

ANEMIA HEMOLITICA INMUNOMEDIADA Y APLASIA PURA DE CÉLULAS ROJAS

M^a Luisa Palmero

Acreditada Medicina Felina AVEPA

Certificada Medicina Felina ESVPS

Especialista en Endoscopia y CMI (SpecEaMIS)

Hospital Gattos Centro Clinico Felino (www.gattos.net)

La anemia hemolítica Inmunomediada (AHIM) es un cuadro frecuente en medicina felina y asociado a una elevada mortalidad. Identificar que estamos ante una anemia hemolítica, y no debida a otras causas es por ello fundamental. Además, frecuentemente están originadas por otra patología, que identificada y tratada adecuadamente permite que el proceso de destrucción de glóbulos rojos cese. Otra forma de anemia inmunomediada, pero a nivel de la médula ósea, es la Aplasia Pura de Células Rojas (APCR). Cursa con anemia severa no regenerativa, debido a la acción inmunomediada sobre los precursores de glóbulos rojos.

Anemia Hemolítica Inmunomediada

La AHIM se debe a la acción de los anticuerpos sobre los glóbulos rojos, lo que ocasiona destrucción de los eritrocitos. Esta enfermedad se asocia a una respuesta regenerativa de la médula ósea muy potente por lo que son anemias regenerativas, siempre que no sean agudas, ya que la médula ósea tarda entre 3-5 días en responder.

1. AHIM Primaria:

Autoanticuerpos dirigidos contra las proteínas de membrana de los GR circulantes. En ocasiones se dirigen hacia los precursores en médula ósea.

2. AHIM Secundaria:

Los anticuerpos se dirigen a un antígeno extraño sobre el glóbulo rojo (virus, parásito), o a antígenos de membrana del GR similares a los antígenos que están originando la enfermedad, o bien a antígenos de membrana normalmente ocultos, pero que son expuestos durante el transcurso de una enfermedad o un tratamiento médico...

Durante el año **2019 el Colegio Americano de Medicina Interna Veterinaria (ACVIM)**, ha publicado un **Consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de la anemia hemolítica en perros y gatos**, y ha establecido que los agentes causales que deben ser investigados en gatos son los siguientes:

Agentes infecciosos

Cualquier infección puede provocar una alteración del sistema inmunitario, originar disminución de su tolerancia y por tanto el desarrollo de enfermedad inmunomediada en pacientes sensibles. Sin embargo, hay patógenos capaces de inducir siempre una alteración inmunomediada. En gatos son los siguientes.

- Babesia felis. Su tratamiento específico, resuelve la AHIM
- Mycoplasma hemotrópicos: dentro de ellos, *M. Haemofelis* es el que origina AHIM severas, mientras que *Mycoplasma haemominutum* origina procesos menos graves. No hay evidencias de que **M. turicensis** ocasione AHIM. Sin embargo, la coinfección de *M. turicensis* o *haemominutum*, puede provocar episodios más graves. Se deben realizar pruebas diagnósticas para los tres mycoplasmas hemotrópicos.
- Virus de la Leucemia felina (FeLV): Se considera reducida la evidencia de que el virus de FeLV origina AHIM pero no descartada.
- Otras enfermedades infecciosas como PIF o FIV tienen baja probabilidad de provocar AHIM.

Neoplasias

Si bien se consideraba factor predisponente a la formación de anemia hemolítica, actualmente no hay una evidencia fuerte sobre la relación de cáncer y AHIM en gatos. Sin embargo, varios estudios han encontrado ambas patologías de forma conjunta en gatos.

Enfermedades inflamatorias

- Pancreatitis: La relación entre pancreatitis y AHIM es reducida en gatos, pero no despreciable. Puede ser un agente causal en ciertos pacientes
- Otros procesos inflamatorios, como triaditis o sepsis, se han relacionado, igualmente de forma vaga, con el desarrollo de AHIM.

Vacunas

Pueden relacionarse con el desarrollo de AHIM en gatos, si bien hay pocos estudios en esta especie.

