Residência RP Pediátrica
Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Pediatria

RELATO DE CASO

Anemia hemolítica autoinmune y lesión renal aguda asociadas a infección por *Mycoplasma pneumoniae*

Autoimmune hemolytic anemia and acute kidney injury associated with Mycoplasma pneumoniae infection

Larissa Cristina Nascimento[1], Pollyana Cristina Bernardes Valize[2], Laura Silva Cardoso[3], Andressa Cristine Nascimento[4]

Palabras-clave:
anemia hemolítica, anemia hemolítica autoinmune, hemaglutininas, lesión renal aguda, Mycoplasma pneumoniae.

Resumen

Mycoplasma pneumoniae es un patógeno respiratorio común responsable de una variedad de manifestaciones infecciosas que varían desde una infección de vías aéreas superiores hasta una neumonía de presentación atípica grave con manifestaciones extrapulmonares asociadas o no a síntomas respiratorios, como la anemia hemolítica autoinmune y la lesión renal aguda. Formación de crioaglutininas es frecuentemente observada durante esas infecciones caracterizando la Enfermedad de la crioaglutinina. Existen algunos relatos de enfermedad de la crioaglutinina grave asociada a infección por *Mycoplasma pneumoniae*. Relatamos aquí el caso de un niño con cuadro grave de anemia hemolítica autoinmune y lesión renal aguda asociadas a infección por *Mycoplasma pneumoniae*.

Keywords:
acute kidney injury, anemia, hemolytic, anemia, hemolytic, autoimmune, hemagglutinins, Mycoplasma pneumoniae.

Abstract

Mycoplasma pneumoniae is a common respiratory pathogen responsible for a variety of infectious manifestations ranging from an infection of the upper airways to severe atypical pneumonia and extrapulmonary manifestations in association or in the absence of respiratory symptoms, such as autoimmune hemolytic anemia and acute kidney injury. Cryoagglutinins formation is often observed during these infections featuring cold agglutinin disease. There are some reports of severe cold agglutinin disease associated with infection by *Mycoplasma pneumoniae*. We report the case of a child with severe case of autoimmune hemolytic anemia and acute kidney injury associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection.

[1] Médica especialista en Hematología y Hemoterapia Pediátrica - Médica pediatra en el Hospital de Clínicas de la Universidad Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG, Brasil.
[2] Médica especialista en Hematología y Hemoterapia Pediátrica - Hematóloga Pediátrica preceptora del programa de residencia médica en Hematología y Hemoterapia Pediátrica del Hospital de Clínicas de la Universidad Federal del Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, Brasil.
[3] Médica especialista en Hematología y Hemoterapia Pediátrica - Hematóloga Pediátrica del Hospital de Clínicas de la Universidad Federal del Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, Brasil.
[4] Alumna de graduación de la carrera de Medicina - Universidad de Uberaba, Uberaba, MG, Brasil.

Dirección:
Larissa Cristina Nascimento.
Universidad Federal del Triângulo Mineiro - UFTM. Avenida Frei Paulino, nº 30, Barrio Abadia, Uberaba, MG, Brasil. CEP 38025-180.

Residência Pediátrica 2016;6(2):87-90.

INTRODUCCIÓN

Mycoplasma pneumoniae es un patógeno respiratorio común responsable de una variedad de manifestaciones infecciosas que varían desde una infección de vías aéreas superiores hasta una neumonía de presentación atípica grave. Niños menores de cinco años generalmente se manifiestan con síntomas de vía aérea superior y la progresión para neumonía es relativamente incomún[1].

Presentaciones extrapulmonares asociadas a la infección por el *M. pneumoniae* incluyen manifestaciones hematológicas, dermatológicas, neurológicas, músculo-esqueléticas, renales, cardíacas y gastrointestinales. Esas manifestaciones son infrecuentes y pueden estar presentes antes, durante, después de o en la ausencia de síntomas respiratorios[2]. Complicaciones hematológicas incluyen anemia hemolítica, trombocitopenia, Púrpura Trombocitopénica Trombótica y hemofagocitosis y están relacionadas a la reacción cruzada de anticuerpos[1,3].

