

Manejo clínico y diagnóstico terapéutico de un caso presuntivo de anemia hemolítica inmunomediada canina

Clinical management and therapeutic diagnosis of a presumptive case of canine immune-mediated hemolytic anemia

José Pablo Solano-Rodríguez¹, Marcela Suárez-Esquivel², Nancy Astorga-Miranda³

¹ Dirección de Medicamentos Veterinarios, Servicio Nacional de Salud Animal, Ministerio de Agricultura y Ganadería

² Cátedra de Fisiología, Escuela de Medicina Veterinaria, Universidad Nacional. Email: marcela.suarez.esquivel@una.cr

³ Cátedra de Especies Menores, Escuela de Medicina Veterinaria, Universidad Nacional. Email: nancy.astorga.miranda@una.cr

Recibido: 17 de febrero de 2014. *Corregido:* 12 de Diciembre de 2014. *Aceptado:* 30 de Enero de 2015.

Resumen: Las enfermedades autoinmunes (EAI) continúan representando un gran reto diagnóstico en medicina veterinaria y pueden ser confundidas fácilmente con otras patologías. El objetivo de este trabajo es ilustrar dicha situación con un caso presuntivo de anemia hemolítica autoinmune canina, una de las EAI más frecuente en caninos. Este caso fue atendido en el Hospital de Especies Menores y Silvestres de la Escuela de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional.

Se recibió una hembra Pastor Australiano de 7 años, remitida para una transfusión sanguínea debido a sospecha de erliquiosis canina. Ante los resultados del examen objetivo general, y las pruebas de laboratorio, se sospechó que presentaba anemia hemolítica autoinmune. La paciente fue hospitalizada por 13 días, durante los cuales recibió el tratamiento indicado por la literatura; se monitorizó su evolución y respuesta a la terapia. La paciente fue dada de alta y, ocho meses después, no se reportó recidiva ni efectos adversos por la terapia suministrada.

Palabras clave: autoinmune, anemia hemolítica, caninos.

Abstract: Autoimmune diseases (AID) continue to represent a major diagnostic challenge to veterinary practitioners and can be easily confused with other pathologies. It is the intent of this paper to exemplify this situation using a presumptive case of autoimmune hemolytic anemia, one of the most frequent autoimmune diseases in dogs. This case was referred to the Hospital for Wild and Minor Species from the School of Veterinary Medicine at Universidad Nacional (Costa Rica).

A seven year old female Australian Shepherd was admitted for a blood transfusion with a presumptive diagnosis of canine ehrlichiosis. However, based on lab results and the physical examination, a diagnostic of canine autoimmune hemolytic anemia was suspected. The patient was hospitalized for thirteen days and received the appropriate treatment according to the current literature. The patient's evolution and response to therapy were monitored. The patient was discharged and eight months later neither adverse effects to the therapy nor recurrence of the disease were reported.

Keywords: autoimmune, hemolytic anemia, canine.



Autor para correspondencia.
Email: joesol80@yahoo.com



INTRODUCCIÓN

La anemia hemolítica inmunomediada canina (AHIC) es una de las causas más comunes de anemia en perros. Consiste de una reacción de hipersensibilidad tipo II, en la que anticuerpos (Ac) anti-eritrocitos se unen a la membrana de estas células, lo cual resulta en la hemólisis intravascular vía activación del complemento, o destrucción extravascular por el sistema fagocítico mononuclear.

De acuerdo con su origen, la AHIC se clasifica en primaria o secundaria. El 75% de los casos muestra la forma primaria o idiopática (Piek et al. 2008; Chervier et al. 2012). La AHIC secundaria es desencadenada por neoplasias, enfermedades infecciosas crónicas, exposición a medicamentos, toxinas o vacunas (Piek et al. 2008; Tan et al. 2012).

Las razas más afectadas son: Cocker Spaniel Inglés, Viejo Ovejero Inglés, Poodle, Springer Spaniel Inglés, Maltés, Vizslas Húngaro y Airedale Terrier (Piek et al. 2008; McAlees 2010; Swann & Skelly 2011). La prevalencia es mayor en hembras enteras, que son más susceptibles durante el estro y la lactancia (Ishihara et al. 2010; McAlees 2010; Swann & Skelly 2011). Las edades de presentación van desde 7 meses a 14 años, con 6 años como media (McAlees 2010).

