

Síndrome de aglutininas frías como expresión paraneoplásica de un linfoma de tiroides: Reporte de un caso

1

González- Madruga T¹; Jiménez-Galainena JJ¹; Cruz-Camejo Y¹ De la Campa JD²; Lopez-Silva JA²; Morales-Novoy Y²

¹Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología; ² Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana. Cuba

Email: tamaragm@infomed.sld.cu

RESUMEN

El síndrome de aglutinina frío es un tipo de anemia hemolítica autoinmune de baja incidencia, producida por anticuerpos que reaccionan a bajas temperaturas con los propios eritrocitos del paciente, destruyéndolos. Más raro aún es si su aparición es la expresión paraneoplásica de un cáncer subyacente. Se presenta una paciente femenina de 65 años de edad con hallazgos clínicos y de laboratorio de esta enfermedad y con un Linfoma difuso de células grandes B de tiroides. La paciente recibió tratamiento para el linfoma con quimioterapia Rituximab-CHOP por ocho ciclos, lo que produjo una remisión completa de la enfermedad maligna y del síndrome hematológico asociado. Actualmente la paciente se mantiene asintomática y controlada.

Palabras clave: síndrome de aglutinina frío, anemia hemolítica autoinmune, paraneoplásico, linfoma de tiroides

INTRODUCCIÓN

La anemia hemolítica autoinmune (AHAI) es un tipo de anemia hemolítica adquirida de baja incidencia (1/25 000 - 1/ 80 000 casos/año), producida por anticuerpos que reaccionan con los propios eritrocitos del paciente, destruyéndolos.¹

Según la temperatura a la que reacciona el autoanticuerpo, las AHAI se clasifican en calientes y frías, si la temperatura es de 37 °C o 4°C, respectivamente. Las AHAI frías pueden presentarse como un síndrome de aglutininas frías (SAF) o como una hemoglobinuria paroxística a frígore

(HPF). La frecuencia del SAF es mucho menor que la de las AHAI por anticuerpos calientes, pero mayor que la de la HPF, y varía entre el 7,7 % y el 25 % de todas las AHAI.¹

Los anticuerpos involucrados en el SAF tienen la capacidad de aglutinar eritrocitos a una temperatura óptima entre 0°C y 4°C y la mayoría de estos anticuerpos son de la clase IgM, aunque ocasionalmente pueden hallarse algunos IgG.²

El SAF típico se observa en personas de mediana edad o ancianos, con signos y síntomas que se exacerban por las temperaturas frías, tales como astenia, disnea a pequeños esfuerzos, palidez cutáneo-mucosa, acrocianosis, hemoglobinuria y, ocasionalmente, hepatoesplenomegalia.²

Los linfomas de tiroides representan de 1-5 % de los tumores de tiroides y de 1-2 % de los linfomas en general, 2/3 de ellos son del tipo difuso de células grandes B, de novo o secundarios a una transformación de un linfoma no Hodgkin indolente. Se han asociado con la tiroiditis linfocítica crónica. Aparece en mujeres en la sexta década de la vida, con clínica de una masa tiroidea que crece rápido y puede dar síntomas obstructivos.³⁻⁵

PRESENTACIÓN DE UN CASO

Paciente femenina de 65 años de edad, piel blanca, con antecedentes personales de hipertensión arterial esencial y bocio tóxico difuso. Sin antecedentes patológicos familiares significativos.

Comenzó con episodios de cianosis en regiones acras y en región peribucal, al exponerse a bajas temperaturas. Dichos episodios se acompañaban de dolor en las regiones involucradas, y revertían al abandonar los ambientes fríos. En los últimos meses los episodios aumentan en frecuencia y en intensidad, acompañado de síntomas generales tales como astenia, anorexia, pérdida ponderal, fiebre de <38.5 C vespertina y molestias abdominales.

Lo positivo al examen físico: palidez cutáneo mucosa, taquicardia (104 lpm), pigmentación cutánea violácea, distribuida asimétricamente en miembros superiores e inferiores y en mejilla derecha; hepatomegalia que rebasaba 3 cm el reborde costal, indolora, lisa; esplenomegalia que rebasaba 2 cm el reborde costal; adenomegalias laterocervicales izquierdas, pequeñas, de



consistencia duroelásticas e indoloras; aumento de volumen difuso en el lóbulo izquierdo de glándula tiroidea.

