

## Enfermedad por crioglobulinas secundaria a infección por Epstein-Barr: una complicación infrecuente de una enfermedad frecuente



### Cold agglutinin disease secondary to Epstein-Barr virus infection: A rare complication of a common disease

Mujer de 16 años de edad, sin antecedentes de interés, que acude a la consulta de atención primaria por fiebre de 48 h de evolución, afectación del estado general, artromialgias, cefalea, odinofagia intensa, adenopatías cervicales, molestias abdominales difusas, más intensas a nivel de hipocostrio derecho y epigastrio, y coluria. En la exploración física se encontraba febril (38,8 °C), taquicárdica (104 síntoles por minuto) y normotensa, presentaba adenopatías submandibulares prominentes y dolorosas, palidez cutáneo-mucosa intensa, ictericia de piel y conjuntivas, amigdalitis pultácea y hepatomegalia de 3 cm discretamente dolorosa, sin ascitis. Con los hallazgos de la exploración física fue remitida al servicio de urgencias para completar estudio. La analítica mostraba anemia (Hb: 6,1 g/dl) con índices eritrocitarios discretamente elevados (VCM: 98 fL, HCM 31 pg), reticulocitos 138,4 × 10<sup>9</sup>/l (5,2%), leucocitosis con linfomonocitosis (leucocitos: 11,2 × 10<sup>9</sup>/l, linfocitos: 6,2 × 10<sup>9</sup>/l, monocitos: 1,1 × 10<sup>9</sup>/l), bilirrubina total 20,2 mg/dl (a expensas de bilirrubina indirecta, 12,1 mg/dl), LDH 924 U/l, AST 263 U/l, ALT 304 U/l, haptoglobina 12,3 mg/dl, proteína C reactiva 19,2 mg/l. La ferritina, índice de saturación de la transferrina, vitamina B12, ácido fólico y el estudio de coagulación fueron normales. La prueba de aglutinación directa (PAD) fue positiva para la fracción C3d del complemento (especificidad anti-i) y se detectó una crioaglutinina IgM a 4 °C a un título superior a 1/512. En el frotis de sangre periférica se evidenció anisocromia con doble población, ausencia de esquistocitos y linfocitos maduros de aspecto estimulado en más del 5%. El hemocultivo y el cultivo de exudado faríngeo fueron negativos, y la serología frente al virus Epstein-Barr (VEB) fue positiva (IgM positiva, IgG negativa), siendo el resto de la serología (*Mycoplasma pneumoniae*, hepatitis B y C, parvovirus B19, VIH y citomegalovirus) negativa. La ecografía abdominal mostraba hígado aumentado de tamaño a expensas de lóbulo izquierdo, de contornos, morfología y ecogenicidad conservadas y esplenomegalia de 14 cm. Se inició sueroterapia para hidratación, ácido fólico por vía oral, y se administraron antipiréticos y 3 pulsos de 125 mg de 6-metilprednisolona por vía intravenosa para continuar posteriormente con prednisona oral (0,2 mg/kg/día) en pauta descendente. A las 72 h presentó mejoría del estado general, quedó apirética y desapareció la coluria e ictericia. Desde el punto de vista analítico, a los 15 días había recuperado las cifras de hemoglobina, normalizado la bioquímica hepática y negativizado el test de Coombs, permaneciendo clínicamente asintomática en la revisión al mes.

Las anemias hemolíticas adquiridas se producen por la destrucción prematura de hematíes circulantes, con una respuesta medular compensatoria insuficiente. A consecuencia de lo anterior, se produce reticulocitosis con aumento de

LDH y bilirrubina indirecta, y consumo de haptoglobina. Las anemias hemolíticas adquiridas más frecuentes son las inmunes (mediadas por anticuerpos), dentro de las cuales se distinguen las autoinmunes (AHAI), que pueden estar mediadas por anticuerpos calientes y fríos<sup>1</sup>.

La AHAI por anticuerpos fríos es una entidad poco frecuente (20% de las AHAI), con claro predominio en los pacientes de edad avanzada<sup>1,2</sup>. Pueden ser primarias (30% de casos, forma idiopática crónica, típica de ancianos) o secundaria a infecciones (habitualmente de curso agudo) o procesos linfoproliferativos o, más raramente, carcinomas (suelen tener curso crónico)<sup>3,4</sup>.

Las infecciones habitualmente relacionadas con esta forma de hemólisis son debidas a *Mycoplasma pneumoniae* y al VEB, aunque se ha descrito asociada a otras infecciones víricas (adenovirus, rubéola, varicela zoster, citomegalovirus, influenza, parvovirus B19 y VIH)<sup>2</sup>. Excepcionalmente se ha asociado a infecciones bacterianas, como *Legionella pneumophila*, *Escherichia coli*, *Leptospira*, *Listeria monocitogenes* y *Streptococcus pneumoniae* (varios casos reportados con relación a este microorganismo en los últimos años)<sup>3</sup>.

En cualquier caso, la hemólisis se debe a la activación del complemento por inmunoglobulinas IgM (crioglobulinas) dirigidas contra los antígenos polisacáridos de la membrana del hematíe (I, i, Pr) a temperaturas inferiores a 37 °C, alcanzando la máxima actividad a 4 °C. Solo cuando el rango térmico del anticuerpo es amplio (puede llegar hasta 37 °C) se traduce en hemólisis clínica evidente<sup>2,3</sup>. La crioglobulinas, inactivas a temperatura visceral, reaccionan en la circulación periférica (manos y pies principalmente). Se trata de una hemólisis extravascular mediada por fagocitosis (macrófagos del sistema mononuclear fagocítico hepático).

