

Anemia hemolítica autoimune por anticorpos frios: um caso de Lúpus Eritematoso Sistémico

Autoimmune haemolytic anaemia by cold antibodies: a systemic lupus erythematosus case

Diana Isabel Dias¹ , Leonilde Mendonça² , Heloísa Ribeiro¹ 

¹Serviço Medicina Interna Centro Hospitalar Entre Douro e Vouga, Santa Maria da Feira, Portugal.

²Serviço de Hematologia Centro Hospitalar Entre Douro e Vouga, Santa Maria da Feira, Portugal.

*Autor correspondente/Corresponding author: dianaisamoreiradias@gmail.com

Recebido/Received: 20-09-2021; Revisto/Revised: 30-03-2022; Aceite/Accepted: 05-05-2022

Resumo

Introdução: A anemia hemolítica autoimune por anticorpos frios associa-se muito raramente a Lúpus Eritematoso Sistémico. Apresenta-se o caso de uma mulher de 35 anos, à admissão com astenia, dor pleurítica direita e tosse seca com uma semana de evolução. Associadamente destacava-se anemia macrocítica de etiologia autoimune, com autoagregação à temperatura ambiente. Evoluiu com resposta clínica e analítica favorável à corticoterapia sistémica e suporte transfusional. Do estudo efetuado salienta-se tromboembolismo pulmonar agudo em tomografia computadorizada e positividade dos anticorpos antiglicoproteína e anticardiolipina, antinucleares, SSA, antitiroideos e anticoagulante lúpico. Estabeleceu-se o diagnóstico de Lúpus Eritematoso Sistémico com anemia hemolítica autoimune mediada por anticorpos frios associado a provável Síndrome Antifosfolípídico, situação rara descrita na revisão bibliográfica efetuada.

Palavras-chave: lúpus eritematoso sistémico, anemia hemolítica, autoimunidade, aglutininas frias, anticorpos.

Abstract

Introduction: Cold antibody-mediated autoimmune haemolytic anaemia is rarely associated with systemic lupus erythematosus. A 35-year-old woman was admitted with one week of progressive asthenia, right pleuritic pain and a nonproductive cough history. Macrocytic anaemia of autoimmune aetiology was noticed with self-aggregation at room temperature. The patient revealed a positive clinical and analytical response to systemic corticosteroid therapy and blood transfusion support. An acute pulmonary thromboembolism was diagnosed on computed tomography, and the serologies were positive for anti-glycoprotein, lupus anticoagulant, anti-cardiolipin, antinuclear, SSA and thyroid antibodies. Systemic lupus erythematosus associated with autoimmune haemolytic anaemia mediated by cold antibodies associated with probable antiphospholipid syndrome was diagnosed, a rare situation described through a literature review.

Keywords: systemic lupus erythematosus, haemolytic anaemia, autoimmune, cold agglutinin, antibodies.

1. INTRODUÇÃO

A anemia hemolítica autoimune (AHA) cursa com produção de autoanticorpos contra antigénios eritrocitários do indivíduo, induzindo hemólise (Nair K *et al.*, 1997; Gertz MA, 2007). Tem uma incidência de 1-3:100 000 indivíduos/ano, e pode ser mediada serologicamente por autoanticorpos quentes (na maioria dos casos de AHA), reativos à temperatura corporal 37°C; anticorpos frios (em cerca de 25% dos casos de AHA), reativos abaixo da temperatura corporal; ou mistos (Berentsen S, 2012; Go RS, 2017). A AHA por anticorpos frios pode ser manifestação de doença primária (Doença das Aglutininas Frias Crónica, em 15% dos casos), ou secundária a doença sistémica (nomeadamente oncológica, infeção aguda ou autoimune) (Berentsen S, 2012; Swiecicki PL, 2018). O Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) apresenta-se frequentemente

