de todos los pacientes con AHAI son Coombs negativos, lo cual es probablemente debido a la sensibilidad variable de la prueba, además de otros factores. La TGC es fácil de realizar ya que evita la fase de lavado y es más sensible (93,5 %) en este método los glóbulos rojos se filtran a través de una matriz gelatinosa mezclada con reactivos antiglobulina humana. El gel atrapa los RBC aglutinados y los RBC no aglutinados pasan a través. La AGD radiomarcada también es muy sensible, pero tiene la gran desventaja de involucrar reactivos radiactivos (36).

Como todas las pruebas, el TAGD puede tener falsos negativos o positivos. Para las reacciones negativas se comprueban que los reactivos y condiciones de reacción sean apropiados mediante la adición de glóbulos rojos sensibilizados "células control"; sin embargo, este proceso no puede detectar todas las causas técnicas de resultados erróneos. Las causas más comunes de resultados falsos negativos son el lavado o centrifugación de la muestra de forma incorrecta o de manera insuficiente, lo que permite que los anticuerpos residuales no unidos permanezcan en el tubo y absorban el reactivo AGH (37).

Los resultados falsos positivos tienden a surgir cuando las muestras se degradan lo suficiente como para causar una unión no específica de los reactivos AGD. Otras causas de resultados falsos positivos incluyen la centrifugación excesiva lo que hace que los RBC estén demasiado agregados, baja agitación en el momento de la interpretación del resultado, un retraso prolongado en la prueba, una muestra coagulada, problemas de reactivos y factores inherentes al paciente como la aglutinación espontánea (38).

La prueba de antiglobulina directa por técnica de tubo convencional es el método más popular practicado en los bancos de sangre para

el diagnóstico de AHAI. Un TAGD positivo generalmente se considera indicativo de un diagnóstico de AHAI. Sin embargo, un TAGD negativo no descarta el diagnóstico. Estos pacientes identificados como AHAI Coombs negativos posiblemente portan un menor número de moléculas de IgG por RBC, y coinciden con un TAGD negativo (39).

La prueba de antiglobulina indirecta (TAGI): es una variante de la prueba de Coombs que busca anticuerpos presentes en la muestra de suero o plasma del paciente en lugar de los propios glóbulos rojos. La muestra es incubada con glóbulos rojos reactivos o sensibilizados y por último se añade el suero de Coombs. Si ocurre la aglutinación el resultado será positivo y significa que anticuerpos de tipo IgG contra los RBC están presentes. Recientemente, La citometría de flujo ha demostrado una mayor sensibilidad para la detección de Igs unida a los glóbulos rojos. Su uso también puede emplearse para confirmar sospechas clínicas que indiquen AHAI en casos TAGD negativos, ya que la técnica puede identificar eficazmente a estos pacientes con bajo niveles de autoanticuerpos. Las principales ventajas de los métodos de citometría de flujo son la velocidad, el número de parámetros que se pueden medir, la sensibilidad y la capacidad de cuantificar un gran número de células para un criterio particular (39) (Figura 2).

MANEJO TERAPEÚTICO

Durante mucho tiempo la intervención terapéutica se basó principalmente en el uso de los esteroides, administrados a dosis altas a menudo a largo plazo, y la esplenectomía como segunda línea. Estos tratamientos, aunque son altamente efectivos, condicionaban inconvenientes, particularmente el riesgo de efectos secundarios: metabólicos, mineralocorticoides y neurológicos, aumento de riesgo de infecciones y trombosis (40). Una terapia exitosa busca lograr niveles estables de hemoglobina por encima de los 10 g/dL, resolución de los síntomas y no dependencia a las transfusiones. Internacionalmente se han definidos los términos de respuesta, como el incremento de la hemoglobina por más de 2 g/dL o normalización de la misma sin la presencia de parámetros bioquímicos de hemólisis (41).

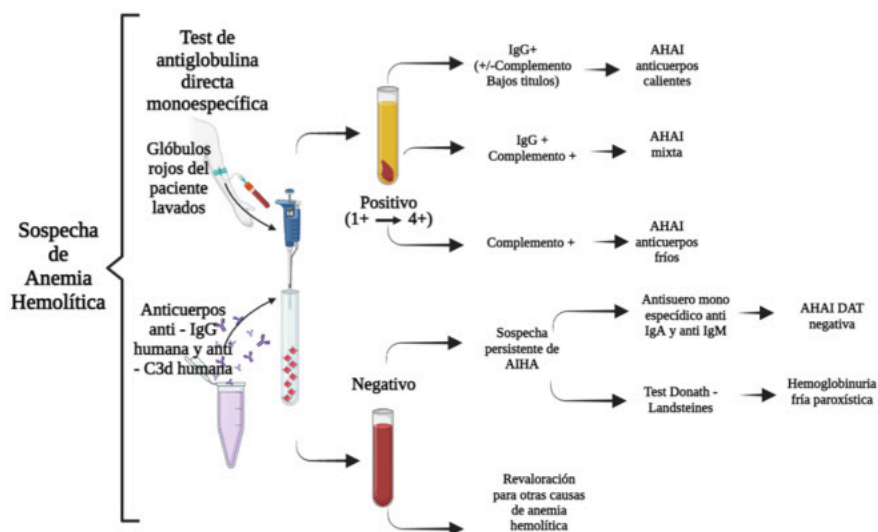


Figura 2. Diagnóstico de la AHAI. En presencia de una sospecha de anemia hemolítica se debe realizar el test de antiglobulina directa o DAT. Este se realiza con glóbulos rojos del paciente y anticuerpos anti – IgG humana y anti – C3d humana. El DAT es positivo cuando hay aglutinación y de esta positividad dependerá el tipo de AHAI. En el caso de un DAT negativo se procede a realizar otras pruebas diagnósticas para determinar causa. AHAI: anemia hemolítica autoinmune, IgG: Inmunoglobulina G, IgM: Inmunoglobulina M.

