

# Anemia hemolítica autoinmune en un niño con hepatitis de células gigantes

## Autoimmune hemolytic anemia in an infant with giant cell hepatitis

Jessica Gómez, Kathia Valverde

### Resumen

La asociación de anemia hemolítica autoinmune (AHAI) con hepatitis de células gigantes (HCG) es un trastorno raro en la infancia. Son pocos los casos reportados y la gran mayoría fallecen a pesar de trasplante hepático.

La AHAI usualmente precede el desarrollo de la afección hepática. El diagnóstico temprano de esta asociación y el inicio de terapia inmunosupresora previene la progresión de la enfermedad.

Descriptores: anemia hemolítica autoinmune, hepatitis de células gigantes

### Abstract

Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) associated with giant cell hepatitis (GCH) is a rare disorder in infants. Few cases have been reported and despite receiving a liver transplant, there is high mortality among patients. AIHA usually precedes the development of liver disease. Early recognition of this association and the administration of immunosuppressive therapy prevent progression of the disease.

**Keywords:** Autoimmune hemolytic anemia, giant cell hepatitis

**Fecha recibido:** 03 de agosto de 2012

**Fecha aceptado:** 04 de setiembre de 2012

Servicio de Hematología. Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera"

**Abreviaturas:** AHAI, anemia hemolítica autoinmune; HCG, hepatitis de células gigantes; EEG, electroencefalograma; TAC, tomografía axial computarizada; LCR, líquido cefalorraquídeo.

**Fuentes de apoyo:** Hospital Nacional de Niños, "Dr. Carlos Sáenz Herrera".

**Correspondencia:**

jemagova@gmail.com

ISSN 0001-6012/2012/54/3/269-271

Acta Médica Costarricense, © 2012

Colegio de Médicos y Cirujanos de Costa Rica

La asociación de anemia hemolítica autoinmune (AHAI) con hepatitis de células gigantes (HCG) es un trastorno raro en la infancia. Son pocos los casos reportados y la gran mayoría fallecen por fallo hepático, a pesar de trasplante. La AHAI suele preceder el desarrollo de la afección hepática. El diagnóstico temprano de esta asociación y el inicio de terapia inmunosupresora evitan la progresión de la enfermedad. Se reporta un niño de 1 año de edad al que se le diagnosticó AHAI al mes y medio de edad y luego desarrolló HCG. Para su manejo, ameritó terapia inmunosupresora con corticoesteroides, inmunoglobulina intravenosa, anticuerpo monoclonal anti-CD20 (Rituximab) y, además, plasmeféresis.

### Reporte de caso

Masculino de 1 año de edad, conocido sano, sin antecedentes perinatales patológicos.

Al mes y medio de edad, se le diagnostica anemia hemolítica autoinmune (AHAI) Coombs directo positivo del tipo IgG, C3d y Coombs indirecto positivo. Tratado con metilprednisolona (30mg/kg/dosis), gamaglobulina (1gr/kg/dosis) y esteroides orales (2mg/kg/dosis), como terapia de mantenimiento. A los 7 meses de edad, la hemoglobina tiende a disminuir al reducir la dosis de esteroides, por lo que se agregó ciclosporina.

Tres meses después presenta cuadro febril y crisis convulsiva, documenta infección aguda por citomegalovirus IgM (+), carga viral en 917 copias y elevación de transaminasas. Tanto el electroencefalograma (EEG) como la tomografía (TAC), son reportados normales. Se le realiza ultrasonido de abdomen y no se observan alteraciones; fondo de ojo normal y cultivo del LCR negativo. Recibe tratamiento con ganciclovir y se continuó tratamiento con fenobarbital, prednisona y ciclosporina para su AHAI.

Se documenta elevación de transaminasas con patrón colestásico, por lo que se le realiza biopsia hepática, la cual reporta hepatitis de células gigantes (HCG).

La AHAI en este paciente es de difícil manejo, a pesar de uso de terapia convencional, llegando a hemoglobinas de 3g/dL. Requirió de plasmaféresis semanal en 3 ocasiones y anticuerpo monoclonal anti-CD20 (Rituximab) 4 dosis, con lo cual logró mantener hemoglobina de 10 g/dL (ver tabla1). Actualmente, el paciente se ha logrado mantener estable con hemoglobinas promedio de 10-11 g/dL, con esteroides