Otros agentes implicados, pero sin evidencia elevada:

- Toxinas o fármacos (Originan C. Heinz por lo que hay que hacer siempre tinción de reticulocitos para verlos y así diagnosticarla)
 - Metimazol,
 - Propyltiouracilo
 - Propofol
 - Exceso vitamina K

- Cebolla, Ajo, propilen glicol como aditivo
- Anemia microangiopática (daño físico al GR)
 - Neoplasia hemolinfáticas que originan anemia microangiopática: hemangiosarcoma, leucemia, linfoma, linfosarcoma, mieloma múltiple
 - Vasculitis
- Enfermedades que originan C. Heinz secundarios a daños oxidativos, por lo que hay que hacer siempre tinción de con nuevo azul de metileno para valorarlos.
 - Nefritis intersticial severa
 - Pancreatitis
 - Cetoacidosis diabética
 - Tumores
- Enfermedad inmunomediada:
 - Lupus eritematoso sistémico,
 - Isoeritrolisis neonatal,
 - Reacción por transfusión.
- Metabólico:
 - Hipofosfatemia severa (Origina falta de energía directamente al glóbulo rojo al faltarle la adenosina trifosfato-ATP: Se produce en cetoacidosis diabética, lipidosis hepática, síndrome de realimentación y administración oral de quelantes del fósforo.
- Defectos de los GR hereditarios:
 - Deficiencia en piruvato kinasa.
 - Aumento de la fragilidad osmótica (Abisinios y Somalís)

Aplasia Pura de células rojas.

La AHIM se debe a la acción de los anticuerpos sobre los glóbulos rojos, lo que ocasiona destrucción de los eritrocitos. Esta enfermedad se asocia a una respuesta regenerativa de la médula ósea muy potente. Sin embargo, un elevado porcentaje de gatos con anemia hemolítica no tienen reticulocitos elevados en el momento del diagnóstico. Una razón puede ser que tenga una AHIM aguda, y que por tanto haya que esperar entre 3-4 días para observar una respuesta de la médula ósea. Cuando este tiempo ha transcurrido, y persiste la anemia, la causa se atribuye a la acción inmunomediada sobre los precursores.

Estos procesos se caracterizan por ausencia, o bien marcada disminución, de los precursores maduros (maturation arrest), junto con abundantes precursores inmaduros. Esto se produce debido a que los anticuerpos se dirigen sobre las fases más tardías de desarrollo de los glóbulos rojos a nivel medular y no sólo sobre los glóbulos

rojos circulantes. A esto se le denomina Aplasia pura de células rojas y ocasiona anemias crónica no regenerativas severas.

Protocolo diagnóstico AHIM y APCR

No existe una prueba Gold standard para el diagnóstico de AHIM. La falta de una prueba definitiva, obliga a la realización de varias pruebas y a interpretarlas junto a la respuesta a inmunosupresores.

1. **Hemograma.** El valor del **hematocrito** junto con los signos clínicos, nos ayudará a valorar si estamos ante una anemia aguda o crónica. Las anemias crónicas permiten hematocritos muy bajos, alrededor de 6%, sin apenas sintomatología en el gato. Sin embargo, si hay aglutinación, el hematocrito puede ser imposible de determinar.

Indices (VCM, CHM, CHCM). Generalmente válidos en caso de anemias muy regenerativas pero son índices poco sensibles para valorar regeneración. En los casos donde el VCM esté elevado, se debe considerar aglutinación, ya que los contadores automáticos cuentan los eritrocitos aglutinados como uno sólo, dando VCM elevado y valores de GR muy bajos. En este caso para calcular el valor de hematocrito real se debería usar un microhematocrito.

