



Anemia hemolítica autoinmune por hemolisina bifásica de Donath-Landsteiner: un desafío diagnóstico

Laura Castro¹ , Carolina Davenport² 

RESUMEN

La anemia hemolítica autoinmune por hemolisina bifásica de Donath-Landsteiner representa un verdadero desafío diagnóstico debido a su baja frecuencia y a la compleja metodología que conlleva la prueba utilizada para su confirmación.

Se presenta habitualmente en niños previamente sanos de manera abrupta, generalmente secundaria a una virosis. Los síntomas derivados de la intensa hemólisis intravascular suelen confundirse con cuadros de sepsis y, si bien su evolución es autolimitada y de buen pronóstico, suelen producir internaciones prolongadas que conllevan una potencial morbilidad debido a la realización de exámenes complementarios y tratamientos innecesarios.

Se presenta el caso de un niño con diagnóstico de anemia hemolítica autoinmune secundaria a hemolisina bifásica con el objetivo de destacar la importancia del diagnóstico oportuno para realizar un tratamiento adecuado.

Palabras clave: anemia hemolítica autoinmune; hemoglobinuria paroxística a frigore; proteínas hemolisinas; anticuerpo de Donath-Landsteiner.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10575>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10575.eng>

Cómo citar: Castro L, Davenport C. Anemia hemolítica autoinmune por hemolisina bifásica de Donath-Landsteiner: un desafío diagnóstico. Arch Argent Pediatr. 2025;123(5):e202410575.

¹ Departamento de Diagnóstico y Tratamiento; ² Departamento de Medicina; Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Laura Castro: lauracastro.arg@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 25-10-2024

Aceptado: 25-3-2025



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

La anemia hemolítica autoinmune (AHAI) es un trastorno poco frecuente con una incidencia estimada de 1 a 3 casos por 100 000 habitantes al año.¹⁻³ En la infancia, la AHAI por hemolisina bifásica de Donath-Landsteiner (DL), conocida también como hemoglobinuria paroxística a *frigore* (HPF), representa un tercio de todas las AHAI.^{2,4} Suele presentarse en niños menores de 5 años, de manera abrupta, secundaria a una virosis, con una evolución autolimitada y buen pronóstico, generalmente sin recidivas. Sin embargo, la intensa anemia de instalación aguda producto de la hemólisis intravascular puede poner en riesgo la vida del paciente y requerir transfusiones de glóbulos rojos desplasmatisados (GRD) como tratamiento de sostén de urgencia.⁴⁻⁶

Se presenta el caso de un niño de 2 años con características clínicas y exámenes de laboratorio compatibles con AHAI secundaria a hemolisina bifásica, con el objetivo de promover la sospecha diagnóstica temprana y la realización de pruebas de laboratorio específicas para su confirmación, lo que permite un correcto abordaje terapéutico.

CASO CLÍNICO

Paciente de 2 años de sexo masculino, sin antecedentes relevantes, que concurrió a la guardia externa del hospital por presentar fiebre de 5 días de evolución sumándose palidez, decaimiento y vómitos en las últimas 24 horas.

Al examen físico se encontraba en regular estado general, febril (38 °C), taquicárdico (185 latidos por minuto), taquipneico (40 respiraciones por minuto), normotenso (90/60 mmHg), con palidez de piel y mucosas.

Ante la sospecha clínica de sepsis, recibió aporte de oxígeno, expansión con solución fisiológica, se tomaron muestras para cultivos y se indicó antibioticoterapia parenteral. El laboratorio inicial informó: hematocrito 12 %, hemoglobina 4,6 g/dl, volumen corpuscular medio (VCM) 77 fl, glóbulos blancos 32 500/mm³ con predominio neutrofílico, plaquetas 429 000/mm³, reticulocitos 2,6 %. Se descartó, por antecedentes y examen clínico, anemia secundaria a hemorragias. Se realizó transfusión de GRD con buena tolerancia; el estudio inmunohematológico pretransfusional informó prueba de Coombs directa (PCD) positiva y prueba de Coombs indirecta (PCI) negativa, por lo que se decidió iniciar tratamiento con gammaglobulina intravenosa y, luego de obtener un resultado normal en la punción de médula ósea, se indicaron corticoides.