Exámenes Complementarios

Hemograma: hemoglobina de 71 g/L (VR: 120 -150 g/L, conteo de leucocitos: $14 \times 10^9/L$ (VR: $4.5 -11 \times 10^9/L$) con ligera neutrofilia, conteo de plaquetas en $208 \times 10^9/L$ (VR: $150-450 \times 10^9/L$), conteo de reticulocitos: 6 % (VR: ≤ 2 %).

Velocidad de sedimentación globular de 126 mm/h.

Estudio de química sanguínea: creatinina 70 $\mu\text{mol/L}$ (VR: 47 - 113), ALAT 67 UI/L (VR: < 49) , ASAT 100 UI/L (VR: < 40) , bilirrubina total 26,8 $\mu\text{mol/L}$ (VR: <17), bilirrubina indirecta 18,1 (VR: <12), proteínas totales 57 g/L (VR: 60 - 80), albúmina 30 g/L (VR: 34 - 50), LDH 1860 UI/L (VR: 200 - 400).

Hormonas tiroideas: TSH: 1.52 $\mu\text{UI/ml}$ (0,27-3.75), T4: 106.7 nmol/l (55-160).

Estudios microbiológicos: antígeno de superficie, anticuerpos contra el virus de la hepatitis C, ELISA para VIH y la VDRL para sífilis fueron negativos.

Ecografía de tiroides: Glándula aumentada de tamaño difusamente, con imágenes nodulares en ambos lóbulos, la mayor hacia el izquierdo e istmo, heterogénea, con áreas de necrosis en su interior que mide 19 x 28 mm muy vascularizada.

TAC simple de tórax/abdomen y pelvis con cortes a 5 mm: Tiroides multinodular, adenopatías cervicales, la mayor de 18 x16 mm. No alteraciones pleuropulmonares ni mediastinales, hepatoesplenomegalia difusa, múltiples adenopatías intraabdominales y retroperitoneales extendiéndose desde el hilio hepático, hilio esplénico, peripancreáticas, retrocraurales y paraórticas hasta la bifurcación de las ilíacas, la mayor de 27 x 32 mm.

Biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) de tiroides: Informa proceso linfoproliferativo de alto grado, de tipo no hodgkiniano con inmunocitoquímica positiva para un Linfoma difuso de células grandes B, CD20 (+), tiroglobulina (-).

Biopsia ganglionar: Linfoma difuso de células grandes B, CD20 (+),

Medulograma: Imposible de recoger muestra por autoaglutinación (en habitación climatizada).

Biopsia de médula ósea: hiperplasia eritropoyética ligera, sistemas megacariopoyético y granulopoyético íntegros.

Prueba de antiglobulina directa fue positiva para anti C3, el eluido eritrocitario fue no reactivo, autoanticuerpos IgM +. La prueba de antiglobulina indirecta fue negativa.

Crioaglutininas: positiva con títulos de 1:10000 a 4 °C y de 1:4000 a 30°C, con hematies de fenotipo OI y Oi.

Se decide iniciar tratamiento con quimioterapia, esquema R-CHOP (rituximab 375 mg/m² i.v. d1, ciclofosfamida 750 mg/m² i.v. d1, adriamicina 50 mg/m² i.v. d1, vincristina 1.4 mg/m² i.v. (max. 2 mg) d1, prednisona 100 mg v.o. d1-5) cada 21 días por 8 ciclos y radioterapia sobre el cuello, con dosis total de 20Gy.

Al término del tratamiento se evalúa la respuesta. Solo presentaba lesiones cutáneas cicatrizales, con resolución de los títulos de crioaglutininas con estudios imagenológicos evolutivos (U.S abdominal, TAC de tórax y abdomen) evidenciaron respuesta completa.

Actualmente la paciente está en remisión, sin tratamiento.



Figura. Lesiones cutáneas iniciales

DISCUSIÓN

El frotis de sangre periférica y la prueba de antiglobulina directa son importantes para identificar una anemia hemolítica autoinmune.² En esta paciente, la hiperbiliruminemia, la reticulocitosis, la elevación de la deshidrogenasa láctica, la prueba de antiglobulina directa positiva a C3 y la presencia de crioaglutininas IgM, fueron consistentes para el diagnóstico de anemia hemolítica autoinmune (AHAI) por anticuerpos fríos, tipo síndrome de aglutinina fría (SAF).

En el caso presentado no existieron manifestaciones clínicas de infecciones por virus o micoplasma, los estudios microbiológicos fueron negativos. Sin embargo, la paciente tenía toda un conjunto de síntomas que apuntaban hacia un proceso sistémico de naturaleza neoplásica, que más tarde los estudios histopatológicos demostraron; por lo que este sería un caso de AHAI por anticuerpos fríos secundario a una neoplasia, en este caso un linfoma de alto grado de malignidad, el linfoma difuso de células grandes B de tiroides.