Las posibilidades terapéuticas para los pacientes con AHAI han aumentado, gracias a la disponibilidad de varios tratamientos. No obstante, aún existen casos de refractariedad que constituyen un desafío terapéutico. Dado que los mecanismos inmunopatogénicos son diferentes según el tipo de AHAI, para decidir el tratamiento es importante la distinción entre AHAIc y EAF. En ambas condiciones, se debe considerar la utilidad de las medidas de apoyo, que incluyen transfusiones, suplementos de nutrientes, agentes estimulantes de la eritropoyesis y profilaxis anticoagulante y antiinfecciosa (42) (Figura 3).

En la AHAIc los esteroides son definitivamente la terapia estándar de primera línea con una respuesta en el 75 %-80 % de los pacientes, pero con una tasa de curación estimada en solo el 20 %-30 % de los casos. La prednisona generalmente se administra en dosis de 1 a 1,5 mg/kg/día durante 1 a 3 semanas hasta que la hemoglobina es superior a 10 g/dL, luego decreciendo gradualmente y lentamente, durante un período no menor de 4 a 6 meses.

Este curso prolongado de esteroides disminuye significativamente el riesgo de recaída (43). En pacientes con hemólisis particularmente rápida y anemia muy grave, o casos complejos con trombocitopenia concomitante (Síndrome de Evans), se puede recomendar metilprednisolona intravenosa a dosis de 100-200 mg/día durante 7-10 días o 250-1 000 mg/día durante 1-3 días. Por lo general, se agrega un segundo fármaco si la prednisona no es efectiva dentro de las 2 a 3 semanas posteriores al inicio (44,45).

Otra opción para la terapia de primera línea en pacientes con AHAIc es el uso de rituximab con glucocorticoides. El rituximab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el CD20 del linfocito B maduro y linfocitos pre-B (23). En un ensayo controlado aleatorizado se demostró que la terapia combinada fue superior a la monoterapia con glucocorticoides. Un ensayo abierto de fase 3 que incluyó 64 pacientes, estos fueron asignados al azar, un grupo recibió monoterapia con prednisolona y el otro grupo terapia dual de prednisolona más rituximab

intravenoso (a una dosis de 375 mg por metro cuadrado de superficie corporal semanalmente durante 4 semanas) y mostró tasas más altas de supervivencia libre de recaídas con terapia combinada, que con monoterapia a los 36 meses de seguimiento (70 % vs 45 %) (46,47).

En los pacientes refractarios o con recaídas después de rituximab, existen pocas opciones, incluidos los inmunosupresores citotóxicos como: la azatioprina, la ciclofosfamida, el micofenolato de mofetilo y la ciclosporina. Sin embargo, estos fármacos tienen una eficacia limitada y toxicidades conocidas. La azatioprina suele administrarse como agente ahorrador de esteroides en dosis de 2 a 4 mg/kg durante al menos 1 a 3 meses con respuesta en 60 % a 70 % de los casos. La ciclofosfamida se administra como una dosis oral diaria de 50 a 100 mg o 800 mg/m²SC vía intravenosa mensual durante 4-5 ciclos, con una eficacia reportada entre 60 %-70 % de los casos, pero pocas respuestas sostenidas. Los efectos secundarios incluyen mielosupresión, infecciones, urotoxicidad, malignidad secundaria y problemas de fertilidad y teratogenicidad potencial (40). El micofenolato de mofetilo se administra vía oral, a dosis de 1 g hasta 2 g al día, dependiendo de la tolerancia; usualmente es bien tolerado con algunos efectos secundarios gastrointestinales (41).

Históricamente, la esplenectomía se ha considerado una terapia de segunda línea; sin embargo, debido a las preocupaciones sobre la infección y la trombosis con la esplenectomía, ahora se prefiere el rituximab en pacientes con AHAIC que inicialmente se tratan con monoterapia con glucocorticoides y que no responden o que tienen una enfermedad que recae después de una respuesta inicial (49). Más del 50 % de los pacientes con AHAIC recidivante o refractario responden a la esplenectomía; no obstante, de los que tienen respuesta, más del 25 % tienen una recaída dentro de un año, la durabilidad a largo plazo de la remisión no está clara, por lo que según directrices recientes del Reino Unido recomiendan rituximab sobre la esplenectomía (50-52). En un metanálisis de 21 estudios observacionales que incluyeron a 154 pacientes con AHAIC primaria o secundaria, la tasa de respuesta general entre los pacientes con AHAIC recidivante o enfermedad refractaria al rituximab fue del 79 % (52).

En relación con el manejo terapéutico de la EAF, las medidas de soporte terapéutico cumplen un rol importante, observándose un grupo de pacientes con anemia leve o hemólisis compensada sin el requerimiento de terapia farmacológica (53). La EAF responde con menor eficacia a los corticoesteroides, requiriendo dosis más elevadas en comparación a la AHAIC. Los corticoesteroides pueden usarse en la fase aguda pero no están recomendados como terapia crónica debido a su eficacia limitada. La esplenectomía es ineficaz generalmente, debido a la inmunopatogenia de la EAF (54).