Formación de crioaglutininas es frecuentemente observada durante esas infecciones, pudiendo surgir una semana después del inicio de los síntomas y reducir a niveles indetectables en alrededor de dos a seis semanas. Su capacidad de causar hemólisis mediada por anticuerpos se presume en una incidencia del 10%, no obstante, la hemólisis grave es una situación excepcional[4]. Describimos aquí un caso grave de anemia hemolítica autoinmune y lesión renal aguda asociadas a infección por *Mycoplasma pneumoniae.*

RELATO DEL CASO

Paciente género masculino, 3 años, blanco, internado en julio de 2015 debido a dolor abdominal, orina oscura, oligoanuria, vómitos y palidez hace 2 días. En la admisión, se presentaba consciente, orientado, descolorado, anictérico y con edema generalizado (gano ponderal de 5 kilogramos). Historia de tos seca y coriza autolimitados en la semana anterior. Negado antecedentes personales y familiares de patologías renales o hematológicas.

El examen físico revelaba ausencia de organomegalias u otros hallazgos anormales. Los exámenes complementarios mostraban hemoglobina de 4,6 g/dL, volumen corpuscular promedio (VCM) 80 fL, leucocitos totales de 7,0 x 10^9/L (62% neutrofilos), 96 x 10^9/L plaquetas y reticulocitos 0,6%. Bilirrubina total 1,57 mg/dL, cuya fracción indirecta era 1,08 mg/dL, deshidrogenasa láctica (DHL) 1709 UI/L, creatinina sérica de 2,8 mg/dL y urea 178 mg/dL. El análisis de la orina revelaba hemoglobinuria (+++), bilirrubinuria (+) y proteinuria (+++), con proteinuria en orina de 24 horas de 72 mg/kg/24 h.

El frotis de sangre periférica mostraba anisocitosis y esferocitos, con investigación de esquistocitos negativa. Fue indicada transfusión de concentrado de hematíes, cuya prueba de antiglobulina directa (Coombs directo - TAD) pretransfusional fue positiva (reactivo poliespecífico) y la investigación de crioaglutininas positiva en baja titulación (1:1).

A despecho de la transfusión con prueba cruzada compatible, evolucionó con empeora de la anemia y de la hemoglobinuria, observándose disociación de la relación hemoglobina/hematócrito en nuevo hemograma y aglutinación de los hematíes en el análisis del frotis. También presentó empeora de la función renal, con necesidad de terapia de sustitución renal con hemodiálisis por cuatro días.

Un mielograma fue realizado para descartar posibles enfermedades oncohematológicas subyacentes, que reveló medula ósea normocelular, con hiperplasia eritroblástica y demás series sin anormalidades. Fue iniciado pulsoterapia con metilprednisolona y, después de tres días, sustituida por prednisolona (oral) y suspendidas las transfusiones. Después de tres días, presentó nueva crisis hemolítica (Hb 3,6 g/dL).

Recibió inmunoglobulina intravenosa (IVIG) y una transfusión alicuotada de concentrado de hematíes con prueba cruzada compatible, sin intercurrencias. Evolucionó con mejora progresiva de la anemia y plaquetopenia. La serología (ELISA) para *Mycoplasma pneumoniae* fue positiva para IgM. La biopsia renal reveló lesiones compatibles con Necrosis Tubular Aguda en evolución, sin depósito de inmunocomplejos a la inmunofluorescencia y glomérulos normales. El niño toleró destete de la corticoterapia y, seis meses después del alta, se encuentra clínicamente bien, con función renal normal y sin anemia.