Los signos clínicos incluyen: letargia, inapetencia, pigmenturia, taquicardia, mucosas pálidas, fiebre, leucocitosis con desviación a la izquierda, monocitosis, ictericia, trombocitopenia y petequias (Piek et al. 2008; Swann & Skelly 2011). Además, induce un estado de hipercoagulación durante el periodo de hemólisis aguda, que favorece una alta mortalidad en las primeras dos semanas de internamiento (Weiss & Brazzell 2006; Mitchell et al. 2009; Piek et al. 2011).

El diagnóstico incluye la prueba de aglutinación positiva directa (PAPD), detección de esferocitosis marcada y autoaglutinación. Sin embargo, estos métodos no distinguen entre AHIC primaria o secundaria (Piek et al. 2008).

El tratamiento incluye el restablecimiento y mantenimiento de la perfusión tisular con fluidos cristaloides y terapia inmunosupresora mediante glucocorticoides (Giger 2005; Piek et al. 2008). Las transfusiones sanguíneas representan un riesgo potencial (Giger 2005). No se recomienda la aplicación de anticoagulantes a menos que haya evidencia de coagulación intravascular (Giger 2005).

Se reporta el manejo y evolución clínica de un caso de AHIC en una hembra entera, Pastor Australiano de 7 años. Este reporte se consideró pertinente por la inespecificidad de los signos clínicos asociados con la AHIC, que pueden ser confundidos con patologías infecciosas como la erliquiosis.

CASO CLÍNICO

Historia

El 2 de junio del 2012 (02/06) se recibió, en el Hospital de Especies Menores y Silvestres de la Universidad Nacional (HEMS) un canino, Pastor Australiano, hembra entera de 7 años. La

paciente ingresó remitida con la indicación de realizar una segunda transfusión sanguínea y un diagnóstico presuntivo de erliquiosis canina aguda.

La anamnesis incluyó inapetencia, decaimiento y debilidad, pero estado alerta y un cuadro de vómito aislado, tres días antes de su internamiento. Mes y medio previo a su ingreso en el HEMS, el médico remitente realizó una primera transfusión y prescribió dos meses de doxiciclina, con base en el diagnóstico presuntivo. Ante el continuo deterioro de la paciente, pese al tratamiento, el médico remitente optó por recomendar, a la propietaria, realizar una segunda transfusión en el HEMS.

Exámenes hematológicos, realizados en un laboratorio externo, reportaron un hematocrito (Htc) de 7%, y autoaglutinación, hallazgo señalado como compatible con anemia hemolítica autoinmune por dicho laboratorio.

Exámenes, tratamiento y evolución

El examen objetivo general, realizado cuando ingresó al HEMS, mostró: mucosas ictéricas, 37.8°C de temperatura, frecuencia cardíaca (FC) en 168 latidos por minuto (lpm), pulso de 160 lpm, jadeo, actitud alerta y debilidad generalizada. En vista de las anormalidades reportadas en el examen de sangre del laboratorio externo, se recomendó no efectuar la transfusión y realizar una evaluación adicional.

Se realizó un hemograma en el HEMS, en un equipo automatizado marca Abaxis Vetscan HM2®, que mostró: Htc en 5%, trombocitopenia y leucocitosis marcada. Ante los hallazgos clínicos y hematológicos, se propuso anemia hemolítica, como diagnóstico presuntivo. Por tanto, la doxiciclina y la transfusión fueron suspendidas, pues se podría exacerbar el cuadro hemolítico de la paciente.

Se instauró terapia de fluidos, con soporte de aminoácidos y dextrosa; terapia, con dexametasona intravenosa, 0.4 mg/Kg cada 24 horas.

Durante los primeros seis días de hospitalización, la paciente sufrió postración. Se mantuvo inapetente, y desarrolló taquipnea. La terapia se enfocó, en este momento, en tres aspectos: (i) mantener la perfusión tisular, (ii) dar el soporte vital adecuado y (iii) disminuir la reacción inmune. La perfusión tisular se controló mediante la terapia de fluidos con cristaloides isotónicos. El soporte vital se logró con el aporte de vitaminas, minerales y dextrosa, junto con los cristaloides y con la alimentación asistida. La paciente respondió, de manera poco entusiasta, a la alimentación asistida. Cuando un paciente no come por su cuenta o no es factible la alimentación asistida (por la reacción del paciente o por patologías que impidan este proceso), lo recomendable es aplicar una sonda de alimentación (Eirman & Michel 2009). No obstante, ante un Htc tan bajo, se consideró muy elevado el riesgo anestésico en esta paciente (necesario para colocar dicha sonda), por lo cual, no se realizó este abordaje. El tercer aspecto (disminuir la reacción inmune) se logró con la administración de dexametasona.