1. INTRODUCTION

Autoimmune haemolytic anaemia (AIHA) develops with auto antibody production against self-erythrocyte antigens that occur with haemolysis (Nair K *et al.*, 1997; Gertz MA, 2007). The incidence of AIHA is approximately 1-3:100000 person-years and can be mediated by warm autoantibodies that are activated at a body temperature of 37 °C (the most common in AIHA), cold antibodies that are activated below 37 °C (approximately 25% of AIHA cases) or mixed antibodies (Berentsen S, 2012; Go RS, 2017). AIHA mediated by cold antibodies can be a primary disease presentation (chronic cold agglutinin disease, in 15% of cases) and can be secondary to a systemic disease (oncologic, acute infection or autoimmune) (Berentsen S, 2012; Swiecicki PL, 2018). Systemic lupus erythematosus (SLE) often presents with haematologic disturbances, such as anaemia (10% of SLE cases have AIHA, and warm IgG antibodies are the most commonly involved type) (Nair K *et al.*, 1997). This article reports

através de alterações hematológicas, como é o caso da anemia (em 10% dos casos anemia hemolítica autoimune, geralmente mediada por anticorpos IgG quentes) (Nair K *et al.*, 1997). Este artigo relata o caso de uma doente com AHAI mediada por anticorpos frios como apresentação inicial de LES. Do que foi apurado, raros casos com características semelhantes às do que se apresenta estão publicados mundialmente (Nair K *et al.*, 1997; Srinivasan N *et al.*, 2010).

2. CASO CLÍNICO

Reporta-se o caso de uma doente do sexo feminino de 35 anos de idade, educadora de infância. Dos seus antecedentes pessoais destacava-se hipotireoidismo de etiologia não estudada previamente, rinite alérgica e patologia otorrinolaringológica benigna. Estava medicada com levotiroxina 0,1 mg/dia e anticoncepcional oral há vários anos. Recorreu ao Serviço de Urgência por quadro de astenia progressiva, dor torácica de características pleuríticas à direita e tosse não produtiva com cerca de 1 semana de evolução. A doente referia episódios ocasionais de cianose dos dedos com vários anos de evolução, simétrica e autolimitada, sem mais a destacar na revisão por aparelhos e sistemas. Negava viagens recentes, contatos sexuais de risco, hábitos alcoólicos, tabágicos ou consumo de tóxicos. Ao exame objetivo apresentava-se pálida e subfebril (temperatura timpânica 37,6°C), com tensão arterial 125/79 mmHg, frequência cardíaca 101 batimentos/minuto, saturação periférica de oxigénio 99% e sem outras alterações a destacar.

Do estudo analítico à admissão destacava-se anemia macrocítica *de novo* (Hb 6 g/dL – valor referência (ref.) 12-16 g/dL; VGM 132 fL – ref. 80-100 fL), associada a reticulocitose e com esfregaço de sangue periférico a revelar esferócitos e anisocitose eritrocitária com marcada aglutinação; hiperbilirrubinemia indireta (bilirrubina total/bilirrubina indireta 2,86/1,86 mg/dL – ref. bilirrubina total 0.2-1.2 mg/dL); desidrogenase do lactato aumentada (469 U/L – ref. 120-246 U/L); haptoglobina reduzida (<8 mg/dL – ref. 16-200 mg/dL) e vitamina B12 ligeiramente reduzida (180 pg/mL – ref. 189-993 pg/mL). Perante os resultados compatíveis com hemólise, foram efetuadas provas de *Coombs* direta com IgG e C3- positiva (4+) e *Coombs* indireta positiva (4+). Destaca-se a aglutinação das amostras de sangue a temperaturas inferiores a 37°C, traduzindo um comportamento biológico de anticorpos frios. A ecografia abdominal e a radiografia de tórax à admissão não apresentavam alterações.

A doente foi internada no Serviço de Medicina Interna para esclarecimento etiológico da AHAI e cuidados de suporte, tendo sido iniciada corticoterapia sistémica endovenosa com metilprednisolona 1g/dia durante cinco dias, posteriormente alterada para corticoterapia oral (prednisolona 1 mg/kg/dia). Foi também instituída suplementação com ácido fólico e vitamina B12 e iniciada doxicilina 100 mg/dia por sete dias pelo quadro de tosse não produtiva e dor pleurítica interpretado em contexto de infeção respiratória atípica atendendo ao contexto epidemiológico (educadora de infância).