DISCUSIÓN

Describimos un caso pediátrico de infección por *M. pneumoniae* presentándose como una anemia hemolítica autoinmune grave asociada a la lesión renal aguda. En ese caso, los síntomas respiratorios fueron restrictos a tos seca y coriza hialina autolimitados. A partir del TAD positivo, asociado a la presencia de crioaglutininas en el plasma y signos de hemaglutinación *in vitro*, se sospechó de infección por *M. pneumoniae* y el diagnóstico se confirmó subsiguientemente a través de la serología positiva para anticuerpos IgM (ELISA).

El diagnóstico de la anemia hemolítica autoinmune se realiza generalmente a partir de evidencias de hemólisis y presencia de TAD positivo por anticuerpos o complemento conectados a la superficie de las hemetíes[4,5]. Esferocitosis puede estar presente como resultado de la lesión celular[4].

Anticuerpos reactivos a frío ocurren en aproximadamente el 25% de las anemias hemolíticas autoinmunes que son subdivididas en Enfermedad de la crioaglutinina crónica primaria, Enfermedad de la crioaglutinina secundaria (a infecciones o enfermedades malignas) y Hemoglobinuria paroxística a frío. La Enfermedad de la crioaglutinina se caracteriza por autoanticuerpos IgM con capacidad de aglutinar eritrocitos en temperaturas inferiores a la corporal e inducir a la activación del complemento llevando a la hemólisis[6,7].

Anemia hemolítica secundaria a *M. pneumoniae* mediada por anticuerpos fríos es descrita en adultos con

asociación a los abordajes terapéuticos agresivos. Por otro lado, la anemia en la mayoría de los niños en estudios previos tiene carácter autolimitado[5,8,9]. Evidencias de anemia hemolítica subclínica están presentes en la mayoría de los pacientes con neumonía por mycoplasma, no obstante, hemólisis grave es extremamente rara y generalmente se asocia a comprometimiento pulmonar grave[4]. Sin embargo, nuestro paciente no presentó síntomas pulmonares graves, pero desarrolló un cuadro hemolítico grave inclusive necesitando soporte transfusional. Caso semejante se describió por Kurugol et al.[10].

La anemia puede ser más grave que la habitualmente relatada en los libros-texto y artículos de revisión. Swiecicki et al.[11] describen una incidencia del 50% de necesidad de soporte transfusional durante las evoluciones de los pacientes con enfermedad de la crioaglutinina en su servicio. Hemoglobinuria ha sido citada en al menos el 15% de los casos[11], y está asociada al mecanismo de hemólisis intravascular mediada por el complemento en asociación a las crioaglutininas.

En la Enfermedad de la crioaglutinina, complemento es la única proteína detectada conectada a los hematíes en la mayoría de los casos, ya que los anticuerpos IgM se disocian de los hematíes en temperaturas más elevadas. Así, es el componente anti-C3d de la antiglobulina poliespecífica (anti-C3d y anti-IgG) el responsable de la reactividad del TAD[12], como presentado en el caso.

Los autoanticuerpos son policlonales, generalmente contra el antígeno eritrocitario I. Surgen durante el curso de la infección y son responsables de la reacción de crioaglutininas[4]. Títulos de crioaglutininas están elevados a la mitad de los pacientes adultos con infección por el mycoplasma. En niños, la exactitud de la investigación es desconocida y la sensibilidad y especificidades son pequeñas[1,13]. En el paciente en cuestión, la titulación de las crioaglutininas fue pequeña (1:1), sin embargo la prueba de antiglobulina directa fuertemente positiva. Una plaquetopenia moderada y transitoria también fue observada.

Las manifestaciones renales asociadas a infección por el mycoplasma son raras, y algunos casos fueron descriptos en niños. Las presentaciones clínicas incluyen glomerulonefritis progresiva, síndrome nefrótico, proteinuria transitoria maciza, nefritis intersticial aguda, cistitis, uretritis, hematuria aislada, falencia renal crónica debido a crioaglutinina, lesión renal aguda debido a nefritis aguda, hemoglobinuria o síndrome hemolítico urémico, pudiendo estar relacionadas a la infección renal aguda o al propio proceso inmunológico[1,14].