2. **Reticulocitos:** Son los precursores de glóbulos rojos.
 - Aumentados. Indican anemia regenerativa, o sea, una adecuada respuesta de la médula ósea ante una anemia. La regeneración ocurre en anemias hemolíticas o en sangrados, por lo que se debe descartar que estemos ante un sangrado cuanto tengamos un conteo de reticulocitos elevado. En gatos, un valor superior a 50.000 reticulocitos agregados, indica regeneración.
 - Normales: la falta de regeneración no descarta la presencia de AHIM.
 - i. Preregenerativa: puede ser que sea muy reciente la hemólisis (require hasta 7 días)
 - ii. Ataque inmunomediado a precursores (APCR)
3. **Cuerpos de Heinz:** Son normales en gatos siempre que haya pocos. Si hay muchos son signo de AHIM secundaria a daño oxidativo.

Método: tinción con nuevo azul de metileno (tinción ara reticulocitos)

Signos de destrucción inmunomediada:

1. **Esferocitos:** Se emplean sólo en perros, debido a que los glóbulos rojos de gatos no tienen palidez central.
2. **Test de aglutinación:** La presencia de aglutinación en un frotis no es adecuada para el diagnóstico de aglutinación. Se debe utilizar un test de aglutinación. Método: **una gota de sangre y 4 de suero fisiológico.**
Para disminuir la posibilidad de falsos positivos, se debe confirmar lavando los eritrocitos 3 veces en una proporción de 1:4 con suero fisiológico y volver a mirar.

Interpretación:

- Positivo: AHIM
- Negativo: no se descarta AHIM. Es lo más frecuente en gatos y se debería al proceso warm antibody, incomplete antibody, donde los anticuerpos no se unen a varios globulos rojos y por tanto no se unen entre ellos.

3. **Test de Coombs directo o DAT** (Direct antiglobulin test): Detecta Ac o complemento unido a glóbulos rojos mediante la adición de anticuerpos (antisuero) que se unen a ellos.
Su sensibilidad en gatos alcanza el 82% y una especificidad del 95-100% (Tasker S 2010).
Se debe realizar antes de iniciar tratamientos inmunosupresores y con muestras previas a la realización de una transfusión, ya que transfusiones previas, puede influir en los resultados, dando falsos positivos y negativos.

Intepretación:

- Negativo: no excluye AHIM ya que puede deberse a causas no inmunológicas
- Positivo: apoya AHIM

Debido a que se producen numerosos falsos positivos y negativos, no se debe esperar al resultado de la prueba de Coombs sino que se debe juzgar en función de signos clínicos y otras pruebas diagnósticas. Sin embargo, se recomienda realizarlo en todos los pacientes donde haya aglutinación, ya que un resultado positivo apoya el diagnóstico.

Evidencias de hemólisis.

Bilirrubinemia: La presencia de hiperbilirrubinemia en ausencia de sepsis, daño hepático severo o coléctasis obstructiva, es indicativa de hemólisis. Sucede durante hemólisis intravascular severa (al no ser capaz el hígado de metabolizar toda la bilirrubina) y es muy poco frecuente en el gato.

La presencia de bilirrubinuria en gatos es igualmente diagnóstica, al ser muy sensible.

Punción de Médula Osea

Debe realizarse en todos los gatos que tengan anemia no regenerativa severa. Los gatos con APCR suelen tener test de aglutinación o coombs positivo, pero no producen suficientes reticulocitos.

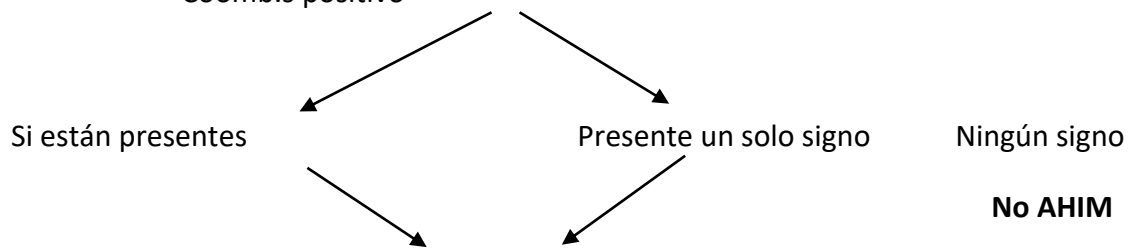
PROTOCOLO DIAGNÓSTICO para encontrar causas de AHIM secundaria