Na investigação etiológica da anemia hemolítica autoimune foram exploradas causas paraneoplásicas, infecciosas e imunes. A doente realizou Tomografia Computorizada toraco-abdomino-pélvica que não revelou evidência de neoplasia, porém

the case of a female with AIHA mediated by cold antibodies as the first SLE presentation. A literature review found few reports with similar characteristics to this patient (Nair K *et al.*, 1997; Srinivasan N *et al.*, 2010).

2. CASE REPORT

We present the case of a 35-year-old female, a kindergarten teacher. From her medical background, we identified hypothyroidism without previous aetiologic study, allergic rhinitis and otorhinological benign pathology. She was prescribed levothyroxine 0.1 mg id and a contraceptive pill for a long time. She presented in the emergency department with progressive asthenia, right thoracic pleuritic pain and a one-week evolution of nonproductive cough. She had occasional symmetric and autolimited hand finger distal cyanosis, suggesting Raynaud's phenomenon. There were no other physical findings, recent travel history, risky sexual behaviour or toxic, tobacco or alcoholic habits. The physical examination revealed pallor, and she was subfebrile (37.6 °C). The arterial pressure was 125/79 mmHg, and the heart frequency was 101 bpm. Oximetry was normal (99%, FiO₂ 21%), and no other alterations were noticed.

The blood analysis revealed *de novo* macrocytic anaemia (Hb 6 g/dL, ref. 12-16 g/dL; VGM 132 fL, ref. 80-100 fL), reticulocytosis, indirect hyperbilirubinemia (total bilirubin/indirect bilirubin 2.86/1.86 mg/dL, ref. total bilirubin 0.2-1.2 mg/dL), high lactate dehydrogenase (469 U/L, ref. 120-246 U/L), low haptoglobin (<8 mg/dL, ref. 16-200 mg/dL) and slightly low B12 vitamin (180 pg/mL, ref. 189-993 pg/mL). The blood smear showed spherocytes and high anisocytosis in the erythrocyte lineage with significant agglutination. These results were compatible with haemolysis; the direct Coombs test was positive for IgG and C3- (4+), and the indirect Coombs test was positive (4+). We highlight the blood sample agglutination at room temperature (below 37 °C), which corresponds to biologic cold antibody behaviour. Abdominal ultrasonography and thorax radiography were normal.

The patient was admitted to the internal medicine ward for investigation of the autoimmune haemolytic anaemia aetiology and to receive support treatment. Systemic endovenous corticosteroids were initiated with methylprednisolone 1 g/day for five days. Then, the patient was switched to oral corticosteroids (prednisolone 1 mg/kg/day). Additionally, folic acid and B12 vitamin supplementation was initiated. She was prescribed doxycycline 100 mg/day for seven days since she had a nonproductive cough and pleuritic pain, suggesting an atypical respiratory infection in a patient with an epidemiological context (kindergarten teacher).

Pursuing the autoimmune haemolytic anaemia aetiologic investigation, the possible paraneoplastic, infectious and immune causes were explored. Thoracic, abdominal and pelvic computed tomography revealed no sign of neoplasia but an acute pulmonary thromboembolism of the right inferior lobar artery and its segmental branches with a homolateral densification area, suggesting pulmonary infarct. This embolism was classified as nonhigh risk (low troponin, BNP 200 pg/mL and no right ventricular overload evidence on transthoracic echocardiography). It was decided to initiate enoxaparin 1 mg/

documentou tromboembolismo pulmonar agudo ao nível da artéria lobar inferior direita e dos seus ramos segmentares, com área de densificação homolateral sugestiva de enfarte pulmonar. O tromboembolismo pulmonar foi classificado como de baixo risco (troponina e péptido natriurético tipo B negativos e ecocardiograma transtorácico sem evidência de sobrecarga do ventrículo direito) e motivou o início de heparina de baixo peso molecular em dose terapêutica (1 mg/kg duas vezes/dia), posteriormente alterada para varfarina. A imunofenotipagem de sangue periférico não foi compatível com neoplasia hematológica e os marcadores tumorais CA125, CA19.9 e CEA (antígeno carcinoembrionário), disponíveis no painel laboratorial do hospital, verificaram-se negativos. O estudo de causas infecciosas não revelou achados serologias vírus de imunodeficiência humana, hepatite C e B, Epstein-Barr, Citomegalovírus, *Treponema Pallidum* e *Mycoplasma pneumoniae* e painel *multiplex* de vírus respiratórios negativos). Do ponto de vista imune, salienta-se o consumo de complemento (C4 diminuído, com C3 normal) e a positividade para anticoagulante lúpico, anticorpos antinucleares, anticorpo anti-SSA, anti-glicoproteína IgG e IgM, anti-cardiolipina IgG e IgM, anti-tiroglobulina e anti-peroxidase.