La biopsia renal reveló lesiones compatibles con Necrosis Tubular Aguda en evolución, ausencia de depósitos de inmunocomplejos bajo la inmunofluorescencia y glomérulos normales bajo la microscopia de luz común. La lesión renal aguda es una complicación bien reconocida en otras enfermedades hemolíticas como la hemoglobinuria paroxística nocturna. En ese caso, el principal mecanismo de lesión involucrado es la hemoglobinuria maciza resultante de la hemólisis intravascular conllevando a necrosis tubular aguda[15,16].

Hemoglobinuria es uno de los principales signos de la hemólisis intravascular excesiva. Anemia y reticulocitosis son hallazgos asociados característicos y las alteraciones bioquímicas incluyen actividad aumentada de la deshidrogenasa láctica, aspartato aminotransferasa e hiperbilirrubinemia indirecta[17], además de la haptoglobina reducida. No obstante, fue demostrado en este caso que una hemólisis intravascular significativa puede ocurrir en pacientes con hallazgos de laboratorio aparentemente normales, con excepción de la anemia y deshidrogenasa láctica elevada. Los mismos hallazgos también se demostraron por Slack et al.[17] en un caso de Hemoglobinuria paroxística a frío y falencia renal aguda por necrosis tubular aguda.

No hay terapias basadas en evidencia para enfermedades de la crioaglutinina secundarias. Ensayos clínicos prospectivos no están disponibles y las recomendaciones actuales encontradas en la literatura se basan en relatos de caso, experiencia clínica y consideraciones teóricas[6].

La mayoría de los pacientes con enfermedad de la crioaglutinina asociada al mycoplasma se recupera con el tratamiento de soporte exclusivamente. La transfusión de concentrado de hematíes debe ser limitada, ya que la hemólisis seguirá a ocurrir[4,8]. El uso de IVIG tiene su beneficio comprobado en inhibir el proceso de hemólisis hasta que el *clearance* espontáneo de los anticuerpos ocurra[4,12].

Corticoides, agentes alquilantes, azatioprina, interferón y nucleósidos análogos de purina se utilizan ampliamente para tratamiento de la Enfermedad de la crioaglutinina primaria[5,18], mientras corticoides, plasmaferesis y drogas citotóxicas son de valor cuestionable en la enfermedad secundaria, pero se pueden probar en los casos refractarios[5].

Existen datos limitados que sugieren el beneficio del uso de antibióticos en la anemia hemolítica autoinmune asociada al mycoplasma. No se espera un gran resultado terapéutico ya que el proceso hemolítico está relacionado a mecanismo inmunomediado, no obstante el tratamiento de la infección ha sido asociado a una resolución más rápida del proceso hemolítico en algunos casos[4,11,18].

El paciente en cuestión no recibió terapia antimicrobiana durante la evolución, mismo después de la confirmación de la infección a través de la serología, ya que en este momento se encontraba asintomático. La IVIG permitió una última transfusión sin nueva hemólisis importante y el destete de la corticoterapia fue lento. Seis meses después del alta, el niño se encuentra clínicamente bien, con función renal normal y sin anemia.

Este caso apunta para la importancia de considerarse la posibilidad de manifestaciones extrapulmonares de la infección por el mycoplasma, mismo en la ausencia de síntomas pulmonares, en situaciones de anemias hemolíticas relacionadas a anticuerpos reactivos a frío.