El manejo terapéutico de la EAF en primera línea es el rituximab. En dos estudios prospectivos, la monoterapia con rituximab fue efectiva, logrando una respuesta terapéutica del 50 %. No obstante, la respuesta completa es rara y frecuentemente hay recaídas, requiriendo un grupo de pacientes terapia combinada. La combinación de rituximab y fludarabina un análogo de las purinas, vía oral resultó en una mayor respuesta y remisión sostenida, pero con toxicidad hematológica y complicaciones infecciosas. Otra combinación es rituximab con bendamustina un agente alquilante antitumoral, con una respuesta terapéutica en el 71 % de los pacientes, de los cuales 40 % logró respuesta completa. Esta combinación puede ser considerada como terapia de primera línea en pacientes con EAF severa (55,56).

El bortezomib es un inhibidor reversible del proteosoma cuyo mecanismo de acción consiste en inhibir específicamente la actividad quimotripsina de la proteasoma 26S de las células, según un estudio prospectivo donde se utilizó la administración de un ciclo único, demostró ser capaz de inducir respuesta favorable en 32 % de los pacientes con EAF. El ibrutinib, ha sido usado como terapia reportando control de la hemólisis y aumento de la hemoglobina. El Sutimlimab, un anticuerpo monoclonal humanizado contra la proteína C1s, ha demostrado respuesta, con hemólisis controlada, aumento de la hemoglobina y disminución de la necesidad de transfusiones. El ensayo clínico CADENZA, evaluó el sutimlimab contra el placebo, demostrando aumento significativo de la hemoglobina y de los scores de fatiga, normalización de la bilirrubina en la primera semana, inhibición casi completa de la vía clásica del complemento con normalización

del C4. El Sutimlimab fue aprobado en febrero de 2022 por la FDA para su uso en el manejo terapéutico de la EAF (56,57).

En pacientes con hemólisis compensada o anemia leve, síntomas ausentes o tolerables, el enfoque de “vigilar y esperar” sigue siendo apropiado. En pacientes con enfermedad leve pueden ser manejados con rituximab en monoterapia. La terapia combinada de rituximab y bendamustina se reserva para pacientes con enfermedad moderada o grave. El sutimlimab, si está disponible y es accesible, debería ser administrado como la primera línea de tratamiento en los pacientes con anemia grave, en las

exacerbaciones agudas que no se resuelven y en los pacientes con enfermedad leve que tengan contraindicación de quimioinmunoterapia (57).

Las terapias dirigidas actuales y emergentes en AHAI incluyen diferentes fármacos que se dirigen a los diversos efectores celulares y humorales implicados en el mecanismo de la respuesta autoinmune, entre ellos encontramos: moléculas de superficie de linfocitos B, células plasmáticas (CP), el receptor de células B (BCR) y proteasoma, varios factores del complemento, efectores celulares y citocinas, monocitos/macrófagos y otras células ‘inflamatorias’, y médula ósea (MO) (Figura 3).

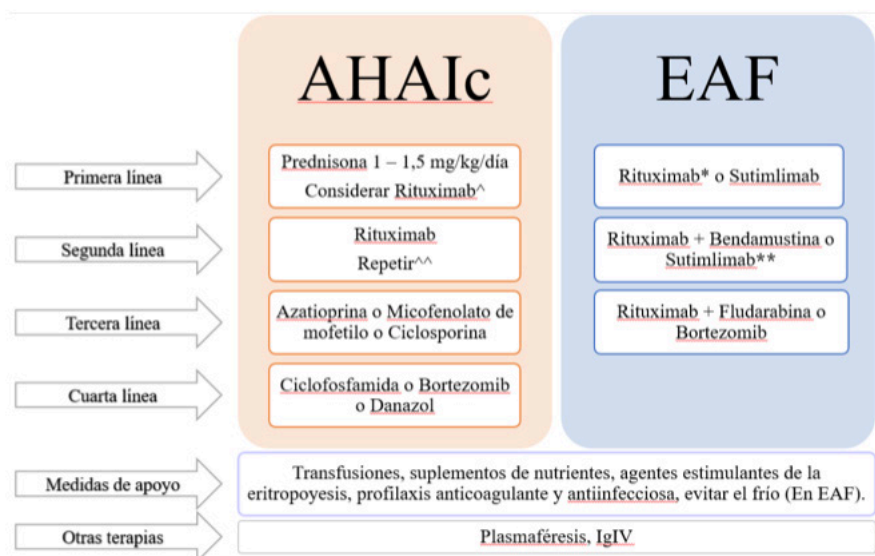


Figura 3. Manejo terapéutico de la AHAI. En vista de la diferencia inmunopatogénica, el manejo terapéutico se diferencia entre los tipos de AHAI. Cada grupo tiene sus respectivas líneas terapéuticas. Los corticoesteroides son considerados los fármacos de primera línea en el manejo de la AHAI; sin embargo, en el caso de la EAF tienen poca eficacia. ^ En casos de enfermedad severa considerar iniciar terapia combinada con corticoesteroides + rituximab. ^^ Si se inició rituximab en la primera línea, repetir rituximab. *Puede iniciarse rituximab como monoterapia y en casos de enfermedad moderada o severa en paciente aptos, consider terapia combinada rituximab + bendamustina. **Sutimlimab puede ser usado como primera línea, en pacientes con enfermedad severa o con remisiones.