Inicialmente, a doente evoluiu com redução dos valores de hemoglobina, tendo atingido o *nadir* de hemoglobina 4,7 g/dL ao terceiro dia de corticoterapia, altura em que foi transfundida um concentrado eritrocitário em circuito aquecido. Posteriormente, observou-se subida dos níveis de hemoglobina, acompanhada de descida dos parâmetros marcadores de hemólise (desidrogenase do lactato e da bilirrubina indireta).

Atendendo aos resultados expostos, foi estabelecido o diagnóstico de LES de acordo com os critérios da *Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics* (SLICC), com AHAI nesse contexto, associado a provável Síndrome Antifosfolipídico⁸. Após a alta, a doente manteve-se sob prednisolona 1 mg/kg/dia e antagonista da vitamina K (varfarina), tendo sido orientada para consulta de Medicina Interna e Imunohemoterapia e evoluiu com estabilidade clínica e analítica seis meses após o internamento.

3. DISCUSSÃO

O Lúpus Eritematoso Sistémico é uma patologia autoimune de atingimento multissistémico e de etiopatogénese ainda não totalmente compreendida. Cerca de 50% dos doentes com LES apresentam anemia, 10% dos quais de etiologia autoimune, na maioria das vezes mediada por anticorpos quentes. A doente apresentada cumpre critérios SLICC de LES: um critério clínico (AHAI) e três critérios analíticos (positividade de anticorpos antinucleares, anticorpos antifosfolipídicos e consumo de complemento).

A pesquisa bibliográfica apoia a existência de vários aspetos neste caso clínico que o tornam raro e controverso. Em primeiro lugar, esta doente apresentou boa resposta apenas sob tratamento com corticoterapia sistémica, apesar do Rituximab ser apontado por vários estudos como terapêutica promissora da AHAI por anticorpos frios associada a LES (Srinivasan N *et al.*, 2010). Em segundo lugar, apesar da anemia hemolítica ocorrer em <10% dos doentes com LES, é geralmente mediada por

kg bid, which was then switched to warfarin.

In the peripheral blood immunophenotyping, there were no alterations suggesting haematologic neoplasia, and the hospital available cancer markers CA125, CA19.9 and CEA (carcinoembryonic antigen) were negative.

The infectious aetiologic study was negative (HIV, hepatitis C and B, Epstein-Barr, cytomegalovirus, *Treponema Pallidum*, *Mycoplasma pneumoniae* and a multiplex virus panel were negative). In the immune study, there was complement consumption (low C4, with normal C3), and there was positivity in the following parameters: lupus anticoagulant, antinuclear antibodies, anti-SSA, anti-glycoprotein IgG and IgM, anti-cardiolipin IgG and IgM, anti-thyroglobulin and anti-peroxidase.

Initially, the patient's nadir haemoglobin decreased to 4.7 g/dL on the third corticosteroid day. She was transfused with one unit of erythrocyte concentrate under a warmed circuit. After that, the haemoglobin levels increased, and the haemolysis markers (lactic dehydrogenase and indirect bilirubin) decreased.

Based on these results, the SLE diagnosis was established according to the *Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics* (SLICC) criteria, with haemolytic autoimmune anaemia in association with a high probability of antiphospholipid syndrome.⁸ After discharge, the patient was medicated with prednisolone 1 mg/kg/day and vitamin K antagonist (warfarin). She was referred to internal medicine and immunochemotherapy for consultation. She reached clinical and analytic normalization six months after discharge.

3. DISCUSSION

Systemic lupus erythematosus is an autoimmune disease with a multisystemic presentation, and its etiopathogenesis is not totally understood. Half of these patients have anaemia, and 10% have autoimmune anaemia, which is mostly mediated by warm antibodies. This patient was classified with SLE by the SLICC criteria: one clinical criterion (AIHA) and three analytic criteria (positive antinuclear and antiphospholipid antibodies and complement consumption).