Al día siete de internamiento, la paciente aceptó pequeñas cantidades de alimento, por lo cual se cambió el tratamiento inmunosupresor a prednisolona oral, dosis 1.5 mg/Kg cada 24 horas.



La evolución de la paciente, durante su internamiento, fue controlado mediante evaluación hematológica, realizada en el Laboratorio de Análisis Clínicos de la Escuela de Medicina Veterinaria (cuadro 1). Dado que la propietaria insistió en la posibilidad de una transfusión, se realizaron tres pruebas de compatibilidad, en tres ocasiones diferentes, con el fin de hallar un donador potencial. Los resultados, en todas las ocasiones, incluyeron severa leucocitosis, suero icterico, esferocitosis y autoaglutinación, por lo que no se logró determinar la compatibilidad con el donador.

Cuadro 1. Valores hematológicos de la paciente durante su internamiento en el HEMS.

PARÁMETRO	Unidad	FECHA					
		02/06 †	04/06	07/06	10/06	15/06	22/06
Hematocrito	%	5.0	4.5	4.7	8.8	12.4	26.8
Hemoglobina	g/dL	4.4	3.6	4.2	3.8	6.1	8.0
C.H.C.M.†	g/dL	85.9	80	89.4	57.5	49.2	29.8
C. plaquetas	cel/μL	98	133	217	244	783	888
C. Leucocitos	cel/μL	39 540	65 260	65 470	40 080	54 940	26 720
N. Bandas	cel/μL	0	0	0	0	0	0
Neutrófilos	cel/μL	32 370	46 820	49 160	29 410	42 520	24 030
Basófilos	cel/μL	60	110	110	60	230	90
Eosinófilos	cel/μL	540	690	420	210	240	80
Linfocitos	cel/μL	3 980	11 430	11 800	8 420	8 400	1 390
Monocitos	cel/μL	2 590	6210	3 980	1 980	3 550	1130

† Concentración de hemoglobina corpuscular media

‡ Evaluación al ingreso al HEMS, en equipo automatizado Abaxis Vetscan HM 2

El décimo día de internamiento (11/06), la paciente ingirió mayor cantidad de alimento; se observó mejoría en los valores hematológicos (evaluados el día previo) y en los parámetros fisiológicos (Cuadros 1 y 2).

Con base en el último resultado de hematología, el día 15/06, y la mejoría clínica observada, la paciente se dio de alta. Se indicó continuar la terapia con prednisolona durante los 15 días siguientes. Una semana después de la salida de la paciente (22/06), regresó al HEMS para seguimiento. Los resultados del hemograma evidenciaron un aumento considerable del Htc y una disminución importante en el conteo de células blancas (Cuadro 1).

Cuadro 2. Evolución de algunos parámetros fisiológicos de la paciente durante los primeros 10 días de internamiento en el HEMS

Fecha	Parámetro			
	Estado general	Frec. cardiaca (ltm)	Frec. resp (rpm)†	Pulso (ltm)
02/06	Decaimiento	160	Jadeo	160
03/06	Decaimiento	160	60	160
04/06	Decaimiento	180	96	180
05/06	Decaimiento	160	80	160
06/06	Decaimiento	140	90	140
07/06	Decaimiento	130	80	130
08/06	Decaimiento	140	60	140
09/06	Leve mejoría	130	56	130
10/06	Alerta	120	48	120
11/06	Alerta	128	44	128

†Frecuencia respiratoria, rpm= respiraciones por minuto

Se recomendó seguir con la terapia inmunosupresora y se estableció una segunda cita de seguimiento para 15 días después; sin embargo, no se presentó. Se continuó verificando el estado general de la paciente vía telefónica, en tres ocasiones posteriores, reportándose la condición como muy adecuada. Se indicó suspender la terapia inmunosupresora al cumplir los dos meses, desde su inicio.

El último reporte, de la condición de la paciente, fue en febrero de 2013, en el cual la propietaria indicó que la condición de la perra era normal, sin recidiva ni efectos secundarios evidentes causados por la enfermedad o el tratamiento.

Discusión

Este caso se manejó con base en un diagnóstico presuntivo, establecido inicialmente con los datos aportados por la propietaria, el laboratorio externo y los hallazgos clínicos al recibir la paciente; y, posteriormente, mediante la evolución y respuesta favorable a la terapia seleccionada. Los hallazgos laboratoriales de las pruebas subsiguientes (esferocitosis, hemoaglutinación, anemia, ictericia y leucocitosis severa) apoyaron este diagnóstico presuntivo. A pesar de esto, es importante acotar que no se solicitó la prueba de PAPD, la cual hubiera dado mayor seguridad al diagnóstico; sin embargo, el reporte repetido de autoaglutinación, por parte del Laboratorio de Análisis Clínicos, respaldó el diagnóstico. Es importante señalar que son pocas las causas de anemia que inducen esferocitosis y aglutinación repetidamente, como en este caso; la esferocitosis en sí es un hallazgo que comúnmente orienta a un origen inmune, aunque no puede diferenciar entre mecanismos primarios y secundarios. Según la literatura, la causa más frecuente de la aparición de



estos dos hallazgos es la anemia hemolítica autoinmune, lo cual refuerza el diagnóstico presuntivo (Miller 2009).