- Analítica sanguínea y frotis sanguíneo
- Bioquímica
- Urianálisis
- Test FeLV y FIV
- Diagnóstico por imagen para descartar neoplasias torácicas y abdominales
- fPLI y ecografía para valorar pancreatitis de grado severo
- PCR para Babesia felis en zonas endémicas
- PCR para los tres Mycoplasmas hemotrópicos. Es una prueba con sensibilidad del 100% para la detección de mycoplasmas. Debe realizarse antes de administrar ningún tratamiento, particularmente antibióticos (tetraciclinas o fluoroquinolonas). La citología tiene una sensibilidad muy baja (11%).

PROTOCOLO CONFIRMACIÓN ANEMIA HEMOLITICA
(ATAQUE INMUNOMEDIADO FRENTE A ERITROCITOS CIRCULANTES)

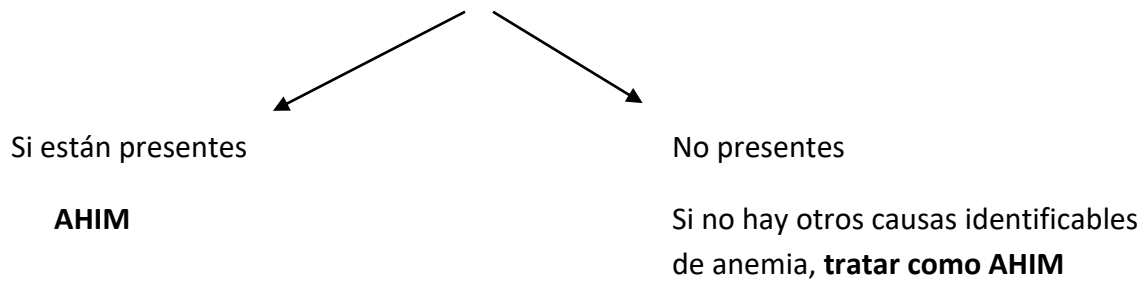
Presencia de dos signos de destrucción inmunomediada

- Signos de aglutinación con salino + (sin lavado de eritrocitos)
- Coomb.s positivo



Al menos un signo de Hemólisis

- Hiperbilirrubinemia sin fallo hepático o colestasis
- Hemoglobinemia
- Hemoglobinuria
- globulos rojos fantasma



TRATAMIENTO AHIM

El tratamiento requiere frecuentemente de la realización de una transfusión, unido a la utilización de inmunosupresores. Se debe informar de que la mortalidad es elevada, con tasas de supervivencia al año de tan solo el 50%, bien por pobre acceso a transfusiones, por complicaciones como tromboembolismo y coagulación intravascular diseminada, o a un protocolo de reducción de dosis de fármacos, que provocan recaídas graves.

Factores de riesgo asociados a AHIM

1. Leucocitosis: ya que se asocia a tromboembolismo e hipoxia con daño tisular y respuesta inflamatoria sistémica. Pronóstico reservado.
2. Trombocitopenia (Síndrome de Evans). Pronóstico reservado al tener CID, coágulos...
3. Hipoalbuminemias: indican síndrome inflamatorio sistémico y trasvasación de albúminas en la vasculitis generalizada.
4. Elevación de FA o ALT se deben a trombos en hígado e hipoxia.

Protocolo de Tratamiento AHIM y APCR

1. Transfusión

La administración de inmunosupresores es eficaz en la mayoría de gatos con anemias no muy severas, sin embargo, puede tardar hasta una semana en observarse respuesta en los gatos con pobre respuesta de la médula ósea, lo que sucede en las anemia hemolíticas agudas severas y en los que sufren un ataque inmunomediado a la médula ósea (gatos con APCR o Aplasia medular).