AHAI RELACIONADA CON LA COVID-19

Se sabe que las infecciones son el desencadenante ambiental más importante en la compleja fisiopatología de las enfermedades autoinmunes.

Se plantean diferentes mecanismos para explicar cómo las infecciones pueden provocar reacciones autoinmunes. Los mecanismos sugeridos son la propagación del epítipo, la activación del espectador, la reacción cruzada o el mimetismo

molecular, desregulación del complemento y la presentación de antígenos crípticos (58).

La enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19) es causada por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) y desde inicios de la pandemia en marzo 2020 se ha asociado con un amplio espectro de manifestaciones de la enfermedad, que van desde la enfermedad asintomática hasta una tormenta de citocinas que afecta a múltiples órganos. Las complicaciones hematológicas más comúnmente reportadas de la infección por COVID-19 han sido citopenia, coagulopatía y eventos tromboembólicos. La AHAI es una secuela autoinmune hematológica común observada en los pacientes con la COVID-19, según un metaanálisis realizado en Irán por Taherifard y col. (2021) en un total de 94 casos notificados presentaron trastornos hematológicos autoinmunes siendo la trombocitopenia autoinmune (55 casos) seguido de la AHAI (22 casos) los hallazgos más reportados (59). Un estudio transversal de Algassim y col. (2021) en Arabia Saudita reportó que los pacientes con la COVID-19 que presentaban AHAI se relacionaron con mal pronóstico, estancia hospitalaria prolongada y mayor morbimortalidad principalmente cuando el nivel de hemoglobina (Hb) se encontraba por debajo de 12 g/L; en su investigación se reportó una prueba DAT positiva en el 14,7 % de los pacientes ingresados a la UCI y 9 % en los pacientes fuera de la UCI. Concluyendo que la confirmación de AHAI en pacientes anémicos al momento de su ingreso se asoció con mayor riesgo de fallecimiento (60).

AbouYabis y Bell (2021) resumieron un número creciente de casos de AHAI por anticuerpos fríos y calientes en el contexto de la infección por SARS-CoV-2 durante la etapa hiperinflamatoria de la tormenta de citocinas. Aunque el mecanismo exacto de AHAI que contribuye la COVID-19 sigue siendo desconocido, se sugiere la alteración en la presentación del antígeno que crea antígenos crípticos causados por la respuesta inflamatoria rica en citoquinas del SARS-CoV-2 (61). Además, como consecuencia de la intensa respuesta inflamatoria en la fase aguda de la COVID-19, la desregulación del sistema del complemento constituye otro mecanismo propuesto. Se ha sugerido que los complejos inmunes y los productos del complemento que

se encuentran en la superficie de las células de los glóbulos rojos afectan su reología y promueven la trombosis intravascular. Esto es consistente con la coagulopatía intravascular diseminada observada con falla multiorgánica posterior de AHAIc en pacientes con la COVID-19 (62,63). La infección por SARS-CoV-2 y los eventos hemolíticos aún requieren más estudios, se necesita más investigación para desarrollar enfoques de diagnóstico integrales adaptados a las características fisiopatológicas individuales de cada enfermedad. La mayoría de las revisiones de casos sugieren aparición de eventos hematológicos autoinmunes posterior a la segunda semana de la infección, siendo los casos más precoces reportados durante la primera semana. La mejor comprensión de las patogenias interconectadas permitirá el desarrollo de biomarcadores específicos junto con una terapia exacta. Dado que las anemias hemolíticas se asocian cada vez más con la COVID-19, la detección y el manejo de estas afecciones deben ser consideradas para poder prevenir resultados de mal pronóstico en estos pacientes (64,65).

AHAI MANIFESTACIÓN DE INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA

Las manifestaciones autoinmunes como la AHAI pueden, a veces, ser la primera y única manifestación de inmunodeficiencia primaria, lo cual resulta en un dilema diagnóstico y terapéutico para los médicos. La inmunodeficiencia común variable (IDCV) es la inmunodeficiencia primaria sintomática más común. La IDCV es una enfermedad que se caracteriza por deficiencia de anticuerpos, con una reducción marcada de los niveles de dos o más inmunoglobulinas (IgG, IgM ó IgA), junto con una respuesta deficiente a las vacunas (66). Las citopenias autoinmunes (AHAI y la trombocitopenia autoinmune) son las complicaciones autoinmunes más comunes que se observan en pacientes con IDCV; pudiendo tener prueba DAT negativa y otros estudios de autoanticuerpos negativos (anticuerpos antinucleares, anticuerpos antiplaquetarios) debido a la hipogammaglobulinemia *per se*, lo que resulta un desafío diagnóstico y terapéutico. Se ha observado que los pacientes con IDCV y citopenias autoinmunes tienen un perfil clínico e inmunológico diferente al de los pacientes con

IDCV que no tienen huella autoinmune, entre un 20 %-50 % de los pacientes con IDCV presentan manifestaciones de autoinmunidad (67,68).

Taraldsrud y col. (2014) y Sharifi y col. (2016) estudiaron el papel de los receptores tipo Toll (TLR) en la patogénesis de IDCV, concluyeron que la señalización defectuosa de TLR7, TLR8 y TLR9 puede provocar una desregulación de la autotolerancia y expansión de los linfocitos B autorreactivos (69,70). Por otro lado, Rezaei y col. (2009) midieron varias citoquinas, especialmente interferones tipo I: (IFN- α), en pacientes con IDCV, postulando que el aumento de IFN puede dar lugar a la desregulación de la tolerancia periférica mediante la activación de células dendríticas inmaduras. También pueden conducir a la activación de linfocitos T autorreactivos, que a su vez aumentarían los linfocitos B autorreactivos y la subsiguiente autoinmunidad. Sin embargo, todavía falta evidencia y se necesitan más estudios sobre este aspecto (71).