Teniendo en cuenta la anemia grave, el aumento de lactato-deshidrogenasa y de bilirrubina total a predominio indirecto con hemoglobinuria positiva sugestivas de hemólisis intravascular activa, junto al perfil inmunohematológico con PCD positiva por complemento (C3d) y PCI negativa, se planteó la posibilidad de estar frente a un cuadro de AHAI por hemolisina bifásica, que se confirmó con la prueba de Donath Landsteiner que resultó positiva (*Figura 1*). Ante este diagnóstico, se suspendió el tratamiento instaurado inicialmente (gammaglobulina y corticoides), se continuó con transfusiones de GRD como tratamiento de sostén y se procuró que el paciente permaneciera en un ambiente cálido, minimizando la exposición al frío.

En búsqueda de probables agentes infecciosos asociados al cuadro, se solicitaron serologías y se obtuvo IgM positiva e IgG negativa para parvovirus B19, IgM positiva e IgG negativa para *Mycoplasma*, e IgM e IgG positivas para SARS-CoV-2. Los resultados del colagenograma fueron normales; los cultivos fueron negativos y la ecografía abdominal presentó solo hepatomegalia homogénea leve.

El paciente evolucionó favorablemente y egresó al décimo día con hemoglobina en ascenso. En la *Tabla 1* se presenta la evolución y cronología de los valores de laboratorio del paciente, y el tratamiento recibido.

De manera ambulatoria, se monitoreó su recuperación hasta la resolución de la anemia, sin nueva evidencia de hemólisis en el año posterior al alta.

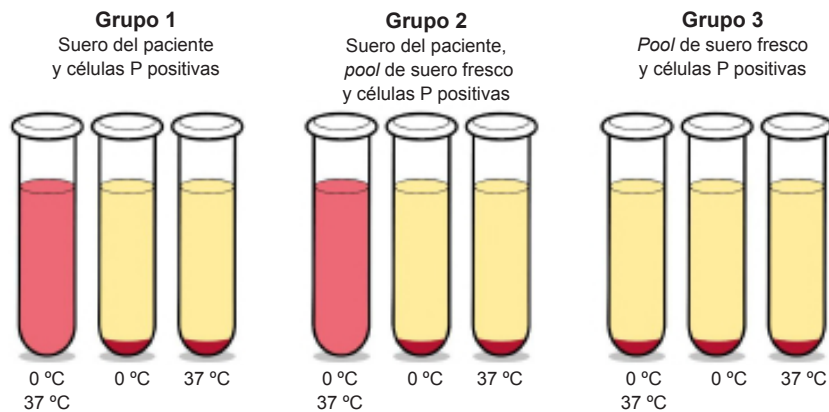
DISCUSIÓN

La HPF fue descrita inicialmente en el siglo XIX, en pacientes con sífilis congénita y terciaria que presentaban paroxismos de hemoglobinuria luego de la exposición a bajas temperaturas.⁴⁻⁶ En la actualidad, prevalece en menores de 5 años, con predominio en el sexo masculino, generalmente precedida dos a tres semanas por un cuadro de infección de vía aérea superior o gastroenteritis.

La principal teoría acerca del origen del anticuerpo presente en la HPF plantea la producción de anticuerpos con reactividad cruzada, en respuesta a un proceso infeccioso, dirigidos contra un antígeno del sistema del grupo sanguíneo P (anti-P).

Se han descrito casos asociados a infecciones por virus Epstein-Barr, varicela-

FIGURA 1. Prueba de Donath Landsteiner

**Prueba de Donath Landsteiner**

Se preparan tres grupos de 3 tubos de la siguiente manera: (1) suero del paciente, (2) suero del paciente y suero fresco normal, y (3) suero fresco normal únicamente. En el grupo 2 se añade suero fresco normal al suero del paciente como fuente de complemento. El grupo 3 con el suero normal solo, debe actuar como control negativo. Se añaden eritrocitos positivos para el antígeno P a cada tubo. El primer tubo de cada conjunto se incuba en hielo a 0 °C y luego se lleva a 37 °C; el segundo tubo de cada conjunto se incuba solo en hielo y el tercer tubo se incuba solo a 37 °C. La hemólisis en el primer tubo de los conjuntos 1 y 2 es una prueba positiva. (Figura de elaboración propia).

zóster, citomegalovirus, parvovirus, virus de la parotiditis, influenza, sarampión y también a infecciones bacterianas del tracto respiratorio por *Mycoplasma pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*.⁴⁻⁷

En nuestro paciente, se obtuvo IgM positivas e IgG negativas tanto para *Mycoplasma* como para parvovirus, con IgM e IgG positivas para SARS-CoV-2, todos perfiles serológicos compatibles con infección aguda reciente, por lo que podrían estar relacionadas con el cuadro de HPF.