Por lo tanto, se debe considerar realizar una transfusión si se observan signos de hipoxia en hematocritos por debajo del 10-15% tales como taquicardia, aumento frecuencia respiratoria, debilidad o signos de hipoxia orgánica como aumento de FA, ALT. La administración de **oxigenoterapia ante estos signos no es eficaz**, ya que la saturación de oxígeno de la hemoglobina es generalmente óptima, y por tanto la suplementación con oxígeno no aporta apenas beneficio.

Generalmente por debajo de 10% se recomienda transfundir, pero nos debemos guiar por la presencia de signos clínicos ya que en anemias crónicas secundarias pueden no estar presentes.

Riesgos durante la transfusión

- En gatos con AHIM la vida media de los GR transfundidos, debido a la acción de anticuerpos circulantes, puede ser de tan solo días o incluso horas por lo que pueden necesitar varias transfusiones.
- El riesgo de trombosis durante una AHIM es muy alto y cuanto más eritrocitos circulantes tengo, más probable es que se formen trombos.
- Al ser los gatos con AHIM o gatos con APCR, gatos normovolémicos, el riesgo de sobrecarga de fluidos es elevado.

Por ello, se debe evitar transfusión en gatos sin signos clínicos, independientemente de su hematocrito.

Otras consideraciones de la transfusión:

Hematocrito deseado tras transfusión: Alcanzar un 20% es adecuado, ya que si aumentas más, el riesgo de trombosis aumenta.

Velocidad de transfusión: 5-10 ml/kg hora.

Número de transfusiones: es frecuente que necesite más de una transfusión debido a la corta vida de los GR transfundidos en gatos con AHIM.

Tipo de sangre: se prefiere concentrado de glóbulos rojos.

2. Tratamiento Inmunosupresor

Se debe emplear siempre y en dosis elevadas. En los gatos, la prednisolona es el fármaco de elección de inicio. La vía de administración es oral, no aportando la vía iv. ninguna ventaja sobre la oral. Es muy frecuente en gato,s que necesiten combinación de varios fármacos para controlar la anemia.

Prednisolona:

Fármaco de elección. La dosis de inicio debe ser inmunosupresora y para eso se elige la dosis máxima del intervalo de referencia. Esta dosis se debe mantener hasta que haya resolución de la anemia durante 2-4 semanas. A partir de este momento se puede reuducir la dosis en un 25% durante un mes.

Si al mes se mantiene en remisión, se reducirá en otro 25% y así sucesivamente hasta encontrar la mínima dosis que mantiene en remisión la AHIM, idealmente dosis de 0.5-1 mg/kg en días alternos. Muchos pacientes pueden requerir dosis crónicas para mantenerse.

Protocolo:

Dosis de inicio: 4 mg/kg/día (2 mg/kg/12 horas) + Omeprazol 1mg/kg/12 horas, para evitar sangrado digestivo por dosis elevada de glucocorticoides.

Consideraciones dosificación:

- a. Ver respuesta en 3-7 días. Si el Ht aumenta, mantener hasta normalización del hematocrito.
- b. Tras remisión disminuir 25% de la dosis inicial cada 4 semanas.
- c. Si en una de las revisiones el hematocrito se reduce, se debe volver a la dosis previa.
- d. Dosis de mantenimiento: mantén mínima dosis cada 48 horas durante al menos 6 meses. Generalmente entre 0.5-1 mg/kg días alternos. Transcurrido este tiempo, comprobar si se puede retirar.
- e. Ante recaídas tras retirada de fármacos: vuelve a dosis inmunosupresora de inicio y repetir el protocolo hasta encontrar la dosis que le deja estable. Esta dosis no se retirará ya que suelen deberse a AHIM crónicas que requieren tratamiento continuamente.

Dexametasona:

Se utiliza si no pueden dar la prednisolona o no responde a ésta. También de primera elección en pacientes cardiopatas al tener menor efecto mineralocorticoide y retener menos sodio.