REFERENCIAS

1. Kashyap S, Sarkar M. Mycoplasma pneumonia: Clinical features and management. Lung India. 2010;27(2):75-85. DOI: http://dx.doi.org/10.4103/0970-2113.63611

2. Waites KB, Talkington DF. Mycoplasma pneumoniae and its role as a human pathogen. Clin Microbiol Rev. 2004;17(4):697-728. DOI:http://dx.doi.org/10.1128/CMR.17.4.697-728.2004

3. Waites KB, Balish MF, Atkinson TP. New insights into the pathogenesis and detection of Mycoplasma pneumoniae infections. Future Microbiol. 2008;3(6):635-48. DOI: http://dx.doi.org/10.2217/17460913.3.6.635

4. Daxböck F, Zedtwitz-Liebenstein K, Burgmann H, Graninger W. Severe hemolytic anemia and excessive leukocytosis masking mycoplasma pneumonia. Ann Hematol. 2001;80(3):180-2. DOI: http://dx.doi.org/10.1007/s002770000250

5. Khan FY, A yassin M. Mycoplasma pneumoniae associated with severe autoimmune hemolytic anemia: case report and literature review. Braz J Infect Dis. 2009;13(1):77-9. DOI: http://dx.doi.org/10.1590/S1413-86702009000100018

6. Berentsen S, Tjønnfjord GE. Diagnosis and treatment of cold agglutinin mediated autoimmune hemolytic anemia. Blood Rev. 2012;26(3):107-15. DOI:http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2012.01.002

7. Berentsen S, Randen U, Tjønnfjord GE. Cold agglutinin-mediated autoimmune hemolytic anemia. Hematol Oncol Clin North Am. 2015;29(3):455-71. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.hoc.2015.01.002

8. Kottayam R, Rozenberg G, Cohn RJ. Unusual haematologic manifestations of Mycoplasma pneumoniae infection. J Paediatr Child Health. 2007;43(1-2):80-2. PMID: 17207061 DOI: http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1754.2007.01007.x

9. Unadkat R, Gurav M, Parikh R. Unusual manifestations of Mycoplasma pneumoniae infection in children. Pediatric Infect Dis. 2011;3(1):61-4.

10. Kurugol Z, Onen SS, Koturoglu G. Severe Hemolytic Anemia Associated with Mild Pneumonia Caused by Mycoplasma pneumonia. Case Rep Med. 2012;2012:649850. PMID: 23049568 DOI: http://dx.doi.org/10.1155/2012/649850

11. Swiecicki PL, Hegerova LT, Gertz MA. Cold agglutinin disease. Blood. 2013;122(7):1114-21. DOI: http://dx.doi.org/10.1182/blood-2013-02-474437

12. Shrestha C, Min L, Mo Z. Cold agglutinin disease associated with mycoplasma infection in an individual with type 2 diabetes: An atypical case. J Diabetes Mellitus. 2012;2(4):402-5. DOI: http://dx.doi.org/10.4236/jdm.2012.24062

13. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C, et al.; Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2011;53(7):e25-76. PMID: 21880587

14. Vervloet LA, Marguet C, Camargos PA. Infection by Mycoplasma pneumoniae and its importance as an etiological agent in childhood community-acquired pneumonias. Braz J Infect Dis. 2007;11(5):507-14. DOI: http://dx.doi.org/10.1590/S1413-86702007000500012

15. Wijewickrama ES, Gooneratne L, De Silva C, Lanarolle RL. Acute tubular necrosis in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2013;24(1):105-8. DOI: http://dx.doi.org/10.4103/1319-2442.106302

16. Chow KM, Lai FM, Wang AY, Chan YL, Tang NL, Li PK. Reversible renal failure in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Am J Kidney Dis. 2001;37(2):E17. PMID: 11157403 DOI: http://dx.doi.org/10.1053/ajkd.2001.21361

17. Slack SD, Laboi P, Howard MR, Waise AA. Delayed appearance of markers of intravascular haemolysis in a case of paroxysmal cold haemoglobinuria. Ann Clin Biochem. 2009;46(Pt 4):341-3. DOI: http://dx.doi.org/10.1258/acb.2009.008190

18. Gertz MA. Cold hemolytic syndrome. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2006:19-23. PMID: 17124034 DOI:http://dx.doi.org/10.1182/asheducation-2006.1.19