Las formas monogénicas de IDCV a menudo se asocian con citopenia autoinmune. Aunque la inmunosupresión y la inmunomodulación convencionales, como los corticosteroides, pueden funcionar en presencia de defectos monogénicos, ahora se utilizan terapias dirigidas en estos trastornos (72). Es importante entonces considerar, que los pacientes con AHAI tienen la posibilidad de presentar algún trastorno subyacente de la inmunidad que favorezca el desarrollo de la autoinmunidad, como las inmunodeficiencias primarias.

AHAI EN EL CONTEXTO POSTRASPLANTE

La AHAI junto con otras citopenias autoinmunes menos comunes, se ha informado cada vez más como una complicación del trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (HSCT). La incidencia de AHAI post (HSCT) es de alrededor del 1 %-5 %, pero se ha descrito hasta en el 20 % de cohortes específicas de pacientes pediátricos, en particular niños con trastornos no malignos. La mayoría de los pacientes que desarrollan AHAIc (73). Los mecanismos que subyacen a la autoinmunidad posterior al HSCT no se han dilucidado por completo, pero la deficiente reconstitución inmunitaria, que da como resultado la pérdida de la autotolerancia, parece ser crítica.

Los linfocitos T autotolerantes derivados del timo están ausentes en la fase temprana posterior al HSCT, ya que el timo está dañado por numerosas agresiones (el régimen de acondicionamiento, los esteroides ó las infecciones). La tolerancia periférica, mediada por linfocitos T, es por lo tanto el mecanismo predominante. Esto se ve muy afectado por los agentes que reducen los linfocitos y en ciertos entornos (haplo-HSCT), con un desequilibrio en la reconstitución de Treg, en comparación con los linfocitos T cooperadores. Además, se ha descrito un desequilibrio en la reconstitución de los linfocitos T en comparación con los linfocitos B, con un aumento relativo en el número de linfocitos B (74,75). La mayoría de los casos informados de AHAI ocurren en el contexto del quimerismo total del donante, lo que sugiere que los autoanticuerpos se derivan de las células plasmáticas del donante contra los glóbulos rojos del donante. Sin embargo, se ha reportado un pequeño número de casos con quimerismo de donantes mixtos (76-78).

La AHAI posterior al HSCT puede ser muy difícil de tratar, a menudo debido a la recurrencia de la enfermedad y las necesidades de supresión inmunitaria a largo plazo. La presencia de enfermedad de injerto contra el huésped (GVHD, por sus siglas en inglés), infecciones y otras complicaciones posteriores al HSCT agregan más dificultad al manejo clínico. La mayoría de los pacientes mueren de infecciones o de hemólisis masiva. Dado el entorno inmunitario único posterior al HSCT y las diferencias aparentes en la respuesta a los esteroides entre AHAI primaria y la AHAI posterior al HSCT, no está claro cómo se pueden extrapolar los datos del primero y aplicar al segundo; por tanto, es esencial un diagnóstico oportuno y la pronta institución de una terapia de primera línea (76,79).

CONCLUSIONES

La AIHA es una enfermedad muy heterogénea debido a los diversos mecanismos inmunológicos involucrados en su inmunopatogenia (efectores inmunes celulares y humorales, complemento, citocinas, compensación de la médula ósea), lo que puede causar una enfermedad clínicamente compleja y grave; constituye un ejemplo de pérdida de tolerancia inmune. El diagnóstico

suele ser fácil, pero los casos difíciles pueden desafiar al profesional de salud, en particular si las pruebas inmunohematológicas comunes son negativas o se asocian con neoplasias linfoproliferativas, enfermedades autoinmunes, inmunodeficiencias, fármacos, tumores sólidos o trasplantes. Es necesario considerar la utilidad de las medidas de apoyo, que incluyen transfusiones, suplementos de nutrientes, agentes estimulantes de la eritropoyesis y profilaxis anticoagulante y antiinfecciosa, además de las terapias dirigidas de mayor eficacia según la evidencia respecto al tipo de anticuerpo implicado en la destrucción del glóbulo rojo.