En cuanto a la presentación clínica, esta AHA se manifiesta como un cuadro de brusca instalación caracterizado por anemia aguda grave, desencadenada por frío, acompañada de fiebre, ictericia, dolor lumbar y/o abdominal,

todos síntomas de la intensa hemólisis. Debido a que esta es predominantemente intravascular, los pacientes no suelen presentar hepatoesplenomegalia.⁵⁻⁸

El laboratorio se caracteriza por evidenciar parámetros compatibles con hemólisis intravascular y anemia regenerativa con reticulocitosis, aunque esta puede no ser evidente al inicio del cuadro clínico debido a cierto grado de mielosupresión secundaria a infecciones recientes o a una respuesta compensadora inicial inadecuada.^{5,7,8} Esto fue observado en el paciente reportado, que presentó una curva ascendente de reticulocitos, con valor inicial del 2,6 % y del 25 % al cuarto día de internación.

Se destaca la importancia de considerar a la

TABLA 1. Cronología del tratamiento y de parámetros de laboratorio

Día de internación	1	2	3	4	5	10
Tratamiento	TGRD/GG		GG	TGRD	MP	
Hto (%) / Hb (g/dl)	12/4,6	18/6,6	17/5,9	16/5,6	26/9	33/10,7
Leucocitos/mm ³	32 500	30 000	44 200	49 400	44 300	16 600
Plaquetas/mm ³	429 000	150 000	166 000	478 000	443 000	460 000
Reticulocitos (%)	2,6	3	5	25	17	15
BT/BD (mg/dl)	3,8/0,9	2/0,4	1,74/0,36	0,61/0,2	0,4/0,2	0,50/0,20
LDH (UI/l)	1222	1173	980	807	615	415

TGRD: transfusión de glóbulos rojos desplasmatisados; GG: gammaglobulina; MP: metilprednisolona; Hto: hematocrito; Hb: hemoglobina; BT: bilirrubina total; BD: bilirrubina directa; LDH: lactato-deshidrogenasa.

HPF como diagnóstico diferencial en los pacientes interpretados inicialmente como sépticos y que presentan anemia grave como única citopenia, en los cuales las características clínicas que pueden compartir ambos cuadros junto a la evolución autolimitada de la HPF contribuyen a su subdiagnóstico. Este punto es ilustrado por Heddle, quien describió la experiencia de un hospital que no había diagnosticado ningún caso de HPF en un período de 6 años, pero después de un único diagnóstico de HPF, se identificaron 4 casos adicionales en los 9 meses siguientes.⁹

En relación con el diagnóstico, en todo paciente en quien se haya establecido la presencia de hemólisis sin una causa evidente, debe efectuarse la PCD para distinguir la anemia de origen inmunológico y no inmunológico. En la mayoría de las AHAI, esta prueba resulta positiva y es fundamental determinar el subtipo teniendo en cuenta la temperatura óptima de reacción de los anticuerpos, para definir el tratamiento adecuado.^{10,11}

El anticuerpo presente en la HPF se caracteriza por ser un autoanticuerpo bifásico que solo se une a los glóbulos rojos a bajas temperaturas (circulación periférica), con fijación del complemento. A temperaturas más altas (circulación central), el anticuerpo se disocia del glóbulo rojo, sin embargo, el complemento permanece unido activándose y desencadenando la hemólisis intravascular, con un perfil inmunohematológico que se caracteriza por una PCD positiva para complemento (C3d). El término bifásico se debe a las diferentes temperaturas en las que se produce la unión al glóbulo rojo y la activación del complemento.