La anemia, en casos de AHIC, se debe a la fagocitosis de eritrocitos completos por parte de los macrófagos, principalmente en el bazo; estos también pueden remover parte de la membrana, formando esferocitos (Semple & Freedman 2006; Piek et al. 2008; McAlees 2010). En este caso, se observó tanto anemia como esferocitosis, la cual se considera característica de la AHIC, aunque se puede encontrar en otras patologías como la infección por *Babesia gibsonii* o la intoxicación por cinc (Couto 2009).

En casos de AHIC, el mantenimiento de la perfusión tisular con fluidos cristaloides es importante, aunque puede disminuir más el Htc. Si esto induce signos de hipoxia tisular, se puede usar una transfusión de eritrocitos empacados. Las transfusiones representan un riesgo potencial, y la presencia de autoaglutinación dificulta seriamente la tipificación sanguínea y las pruebas de reacción cruzada, por ello se recomienda usar sangre negativa para DEA-1.1 (el grupo sanguíneo más antigénico). Si no se dispone de esta sangre, se puede utilizar oxiglobina (Giger 2005). En este caso, se consideró que realizar una transfusión sanguínea representaba un riesgo alto, pues no se contaba con el tipo de sangre recomendada. A pesar del Htc sumamente bajo, en el momento del ingreso de la paciente al HEMS, se debe considerar que la presentación de la patología inició un mes atrás, sin que afectara la movilidad de la perra, lo cual se consideró un indicio de una anemia crónica compensada. A pesar de que se discutió con la propietaria el plan terapéutico y el riesgo de una transfusión, ella insistió en buscar posibles donadores y realizar pruebas de compatibilidad. Todas las pruebas indicaron incompatibilidad, principalmente por la autoaglutinación evidente en la sangre de la paciente, que evitó una correcta lectura de la prueba, tal como menciona la literatura (Blais 2009; Giger 2009); por tanto, la transfusión no se realizó.

En estos casos, el soporte vital es de suma importancia, especialmente considerando que la paciente presentaba inapetencia, lo cual podría agravar la anemia. A pesar de esto, no se utilizó una sonda de alimentación, pues en la condición de la paciente (con el Htc severamente disminuido), se consideró el riesgo anestésico inaceptablemente alto; por ello, se optó por continuar la alimentación asistida. Aunque la paciente opuso resistencia, no se agitó indebidamente por este abordaje clínico.

Con el fin de reducir la respuesta autoinmune, se utiliza terapia inmunosupresora, con glucocorticoides (prednisolona 1-2mg/Kg BID) como medicamento de primera elección (Giger 2005; Piek et al. 2008). Los glucocorticoides interfieren con la función de los macrófagos, con lo que disminuye la eliminación de los eritrocitos. De forma alternativa, se puede utilizar dexametasona (0.2-0.4mg/Kg BID) oral o parenteral. La respuesta a la terapia se observa con un incremento o estabilización del Htc, reticulocitosis, disminución de la autoaglutinación y pocos esferocitos (Giger 2005; Piek et al. 2008; Swann & Skelly 2011).

En este caso, la dexametasona se seleccionó por su rápido efecto y por ser de uso intravenoso, dado que la paciente se encontraba inapetente y, el uso de corticosteroides, vía oral, podría ocasionar mayor irritación gástrica que su uso parenteral. Al inicio, el Htc

de la paciente disminuyó de 5% a 4.5%; luego incrementó, gradualmente, hasta un valor de 12.41%, el día que se dio de alta (15/06). Asimismo, la leucocitosis disminuyó conforme continuó el tratamiento. El séptimo día de tratamiento (9/06), se cambió el corticosteroide a prednisolona; dado que la paciente empezó a ingerir alimento por su propia cuenta. Otro aspecto que influyó, en la decisión de utilizar prednisolona, es que, comparativamente, esta posee una menor toxicidad para terapias a largo plazo que la dexametasona. La paciente se envió a la casa, con prescripción de prednisolona, protectores gástricos y antiácidos, logrando una evolución muy satisfactoria.