Dosis: La dosis de prednisolona dividido por 7.5, al ser 7.5 veces más potente que la prednisolona: **Pero no se debe superar los 0.4 mg/kg/iv/día.**

Protocolo de reducción: igual al de la prednisolona

Otros inmunosupresores: Se consideran cuando no hay respuesta a prednisolona o si es necesario altas dosis para mantener sin recaídas, o si hay efectos secundarios graves como diabetes. **Se añaden a la prednisolona** y si hay respuesta se comienza a reducir la dosis de prednisolona hasta retirarla, dejando sólo el inmunosupresor elegido.

Suele ser frecuente que sea necesario una dosis de mantenimiento continua de estos inmunosupresores al ser frecuentes en gatos las AH crónicas.

Ciclosporina

Dosis: 5 mg/kg/12 horas

Es el tratamiento de elección junto a prednisolona en el tratamiento de APCR.

Cuando se normalice el hematocrito, se debe comenzar a retirar progresivamente la prednisolona, y se mantendrá la ciclosporina al menos 6 meses. Tras ello se debe encontrar la mínima dosis que le mantiene ya que la

recaída es frecuente si se intenta la retira de los fármacos. Es frecuente que el mantenimiento requiera de la unión de prednisolona y ciclosporina.

Clorambucilo: quimioterapico no específico. Se utiliza en gatos con anemia y trombocitopenia. Efecto máximo a las 2 semanas.

Dosis: 2 mg/gato/48-72 horas durante 7-14 días y valorar dosis.

Efectos secundarios: mielotoxicidad a los 7-10 días, pero es moderada.

Micofenolato mofetil: inhibe síntesis de purina. Efectos secundarios neutropenia y gastrointestinales. Se ha utilizado con éxito en gatos.

Dosis: 10-20 mg/kg cada 12 horas oral. Se ha utilizado en anemias severas como fármaco de primera línea.

3. Otros fármacos en el tratamiento:

Evitar trombosis:

Es una de las complicaciones más frecuentes y la que se relaciona con elevada mortalidad. Los pacientes con AHIM tienen un elevado riesgo de tromboembolismo pulmonar y a el desarrollo de coagulación intravascular diseminada, sobre todo aquellos con anemia severa y una aglutinación positiva y aquellos que requieren transfusión.

- Factores riesgo formación trombos: éstasis venosos (inmovilidad en jaula), daño endotelio (catéteres intravenosos por lo que debe evitarse su utilización prolongada), hipoalbuminemia y trombocitopenia severa.
- Lugares tromboembolismo. Pulmón (disnea aguda, por lo que si vienen por lo que se debe realizar ecografía pulmonar y radiografía) y cerebro (signos neurológicos agudos) los más frecuentes.

Tratamiento: Clopidogrel (Plavix): ¼ de comprimido por vía oral al día, hasta control del cuadro de AHIM

Evitar Sepsis: Dar doxiciclina o enrofloxacin, sobre todo en inmunosupresión severa y si has transfundido (por si tenían hemoplasmas)

Evitar daño digestivo por efecto de dosis elevadas de prednisolona: 1 mg/kg/12 horas de omeprazol

Bibliografia

ACVIM consensus statement on the diagnosis of immunemediated hemolytic anemia in dogs and cat

Andrew Mackin Immune-Mediated Blood Disorders: Emergency Management Atlantic Coast Veterinary Conference 2015

Tasker S, Murray JK, Knowles TG, Day MJ. Coombs', haemoplasma and retrovirus testing in feline anaemia. J Small Anim Pract. 2010;51:192-199.

D. J. Weiss Bone Marrow Pathology in Dogs and Cats with Non-Regenerative Immune-Mediated Haemolytic Anaemia and Pure Red Cell Aplasia. Comp. Path. 2008, Vol. J138, 46^53

Andrew Mackin. Immune-Mediated hemoluytic anemia: pathophysiology and Diagnosis Pacific Veterinary Conference 2016