En los niños que presentan características sugestivas de hemólisis intravascular con PCD positiva por complemento, debe sospecharse HPF y confirmar el diagnóstico con la prueba *in vitro* de Donath-Landsteiner (Figura 1). La detección de la hemolisina bifásica requiere del conocimiento de la prueba por parte del especialista, el control estricto de la temperatura de la muestra desde el momento de la extracción hasta su procesamiento, y luego la incubación a diferentes temperaturas, por lo que esta prueba suele realizarse solo en centros especializados.^{7,8,11,12}

El tratamiento propuesto en la bibliografía es sintomático y consiste en la transfusión de GRD y en evitar la exposición al frío.^{5,11,13,14} En relación con el tratamiento indicado al paciente, tanto la gammaglobulina como los corticoides fueron

suspendidos al arribar al diagnóstico de HPF; se trata de una conducta posible en el manejo de la AHAI hasta la confirmación serológica del laboratorio de inmunohematología, teniendo en cuenta la naturaleza benigna y autolimitada del cuadro clínico, como también fue descripto por otros autores.^{4,11,13}

Este reporte pone de manifiesto la necesidad de estudiar las anemias graves que acompañan un cuadro clínico compatible con sepsis, dado que las crisis hemolíticas agudas suelen presentarse con afectación del estado general, fiebre y palidez, junto al aumento de reactantes de fase aguda. Ante la presencia de hemólisis intravascular aguda con PCD positiva por complemento y PCI negativa, debe considerarse el diagnóstico de HPF. La sospecha precoz y su confirmación mediante la prueba bifásica de DL son esenciales para ofrecer al paciente un abordaje adecuado y evitar realizar exámenes y tratamientos innecesarios.

REFERENCIAS

- Hansen DL, Möller S, Andersen K, Gaist D, Frederiksen H. Increasing Incidence and Prevalence of Acquired Hemolytic Anemias in Denmark, 1980-2016. *Clin Epidemiol*. 2020;12:497-508.
- Sokol RJ, Booker DJ, Stamps R. The pathology of autoimmune haemolytic anaemia. *J Clin Pathol*. 1992;45(12):1047-52.
- Aladjidi N, Leverger G, Leblanc T, Picat MQ, Michel G, Bertrand Y, et al. New insights into childhood autoimmune hemolytic anemia: a French national observational study of 265 children. *Haematologica*. 2011;96(5):655-63.
- Götsche B, Salama A, Mueller-Eckhardt C. Donath-Landsteiner autoimmune hemolytic anemia in children. A study of 22 cases. *Vox Sang*. 1990;58(4):281-6.
- Shanbhag S, Spivak J. Paroxysmal cold hemoglobinuria. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2015;29(3):473-8.
- Jacobs JW, Figueroa Villalba CA, Booth GS, Woo JS, Stephens LD, Adkins BD. Clinical and epidemiological features of paroxysmal cold hemoglobinuria: a systematic review. *Blood Adv*. 2023;7(11):2520-7.
- Williams JD, Jayaprakash RK, Kithany H, Tighe MP. How to use Donath-Landsteiner test to diagnose paroxysmal cold haemoglobinuria (PCH). *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2022;107(3):199-206.
- Cooling LL. Kids, colds, and complement: paroxysmal cold hemoglobinuria. *Transfusion*. 2017;57(6):1332-5.
- Heddle NM. Acute paroxysmal cold hemoglobinuria. *Transfus Med Rev*. 1989;3(3):219-29.
- Michel M. Classification and therapeutic approaches in autoimmune hemolytic anemia: an update. *Expert Rev Hematol*. 2011;4(6):607-18.
- Voulgaridou A, Kalfa TA. Autoimmune Hemolytic Anemia in the Pediatric Setting. *J Clin Med*. 2021;10(2):216.
- Barcellini W, Fattizzo B. Strategies to overcome the diagnostic challenges of autoimmune hemolytic anemias. *Expert Rev Hematol*. 2023;16(7):515-24.
- Loriamini M, Cserti-Gazdewich C, Branch DR. Autoimmune Hemolytic Anemias: Classifications, Pathophysiology, Diagnoses and Management. *Int J Mol Sci*. 2024;25(8):4296.

14. Michalak SS, Olewicz-Gawlik A, Rupa-Matysek J, Wolny-Rokicka E, Nowakowska E, Gil L. Autoimmune hemolytic anemia: current knowledge and perspectives. *Immun Ageing*. 2020;17(1):38.