La clínica es muy variable, probablemente por el amplio rango de temperatura del anticuerpo<sup>5</sup>. La clínica puede ser insidiosa y manifestarse al cabo de años en las formas idiopáticas o asociadas a síndromes linfoproliferativos, o aguda y llamativa cuando la temperatura de activación se aproxima a 37 °C (los vasos cutáneos pueden alcanzar los 30 °C)<sup>5,6</sup>. Así, un rango de activación cercano a la temperatura visceral es más importante que un título alto de crioglobulinas. La forma aguda, más frecuente en niños y adultos jóvenes en relación con infecciones, suele cursar con una hemólisis aguda autolimitada que se resuelve espontáneamente, siendo en algunos casos grave. La forma crónica, típica de ancianos, cursa con un síndrome anémico estable con reagudizaciones ante exposición al frío<sup>6</sup>. Algunos de los síntomas y signos típicos de este tipo de AHAI se relacionan tanto con la anemia como con la aglutinación de hematíes a baja temperatura: disnea, palidez e ictericia, hepatoesplenomegalia y acrocianosis con la exposición al frío<sup>2</sup>.

El diagnóstico se basa en la evidencia de hemólisis (aumento de reticulocitos, bilirrubina indirecta, y LDH y descenso de haptoglobina) y se confirma con la evidencia serológica de crioaglutininas, basada en la PAD o test de Coombs directo, que determina la presencia de inmunoglobulinas en la superficie del hematíe (positiva para la fracción C3d del complemento y no para la IgG)<sup>2,3</sup>.

El tratamiento se basa en medidas de soporte (evitar la exposición al frío, hidratación y tratar la enfermedad de base, si existe —p. ej., una infección bacteriana—). Solo en caso de anemia grave o con repercusión hemodinámica

estaría indicada la transfusión de hemoderivados. Los corticoides podrían ser útiles en casos de crioaglutininas con amplio rango térmico y anemia grave<sup>7</sup>. Dado que esta entidad evoluciona de forma favorable espontáneamente en la mayoría de casos, es más oportuno la vigilancia estrecha expectante antes que el inicio de tratamiento<sup>2,8</sup>.

La mayoría de infecciones agudas por VEB en niños son asintomáticas. Sin embargo, adolescentes y adultos jóvenes desarrollan síntomas con mayor frecuencia, en torno al 50-70%, y la infección puede ser más grave en estos grupos. La presencia de crioglobulinas con especificidad anti-i se ha evidenciado en el 31,8% de casos de infección por VEB, pero solo el 2% desarrolla anemia severa, que requiere transfusión e ictericia<sup>9</sup>.

En conclusión, la enfermedad por crioaglutininas es una entidad rara, siendo la infección por VEB una de las causas más frecuentes, seguido de *Mycoplasma pneumoniae*. Es probable que se produzcan más casos de los reportados hasta la fecha que cursen de forma paucisintomática, por lo que es fundamental tenerla presente en niños, adolescentes y adultos jóvenes que presentan un cuadro clínico compatible con mononucleosis infecciosa (faringoamigdalitis, adenopatías y fiebre) y en la analítica muestren datos de hemólisis, tras excluir otras causas. El diagnóstico se establece mediante PAD y, dado el buen pronóstico, no suele requerir tratamiento. El interés del caso presentado radica, además de lo inusual de la entidad, en la buena respuesta a corticosteroides, sin que fuera necesaria la transfusión de sangre, con normalización de la hematimetría y negativización de la PAD a los 15 días.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este trabajo.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Montes Gaisán C, González Mesones B, Batlle A, Insunza A. Anemias hemolíticas adquiridas. *Medicine*. 2012;11:1212-9.
2. Gehrs BC, Friedberg RC. Autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol*. 2002;69:258-71.
3. Petz LD. Cold antibody autoimmune hemolytic anemias. *Blood Rev*. 2008;22:1-15.
4. Packman CH. Hemolytic anemia due to warm autoantibodies. *Blood Rev*. 2008;22:17-23.
5. King JW, May JS. Cold agglutinin disease in a patient with Legionnaires disease. *Arch Intern Med*. 1980;140:1537-9.
6. Vives Corrons JL. Anemias hemolíticas adquiridas. En: Sans-Sabrafén J, Besses Raebel C, Vives Corrons JL, editores. *Hematología clínica*. 5.ª ed. Madrid: Elsevier España; 2006. p. 273-98.
7. Gertz MA. Management of cold haemolytic syndrome. *Br J Haematol*. 2007;138:422-9.
8. Berentsen S. How I manage cold agglutinin disease. *Br J Haematol*. 2011;153:309-17.
9. Whitelaw F, Brook MG, Kennedy N. Haemolytic anaemia complicating Epstein-Barr virus infection. *Br J Clin Pract*. 1995;49:212-3.

J. Gómez-Rubio<sup>a,\*</sup>, A.B. Bárcena-Atalaya<sup>b</sup>  
y L. Domínguez-Hidalgo<sup>a</sup>

<sup>a</sup> *Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla, España*

<sup>b</sup> *Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias, Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla, España*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jogoru1@hotmail.com](mailto:jogoru1@hotmail.com)  
(J. Gómez-Rubio).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.semerng.2015.06.017>