The literature review supports the existence of many points to consider this a rare and controversial case. First, this patient showed a favourable response to systemic corticosteroids, and rituximab has been identified by many studies as the most promising therapy for AIHA related to cold antibodies in SLE (Srinivasan N *et al.*, 2010). Second, although haemolytic anaemia occurs in <10% of SLE patients, it is more often mediated by warm antibodies, with the association with cold antibodies being very rare. Last, the most common cold agglutinin described in the literature is the IgM type, although IgG and IgA are occasionally found, while this case mostly exhibited the IgG type (Gertz MA, 2007; Chaubey VK, 2013).

In this case, we highlight the need to consider infectious, neoplastic and autoimmune AIHA secondary aetiologies, as its treatment is the major cause of intervention. In addition, 40% of SLE patients are positive for antiphospholipid antibodies, so it is very important to diagnose antiphospholipid syndrome in SLE patients with thromboembolic phenomena, which can cause significant morbidity and mortality (Pons-Estel GJ *et al.*, 2017).

anticorpos quentes, sendo extremamente rara a associação com anticorpos frios. Por último, destaca-se que maioria das aglutininas frias descritas na literatura são autoanticorpos do tipo IgM, embora ocasionalmente se possa encontrar IgG e IgA, ao passo que neste caso são essencialmente do tipo IgG (Gertz MA, 2007; Chaubey VK, 2013).

Destaca-se ainda do estudo deste caso a necessidade da pesquisa de causas infecciosas, neoplásicas e autoimunes às quais a AHAI possa ser secundária, uma vez que o tratamento passa pela intervenção na sua causa. Além disso, encontra-se descrito que 40% dos doentes com LES apresentam positividade para anticorpos antifosfolipídicos, sendo de extrema importância do diagnóstico de Síndrome Antifosfolipídico em doentes com LES e episódios tromboembólicos que poderão ser importante causa de morbimortalidade (Pons-Estel GJ *et al.*, 2017).

Concluindo, o presente caso clínico alerta os clínicos para a necessidade de procurar a etiologia adjacente aos casos de AHAI e para a necessidade de manter as hipóteses diagnósticas autoimunes menos comuns em cima da mesa, sobretudo perante doentes jovens com quadros fenotípicos hematológicos atípicos (como a autoaglutinação eritrocitária a temperatura ambiente).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS/REFERENCES

- Berentsen S, Tjønnfjord GE. Diagnosis and treatment of cold agglutinin mediated autoimmune hemolytic anemia. *Blood Rev.* Vol. 26: 107-115, 2012
- Chaubey VK, Chhabra L. Cold agglutinin-induced haemolysis in association with antinuclear antibody-negative SLE. *BMJ Case Reports*, 2013.
- Gertz MA. Management of cold haemolytic syndrome. *Br J Haematol.* Vol. 138: 422-429, 2007
- Go RS, Winters JL, Kay NE. How I treat autoimmune hemolytic anemia. *Blood.* Vol.129: 2971-2979, 2017
- Nair K, Pavithran K, Philip J, Thomas M, Geetha V. Cold haemagglutinin disease in systemic lupus erythematosus. *Yonsei Med J.* , Vol. 38: 233-235, 1997
- Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT *et al.* Derivation and validation of Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012; 64:2677-2686.
- Pons-Estel GJ, Andreoli L, Scanzi F, Cervera R, Tincani A. The antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun:*10-20, 2017
- Srinivasan N, Oswal A, Garg S, Gosmonova A, Nahar J, Nahar R. Cold agglutinin induced hemolysis in a newly diagnosed systemic lupus erythematosus. *Am J Med Sci.* 270-273, 2010
- Swiecicki PL, Hegerova LT, Gertz MA. Cold agglutinin disease. *Blood.* Vol 122: 1114-1121, 2018

This clinical case brings medical attention to the need to look for the aetiology in addition to AIHA and to keep in mind the less common autoimmune diagnosis hypothesis, especially in young females with haematologic atypical phenotypes (such as erythrocyte self-aggregation at room temperature).