REFERENCIAS

1. Barcellini W, Fattizzo B. The Changing Landscape of Autoimmune Hemolytic Anemia. *Front Immunol.* 2020;11:946.
2. Fattizzo B, Barcellini W. Autoimmune hemolytic anemia: Causes and consequences. *Expert Review of Clin Immunol.* 2022;18(7):731-745.
3. Michalak S, Olewicz-Gawlik A, Rupa-Matysek J, Wolny-Rokicka E, Nowakowska E, Gil L. Autoimmune hemolytic anemia: Current knowledge and perspectives. *Immunity & Ageing.* 2020;17:38.
4. Autore F, Pasquale R, Innocenti I, Fresa F, Sora F, Laurenti L. Autoimmune Hemolytic Anemia in Chronic Lymphocytic Leukemia: A Comprehensive Review. *Cancer.* 2021;13:5804.
5. Hill QA, Stamps R, Massey E, Grainger JD, Provan D, Hill A, et al. The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol.* 2017;176:395-411.
6. Nydegger UE, Tevaearai H, Berdat P, Rieben R, Carrel T, Mohacsi P, et al. Histo-Blood Group Antigens as Allo- and Autoantigens. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2005;1050(1):40-51.
7. Issitt PD. I blood group system and its relationship to disease. *J Med Lab Technol.* 1968;25(1):1-6.
8. Wang-Rodriguez J, Rearden A. Reduced frequency of HLA-DQ6 in individuals with a positive direct antiglobulin test. *Transfusion.* 1996;36(11-12):979-984.
9. Małeczka A, Trøen G, Tierens A, Østlie I, Małeczki J, Randen U, et al. Immunoglobulin heavy and light chain gene features are correlated with primary cold agglutinin disease onset and activity. *Haematologica.* 2016;101(9):e361-364.
10. Barcellini W, Giannotta J, Fattizzo B. Autoimmune hemolytic anemia in adults: Primary risk factors and diagnostic procedures. *Expert Rev Hematol.* 2020;13(6):585-597.
11. Małeczka A, Trøen G, Tierens A, Østlie I, Małeczki J, Randen U, et al. Frequent somatic mutations of KMT2D (MLL2) and CARD11 genes in primary cold agglutinin disease. *Br J Haematol.* 2018;183(5):838-842.
12. Almécija AC, Pérez V, Baro M, Guerra-García P, Vivanco JL. Atypical Autoimmune Hematological Disorders in a Patient with Kabuki Syndrome. *J Pediatric Hematol Oncol.* 2019;41(2): e114-e115.
13. Xu L, Zhang T, Liu Z, Li Q, Xu Z, Ren T. Critical role of Th17 cells in development of autoimmune hemolytic anemia. *Exp Hematol.* 2012;40(12): 994-1004 e4.
14. Gao Y, Jin H, Nan D, Yu W, Zhang J, Yang Y, et al. The role of T follicular helper cells and T follicular regulatory cells in the pathogenesis of autoimmune hemolytic Anemia. *Sci Rep.* 2019;9(1):19767.
15. Berentsen S, Ulvestad E, Langholm R, Beiske K, Hjorth-Hansen H, Ghanima W, et al. Primary chronic cold agglutinin disease: A population-based clinical study of 86 patients. *Haematologica.* 2006;91:460-466.
16. Meulenbroek EM, de Haas M, Brouwer C, Folman C, Zeerleder SS, Wouters D. Complement deposition in autoimmune hemolytic anemia is a footprint for difficult-to-detect IgM autoantibodies. *Haematologica.* 2015;100(11):1407-1411.
17. Berentsen S, Hill A, Hill QA, Tvedt THA, Michel M. Novel insights into the treatment of complement-mediated hemolytic anemias. *Ther Adv Hematol.* 2019;10:1-20.
18. Berentsen S. Cold agglutinins: Fending off the attack. *Blood.* 2019;133:885-886.
19. Varela JC, Tomlinson S. Complement: an overview for the clinician. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2015;29:409-427.
20. Shi J, Rose EL, Singh A, Hussain S, Stagliano NE, Parry GC, et al. TNT003, an inhibitor of the serine protease C1s, prevents complement activation induced by cold agglutinins. *Blood.* 2014;123(26):4015-4022.
21. Berentsen S. Complement activation and inhibition in autoimmune hemolytic anemia: Focus on cold agglutinin disease. *Semin Hematol.* 2018;55(3):141-149.
22. Silberstein LE, Berkman EM, Schreiber AD. Cold hemagglutinin disease associated with IgG cold-reactive antibody. *Ann Intern Med.* 1987;106(2):238.
23. Sudulaguntaa S, Kumbhatb M, Sodalaguntac M, Natarajud N, Bangalore S, Thejaswie K, Deepake