| Parámetros                      | 1     | 2     | 3     | 4    | 5    | 6    | 7    | 8    | Rango   |
|---------------------------------|-------|-------|-------|------|------|------|------|------|---------|
| Hb (g/dL)                       | 5,9   | 13,6  | 7,6   | 3,3  | 10,2 | 7    | 10,9 | 10,5 | 12      |
| Leucocitos ( x10 <sup>9</sup> ) | 13, 1 | 17,85 | 15,01 | 33,5 | 16,6 | 17,8 | 1,0  | 7,72 | 5-10    |
| Plaquetas ( x10 <sup>9</sup> )  | 312   | 328   | 152   | 361  | 142  | 133  | 621  | 372  | 150-400 |
| Reticulocitos (%)               | 20    | 2,2   | 10,6  | 32   | 0    | 24,8 | 11,6 | 3    | 0,5-2   |
| BT sérica (mg/dL)               | 8,7   | 3,4   | 4,7   | 6,5  | 6,1  | 4    | 2,4  | 1,9  | 0,3-1,2 |
| BD (mg/dL)                      | 0,4   | 1,7   | 2,5   | 3,1  | 2,6  | 1,7  | 0,9  | 0,7  | 0-0,2   |
| BI (mg/dL)                      | 8,3   | 1,7   | 2,2   | 3,9  | 3,5  | 2,3  | 1,5  | 1,2  | 0-1,1   |
| ALT (U/L)                       | –     | 122   | 356   | 84   | 28   | 57   | 34   | 24   | 10-40   |
| AST (U/L)                       | –     | 123   | 747   | 129  | 53   | 47   | 49   | 60   | 8-20    |

\*Abreviaturas: Hb, hemoglobina; BT, bilirrubina total; BD, bilirrubina directa; BI, bilirrubina indirecta; ALT, alanino amino transferasa; AST, aspartato amino transferasa; FA, fosfatasa alcalina. 1: hemograma al diagnóstico, 2: tratamiento con ganciclovir, prednisona, azatriopina y ciclosporina 3: diagnóstico de hepatitis de células gigantes 4: reactivación por cuadro infeccioso 5: posterior a 3 plasmaferesis y 2 dosis de rituximab, 6: reactivación, 7: posterior a 4 dosis de rituximab 8: último hemograma tratamiento con ciclosporina, azatriopina y prednisona.

(0,6mg/kg), azatriopina (3mg/kg) y ciclosporina (7mg/kg), desde el punto de vista de su HCG mantiene una función hepática normal y se encuentra con ursodiol y vitamina K, en lista de espera para trasplante hepático.

## DISCUSIÓN

La HCG es un cambio histológico que se ve con frecuencia en los neonatos y se considera una reacción no específica de hepatocitos inmaduros ante diferentes alteraciones como colestasis, hemosiderosis congénita, incompatibilidad de grupo, medicamentosa y formas severas de hepatitis de causa infecciosa (CMV, rubeola, herpes simples), metabólica (deficiencia de alfa 1-antitripsina), pero en la mayoría de los casos la etiología no se logra definir.<sup>1-4</sup> La AHAI en niños es una enfermedad aguda, autolimitada con buena respuesta a la terapia con esteroides a corto plazo.<sup>3,5,6</sup> Aun cuando la AHAI y la HCG son dos entidades totalmente diferentes y ocurren de forma separada, en muy raros casos estas dos condiciones se producen de forma simultánea y su curso suele ser progresivo y, en ocasiones, fatal.<sup>3,4</sup> En la bibliografía anglosajona hay descritos, hasta el momento, cerca de 46 casos. Para explicar la etiología de la combinación de estas dos enfermedades, se han propuesto varios argumentos: origen viral, tóxico o malignidad. Sin embargo, la autoinmunidad es lo que mejor explica este proceso; usualmente estos niños tienen historia familiar de enfermedades autoinmunes, presencia de autoanticuerpos, prueba de Coombs tipo IgG positivo, respuesta al tratamiento inmunosupresor y la presencia de recaídas al disminuir las dosis, son elementos que apoyan esta explicación.<sup>1,3</sup> En la hepatitis se postula que las citoquinas liberadas por los linfocitos T estimulados y las células de Kupffer son las que promueven la transformación de células gigantes, aunque

su patofisiología y la finalidad de esta transformación aún no es bien entendida.<sup>1,3</sup> Histopatológicamente, no se cumplen criterios para diagnóstico de una hepatitis autoinmune.<sup>5</sup> Con frecuencia, la AHAI precede la afección hepática durante meses o años.