Coexisten en la paciente la infrecuente asociación de un linfoma de este tipo en la glándula tiroidea (dónde no son frecuentes estas neoplasias) junto a una forma inusual de síndrome paraneoplásico, la AHAI por anticuerpos fríos.

Muchos pacientes con SAF presentan acrocianosis cuando se exponen a bajas temperaturas, la que desaparece con el calentamiento. Este signo se produce por éstasis sanguínea debida a la autoaglutinación de los eritrocitos en los capilares de la piel. La acrocianosis asociada al SAF

debe diferenciarse del fenómeno de Raynaud. En la primera, la coloración azul oscura de las regiones distales se revierte rápidamente con el calentamiento. En el fenómeno de Raynaud, los extremos distales se tornan blancos por vasoespasmo, luego una tonalidad azulada y luego rojiza. Por otra parte, el cambio de coloración por el frío en el SAF puede afectar todos los dedos a la vez, mientras que en el fenómeno de Raynaud se expresa en uno o dos dedos y los restantes permanecen normales.² En el caso estudiado las manifestaciones vasculares se presentaron en forma de acrocianosis, lívido reticularis y lesiones isquémicas por obstrucción de los capilares periféricos por los conglomerados de hematíes aglutinados.

La palidez y la ictericia pueden estar presentes en estos pacientes y su intensidad depende del ritmo de hemólisis y la capacidad hepática de excretar la bilirrubina. La frecuencia de hepatomegalia y la esplenomegalia en las diferentes investigaciones es variable.² La paciente presentó hepatoesplenomegalia, sin embargo hay que tener en cuenta que probablemente estarían producidas por infiltración linfomatosa.

Con frecuencia los títulos de crioaglutininas se encuentran elevados por encima de 256, pero excepcionalmente no se observa en algunos casos.²

La biopsia de médula ósea mostró una hiperplasia eritropoyética con hematopoyesis normal de las restantes líneas celulares, lo que indica una respuesta medular compensatoria a la citopenia, sin evidencia de anormalidad de la médula ósea.

La mayoría de los casos de SAF solo presentan una anemia hemolítica moderada con niveles de hemoglobina entre 90 y 120 g/L y solo requieren evitar la exposición a las temperaturas frías y en caso de estar expuesto a estas, emplear vestimenta apropiada (abrigos, medias gruesas, bufandas, etc), para evitar los cuadros agudos de hemólisis. Los pacientes con anemias moderadas o severas requieren tratamiento medicamentoso.²

El tratamiento de una AHAI por anticuerpos fríos de causa primaria no es el mismo que el de una secundaria a otros procesos, en las que tratando y controlando la enfermedad de base es suficiente para que el proceso remita; como es el caso analizado. Podemos observar que luego que el sujeto inició la medicación con quimioterapia R-CHOP (tratamiento estándar para los linfomas difusos

de células grandes B), las manifestaciones de AHAI fueron remitiendo poco a poco hasta desaparecer. Esto evidencia el postulado que afirma que los síndromes paraneoplásicos remiten al controlar el tumor primario.

Hay que añadir la salvedad que el tratamiento de este linfoma incluye un fármaco que es a su vez tratamiento de primera línea en casos de SAF primarios, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 rituximab.^{4,5} Por lo que esto puede haber influido en la resolutiveidad del cuadro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Muñiz E, Canals C, Nogués N. Anemia hemolítica autoinmune y transfusión. En: Cortés a, León G, Muñoz M y Jaramillo S, Eds. Aplicaciones y práctica de la Medicina Transfusional. 1a ed. Santiago de Cali: GCIAMT; 2012. p.135- 752.
2. Berentsen S, Tjønnfjord GE. Diagnosis and treatment of cold agglutinin mediated autoimmune hemolytic anemia. *Blood Rev.*2012;26:107–15.
3. Fatima S, Siddiqui WA, Alshehri A. Primary Thyroid Lymphoma: Case Series with review of Literature. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2014; 30(Suppl 1):S346–8
4. Stein SA, Wartofsky L (2013) Primary thyroid lymphoma: a clinical review. *J Clin Endocrinol Metab.* 98:3131–8.
5. Yang L, Wang A, Zhang Y, Mu Y. 12 cases of primary thyroid lymphoma in China. *J Endocrinol Invest.*2015; 38 (7):739-44..