- R. Warm Autoimmune Hemolytic Anemia: Clinical Profile and Management. *J Hematol.* 2017;6(1):12-20.
24. Malecka A, Troen G, Tierens A, Østlie I, Malecki J, Randen U, et al. Mutaciones somáticas frecuentes de los genes KMT2D (MLL2) y CARD11 en la enfermedad primaria por crioaglutininas. *Hermano J Haematol.* 2018;183:838-842.
 25. Hadjadj J, Aladjidi N, Fernández H, Palancador G, Revistamirus-Chatinet A, Mazerolles F, et al. Miembros del Centro de Referencia Francés para la Citopenia Autoinmune Pediátrica (CEREVANCE). El síndrome de Evans pediátrico se asocia con una alta frecuencia de variantes potencialmente dañinas en los genes inmunitarios. *Sangre.* 2019;134:9-21.
 26. Brodsky RA. Warm Autoimmune Hemolytic Anemia. *N Engl J Med.* 2019;381:647-654.
 27. Jäger U, Barcellini W, Broome CM, Gertz MA, Hill A, Hill QA, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. *Blood Rev.* 2020;41:100648.
 28. Berentsen S. New Insights in the Pathogenesis and Therapy of Cold Agglutinin-Mediated Autoimmune Hemolytic Anemia. *Front. Immunol.* 2020;11:590.
 29. Hill A, Hill QA. Autoimmune hemolytic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2018;382-389.
 30. Scheckel CJ, Go RS. Autoimmune Hemolytic Anemia: Diagnosis and Differential Diagnosis. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2022;36(2):315-324.
 31. Barcellini W, Fattizzo B. Clinical Applications of Hemolytic Markers in the Differential Diagnosis and Management of Hemolytic Anemia. *Dis Markers.* 2015;1-7.
 32. Matthews J, Newton S. The Coombs Test. *Clinical J Oncology Nursing.* 2010;14(2):143-145.
 33. Bas GF, Tuscano ET, Tuscano JM. Diagnosis and classification of autoimmune hemolytic anemia. *Autoimmunity Rev.* 2014;13:560-564.
 34. Theis SR, Hashmi MF. Coombs Test. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547707/>.
 35. Parker V, Tormey CA. The Direct Antiglobulin Test: Indications, Interpretation, and Pitfalls. *Arch Pathol Lab Med.* 2017;141(2):305-310.
 36. Chaudhary RK, Das SS. Autoimmune hemolytic anemia: From lab to bedside. *Asian J Transfus Sci.* 2014;8(1):5-12.
 37. South SF. Use of the direct antiglobulin test in routine testing. In: Wallace MaL JS, editor. *Current Applications and Interpretations of the Direct Antiglobulin Test.* Arlington, VA: American Association of Blood Banks. 1988.p.25-45.
 38. Zantek ND, Koepsell SA, Tharp DR, Cohn CS. The direct antiglobulin test: A critical step in the evaluation of hemolysis. *Am J Hematol.* 2012;87(7):707-709.
 39. Khunger JM, Pati HP, Mahapatra M, Khunger A. Utilisation of Flow-cytometry in the Diagnosis of Auto Immune Haemolytic Anaemia. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2019;35(2):297-303.
 40. Barcellini W, Fattizzo B. How I treat warm autoimmune hemolytic anemia. *Blood.* 2021;137(10):1283-1294.
 41. Kuter DJ. Warm autoimmune hemolytic anemia and the best treatment strategies. *Hematol Am Soc Hematol Education Program.* 2022;(1):105-113.
 42. Zanella A, Barcellini W. Treatment of autoimmune hemolytic anemias. *Haematologica.* 2014;99(10):1547-1554.
 43. Barcellini W, Fattizzo B, Zaninoni A, Radice T, Nichele I, Di Bona E, et al. Clinical heterogeneity and predictors of outcome in primary autoimmune hemolytic anemia: A GIMEMA study of 308 patients. *Blood.* 2014;124(19):2930-2936.
 44. Roumier M, Loustau V, Guillaud C, Languille L, Mahevas M, Khellaf M, et al. Characteristics and outcome of warm autoimmune hemolytic anemia in adults: New insights based on a single-center experience with 60 patients. *Am J Hematol.* 2014;89(9):E150-E155.
 45. Birgens H, Frederiksen H, Hasselbalch HC, Rasmussen IH, Nielsen OJ, Kjeldsen L, et al. A phase III randomized trial comparing glucocorticoid monotherapy versus glucocorticoid and rituximab in patients with autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol.* 2013;163(3):393-399.
 46. Michel M, Terriou L, Roudot-Thoraval F, Hamidou M, Ebbo M, Le Guenno G, et al. A randomized and double-blind controlled trial evaluating the safety and efficacy of rituximab for warm auto-immune hemolytic anemia in adults (the RAIHA study). *Am J Hematol.* 2017;92(1):23-27.
 47. Lafarge A, Bertinchamp R, Pichereau C, Valade S, Chermak A, Theodose I, et al. Prognosis of autoimmune hemolytic anemia in critically ill patients. *Ann Hematol.* 2019;98(3):589-594.
 48. Dierickx D, Kentos A, Delannoy A. The role of rituximab in adults with warm antibody autoimmune hemolytic anemia. *Blood.* 2015;125(21):3223-3229.
 49. Crowther M, Chan YL, Garbett IK, Lim W, Vickers MA, Crowther MA. Evidence-based focused review of the treatment of idiopathic warm immune hemolytic anemia in adults. *Blood.* 2011;118(15):4036-4040.