En conclusión, es importante incorporar a la AHIC como un diagnóstico diferencial en casos de anemia que debe ser descartado, principalmente si se considera necesaria la realización de transfusiones sanguíneas. Idealmente, se debe utilizar la prueba de aglutinación directa; sin embargo, el cuadro clínico puede orientar hacia un diagnóstico presuntivo, que se confirma mediante la respuesta a la terapia, como ocurrió en este caso.

REFERENCIAS

- Blais, M.C. 2009. Blood Typing. *In* Blackwell's Five-Minute Veterinary Consult: Laboratory Tests and Diagnostic Procedures: Canine and Feline. S.L. Vaden *et al.* editors. Wiley-Blackwell, Iowa.
- Chervier, C., Cadoré, J.L., Rodríguez-Piñero, M.I., Deputte, B.L., and Chabanne, L.. 2012. Causes of anaemia other than acute blood loss and their clinical significance in dogs. *J. Small Anim. Pract.* 53:223–227. doi:10.1111/j.1748-5827.2012.01191.x.
- Couto, C.G. 2009. Anemia. *In* Small Animal Internal Medicine. R.W. Nelson and C.G. Couto, editors. Mosby Elsevier, Missouri.
- Eirman, L., and Michel, K.E. 2009. Enteral Nutrition. *In* Small Animal Critical Care Medicine. D.C. Silverstein and K. Hopper, editors. Elsevier Saunders, Missouri.
- Giger, U. 2005. Regenerative Anemias Caused by Blood Loss or Hemolysis. *In* Textbook of Veterinary Internal Medicine. S.J. Ettinger and E.C. Feldman, editors. W.B. Saunders, Philadelphia. 1886–1807.
- Giger, U. 2009. Blood Typing an Crossmatching. *In* Kirk's Current Veterinary Therapy XIV Edition. Bonagura, J., and D. Twedt, editors. Saunders-Elsevier, Missouri. 260-265.
- Ishihara, M., Fujino, Y., Setoguchi, A., Takahashi, M., Nakashima, K., Ohno, K., and Tsujimoto, H. 2010. Evaluation of prognostic factors and establishment of a prognostic scoring system for canine primary immune-mediated hemolytic anemia. *J. Vet. Med. Sci.* 72:465–70.
- McAlee, T.J. 2010. Immune-mediated haemolytic anaemia in 110 dogs in Victoria, Australia. *Aust. Vet. J.* 88:25–8. doi:10.1111/j.1751-0813.2009.00537.x.
- Miller, E. 2009. Immune-mediated Hemolytic Anemia. *In* Kirk's Current Veterinary Therapy XIV Edition. Bonagura, J. and D. Twedt, editors. Saunders-Elsevier, Missouri. 266-271.



- Mitchell, K.D., Kruth, S.A., Wood, R.D., and Jefferson, B. 2009. Serum Acute Phase Protein Concentrations in Dogs with Autoimmune Hemolytic Anemia. *J. Vet. Intern. Med.* 23:585–591.
- Piek, C.J., Brinkhof, B., Teske, E., Rothuizen, J., Dekker, A., and Penning, L.C. 2011. High intravascular tissue factor expression in dogs with idiopathic immune-mediated haemolytic anaemia. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 144:346–54. doi:10.1016/j.vetimm.2011.08.010.
- Piek, C.J., Junius, G., Dekker, A., Schrauwen, E., Slappendel, R.J., and Teske, E. 2008. Idiopathic Immune-Mediated Hemolytic Anemia: Treatment Outcome and Prognostic Factors in 149 Dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 22:366–373.
- Semple, J.W., and Freedman, J. 2006. Mechanisms underlying autoimmunity in hematology. *Drug Discov. Today Dis. Mech.* 3:231–235. doi:10.1016/j.ddmec.2006.06.003.
- Swann, J.W., and Skelly, B.J. 2011. Evaluation of immunosuppressive regimens for immune-mediated haemolytic anaemia: a retrospective study of 42 dogs. *J. Small Anim. Pract.* 52:353–8. doi:10.1111/j.1748-5827.2011.01074.x.
- Tan, E., Bienzle, D., Shewen, P., Kruth, S., and Wood, D. 2012. Potentially antigenic RBC membrane proteins in dogs with primary immune-mediated hemolytic anemia. *Vet. Clin. Pathol.* 41:45–55. doi:10.1111/j.1939-165X.2011.00391.x.
- Weiss, D.J., and Brazzell, J.L. 2006. Detection of Activated Platelets in Dogs with Primary. *J. Vet. Intern. Med.* 20:682–686.