Usualmente estos pacientes se diagnostican al inicio como AHAI.<sup>5,6</sup> La evolución de la anemia es independiente de la evolución de la hepatitis. El daño hepático al principio se manifiesta como cualquier hepatitis viral en cuanto a síntomas, signos y laboratorios, sin embargo, su curso es progresivo, a pesar del inicio de terapia inmunosupresora, y suele ser fatal a pesar del trasplante de hígado. La primera línea de tratamiento en estos pacientes es el uso de tratamiento inmunosupresor con prednisona y azatriopina,<sup>4</sup> excepto en los casos con fallo hepático refractario al tratamiento, en los que el trasplante de hígado es una indicación.<sup>7,8</sup> La anemia puede ser en extremo severa, requerir transfusiones y ser refractaria al tratamiento farmacológico.

Es en estos casos cuando se considera el uso de anticuerpo monoclonal anti –CD 20(Rituximab).<sup>4,6</sup>

Las dosis altas de esteroides iniciales se deben mantener hasta normalizar la función hepática. El descenso de los esteroides se debe hacer con cautela y de forma muy lenta.

Una vez que la enfermedad se ha mantenido controlada por un periodo de 5 años con terapia inmunosupresora, se puede detener el tratamiento en la mayoría de los pacientes sin recaída de la hepatitis.<sup>2</sup> Las recaídas en la AHAI pueden ocurrir aun cuando el daño hepático esté controlado. Las recaídas hepáticas son muy difíciles de manejar. Recientemente, el uso de anticuerpos monoclonales anti CD20 (rituximab) y anti CD52 (aletezumab), ha sido muy útil para tratar la HCG y evitar el trasplante hepático.<sup>6,9</sup>

---

## CONCLUSIÓN

---

El diagnóstico de HCG y AHAI debe ser considerado en cualquier niño entre 1 y 24 meses de edad, que se presente ya sea con AHAI, daño hepático agudo de causa no determinada, o combinación de ambos. Las pruebas de función hepática con la cuantificación de las transaminasas debe considerarse parte de la evaluación de los pacientes con AHAI, tanto al momento del diagnóstico como durante el seguimiento. La elevación de las transaminasas en estos pacientes obliga a efectuar una biopsia hepática. De igual forma, a los pacientes con daño hepático agudo de causa no determinada, se les debe realizar prueba de Coombs. La combinación de HCG y AHAI requiere un tratamiento riguroso y la mayoría de los casos responden bien a la terapia inmunosupresora. La remisión por completo en esta enfermedad, se puede lograr luego de varios años de tratamiento.

El trasplante de hígado es útil y puede prolongar la sobrevida los casos con fallo hepático.<sup>2</sup>

**Conflicto de interés:** las autoras no reportan ningún potencial conflicto de interés.

---

## Referencias

---

1. Raj S, Stephen T, Debski R. Giant Cell Hepatitis with Autoimmune Hemolytic Anemia: A case report review of pediatric literature. *Clin Pediatr.* 2011; 50: 357-359.
2. Maggiore G, Sciveres M, Fabre M, Gori L, Pacifico L et al. Giant Cell Hepatitis with autoimmune Hemolytic Anemia in Early Childhood: Long Term Outcome in 16 Children. *J Peds.* 2011; 159: 127-132.
3. Gorelick M, Debski R, Frangoul H. Autoimmune hemolytic anemia with giant cell hepatitis: case report and review literature. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2004; 26: 837-839.
4. Najafi M, Modarressi V, Eftekhari K, Mahjoub F, Izadyrar M. Giant cell hepatitis with autoimmune hemolytic anemia; a case report. *Iran J Pediatr.* 2009; 4: 421-424.
5. Kashyap R, Sarangi JN, Choudhry VP. Autoimmune Hemolytic Anemia in an Infant with Giant Cell Hepatitis. *American Journal of Hematology.* 2006; 81: 189-201.
6. Miloh T, Manwani D, Marotti R, Sukru E, Shneider B et al. Giant Cell Hepatitis and Autoimmune Hemolytic Anemia Successfully Treated with Rituximab. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2007; 44: 634-636.
7. Vilca H, Rela M, Baker A, Ball C, Portman B et al. Liver transplant for giant cell hepatitis with autoimmune haemolytic anaemia. *Archives of Disease in Childhood.* 1997; 77: 249-251.
8. Akildiz M, Karazau Z, Arikan C, Nart D, Kilic M et al. Successful liver transplantation for giant cell hepatitis and Coombs-positive hemolytic anemia: A case report. *Pediatr Transplantation.* 2005; 9: 630-633.
9. Rovelli A, Corti P, Beretta Ch, Bovo G, Conter V et al. Alemtuzumab For Giant Cell Hepatitis with Autoimmune Hemolytic Anemia. *Journal of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.* 2007; 45: 596-599.