50. Maung SW, Leahy M, O'Leary HM, Khan I, Cahill MR, Gilligan O, et al. A multi-centre retrospective study of rituximab use in the treatment of relapsed or resistant warm autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol.* 2013;163(1):118-122.
51. Hill QA, Stamps R, Massey E, Grainger JD, Provan D, Hill A. Guidelines on the management of drug-induced immune and secondary autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol.* 2017;177:208-220.
52. Reynaud Q, Durieu I, Dutertre M, Ledochowski S, Durupt S, Michallet AS, et al. Efficacy and safety of rituximab in autoimmune hemolytic anemia: a meta-analysis of 21 studies. *Autoimmun Rev.* 2015;14(4):304-313.
53. Xiao Z, Murakhovskaya I. Development of New Drugs for Autoimmune Hemolytic Anemia. *Pharmaceutics.* 2022; 14(5):1035.
54. Barcellini W, Zaninoni A, Giannotta JA, Fattizzo B. New Insights in Autoimmune Hemolytic Anemia: From Pathogenesis to Therapy Stage 1. *J Clin Med.* 2020;9(12): 3859.
55. Murakhovskaya I. Rituximab Use in Warm and Cold Autoimmune Hemolytic Anemia. *J Clin Med.* 2020;9(12):4034.
56. Röth A, Berentsen S, Barcellini W, D'Sa S, Jilma B, Michel M, et al. Sutimlimab in patients with cold agglutinin disease: Results of the randomized placebo-controlled phase 3 CADENZA trial. *Blood.* 2022;140(9):980-991.
57. Berentsen S, Barcellini W, D'Sa S, Jilma B. Sutimlimab for treatment of cold agglutinin disease: Why, how and for whom?. *Immunotherapy.* 2022;14(15):1191-1204.
58. Ercolini AM, Miller SD. The role of infections in autoimmune disease. *Clin Exp Immunol.* 2009;155(1):1-15.
59. Taherifard E, Taherifard E, Movahed H, Mousavi MR. Hematologic autoimmune disorders in the course of COVID-19: A systematic review of reported cases. *Hematology.* 2021;26(1):225-239.
60. Algassim AA, Elghazaly AA, Alnahdi AS, Mohammed-Rahim OM, Alanazi AG, Aldhuwayhi NA, et al. Prognostic significance of hemoglobin level and autoimmune hemolytic anemia in SARS-CoV-2 infection. *Ann Hematol.* 2020;100(1):37-43.
61. AbouYabis AN, Bell GT. Hemolytic Anemia Complicating COVID-19 Infection. *J Hematol.* 2021;10(5):221-227.
62. D'Alessandro A, Thomas T, Dzieciatkowska M, Hill RC, Francis RO, Hudson KE, et al. Serum Proteomics in COVID-19 Patients: Altered Coagulation and Complement Status as a Function of IL-6 Level. *J Proteome Res.* 2020;19(11):4417-4427.
63. Lam LKM, Reilly JP, Rux AH, Murphy SJ, Kuri-Cervantes L, Weisman AR, et al. Erythrocytes identify complement activation in patients with COVID-19. *American J Physiol-Lung Cell Molecular Physiol.* 2021;321:L485-L489.
64. Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Kaushik A, Kujawska M, Batiha GE. Hemolytic anemia in COVID-19. *Ann Hematol.* 2022;101(9):1887-1895.
65. Yazdanpanah N, Rezaei N. Autoimmune complications of COVID-19. *J Med Virol.* 2022;94(1):54-62.
66. Chawla S, Barman P, Tyagi R, Jindal AK, Sharma S, Rawat A, Singh S. Autoimmune Cytopenias in Common Variable Immunodeficiency Are a Diagnostic and Therapeutic Conundrum: An Update. *Front Immunol.* 2022;13:869466.
67. Podjasek JC, Abraham RS. Autoimmune Cytopenias in Common Variable Immunodeficiency. *Front Immunol.* 2012;3:189.
68. Chapel H, Lucas M, Lee M, Bjorkander J, Webster D, Grimbacher B, et al. Common variable immunodeficiency disorders: Division into distinct clinical phenotypes. *Blood.* 2008;112:277-286.
69. Taraldsrud E, Fevang B, Aukrust P, Beiske KH, Fløisand Y, Frøland S, Olweus J. Common variable immunodeficiency revisited: Normal generation of naturally occurring dendritic cells that respond to Toll-like receptors 7 and 9. *Clin Experim Immunol.* 2014;175(3):439-448.
70. Sharifi L, Mirshafiey A, Rezaei N, Azizi G, Magaji Hamid K, et al. The role of toll-like receptors in B-cell development and immunopathogenesis of common variable immunodeficiency. *Expert Review of Clinical Immunol.* 2015;12(2):195-207.
71. Rezaei N, Amirzargar AA, Shakiba Y, Mahmoudi M, Moradi B, Aghamohammadi A. Proinflammatory cytokine gene single nucleotide polymorphisms in common variable immunodeficiency. *Clin Experim Immunol.* 2009;155(1):21-27.
72. Tesch VK, Abolhassani H, Shadur B, Zobel J, Mareika Y, Sharapova S, et al. Long-term outcome of LRBA deficiency in 76 patients after various treatment modalities as evaluated by the immune deficiency and dysregulation activity (IDDA) score. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;145(5):1452-1463.
73. Deambrosis D, Lum SH, Hum RM, Poulton K, Ogden W, Jones S, et al. Immune cytopenia post-cord transplant in Hurler syndrome is a forme fruste of graft rejection. *Blood Adv.* 2019;3(4):570-574.
74. Chaudhry MS, Velardi E, Malard F, van den Brink MRM. Immune reconstitution after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Time to T up the thymus. *J Immunol.* 2017;198(1):40-46.
75. Koo J, Giller RH, Quinones R, McKinney CM, Verneris MR, Knight-Perry J. Autoimmune cytopenias

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE

- following allogeneic hematopoietic stem cell transplant in pediatric patients: Response to therapy and late effects. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(9):e28591.
76. Wang M, Wang W, Abeywardane A, Adikarama M, McLornan D, Raj K, et al. Autoimmune hemolytic anemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: analysis of 533 adult patients who underwent transplantation at King's College Hospital. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(1):60-66.
77. Koo J, Giller RH, Quinones R, McKinney CM, Verneris MR, Knight-Perry J. Autoimmune cytopenias following allogeneic hematopoietic stem cell transplant in pediatric patients: Response to therapy and late effects. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(9):e28591.
78. Daikeler T, Labopin M, Ruggeri A, Crotta A, Abinun M, Hussein AA, et al. New auto-immune diseases after cord blood transplantation: A retrospective study of EUROCORD and the Autoimmune Disease Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 2013;121(6):1059-64.
79. Lum SH, Selvarajah S, Deya-Martinez A, McNaughton P, Sobh A, Waugh S, et al. Outcome of autoimmune cytopenia after hematopoietic cell transplantation in primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(2):406-416.