SEMI
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA

FEMI
FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA

GEAS
Grupo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas

XIV REUNIÓN GEAS GRUPO DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS

21-22 OCTUBRE 2021 Madrid HOTEL MELIÁ AVENIDA AMÉRICA

LO QUE HAY DETRÁS DE LA ANEMIA

C. Lavilla Olleros, S. Castañeda Pérez, A. Gurjián Arena, C. Ausín García, M. Barrientos Guerrero, M. Villalba García, B. Pinilla Llorente.

Medicina Interna – Unidad de EAS.

SaludMadrid
Hospital Universitario Gregorio Marañón
Comunidad de Madrid

Mujer de 83 años de edad, natural de España, independiente para todas las actividades básicas / instrumentales de la vida diaria

ANTECEDENTES PERSONALES

- ✓ **Hipertensión arterial** en tratamiento con losartán
- ✓ **Diabetes mellitus tipo 2** en tratamiento con ADO (metformina) y medidas higiénico-dietéticas con buen control glucémico
- ✓ **Gastritis crónica atrófica** en tratamiento con vitamina B12 IM mensual
- ✓ **Polimialgia reumática** en 2016, en tratamiento con prednisona y metotrexate hasta agosto de 2018, posteriormente prendisona 5mg.
- ✓ **Bicitopenia** (anemia y leucopenia) 08/2018 de causa farmacológica
- ✓ **Faquectomía bilateral**

INGRESO HOSPITALARIO

(14/01 → 02/02/2019)

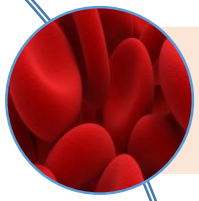
Episodio de descompensación de insuficiencia cardíaca FEVI preservada secundaria a infección respiratoria no consolidativa

Con buena evolución tras tratamiento depletivo y antibiótico

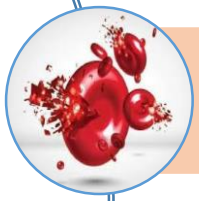
Anemia normocítica normocrómica (**8.9 g/L**) y leucopenia persistentes (**3300 leuc/mcl**

Se decide iniciar estudio de anemia intrahospitalario

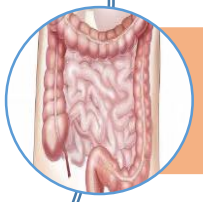
ESTUDIO DE ANEMIA EN PLANTA



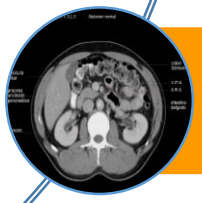
Perfil férrico alterado: **ferropenia.** Vitamina B12 y ácido fólico normales



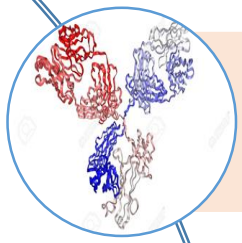
No presenta datos de **hemólisis**



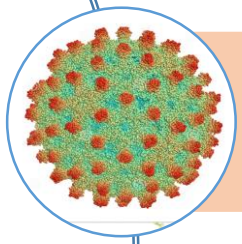
No existen **pérdidas de sangre** a nivel digestivo ni evidencia de tal en las endoscopias



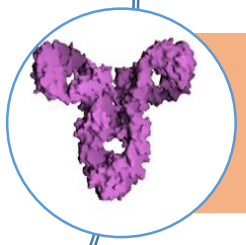
No hay imágenes sugestivas de **neoplasia** primaria en TC body



Autoinmunidad: **Ac anti-nucleares (ANA) 1/320 + , ac anti-DNA + (25), consumo de complemento sérico (C3 30.1 mg/dL y C4 7.2 mg/dL)**



Serologías: **Anti-HBc IgG+IgM y Anti-HBs:** POSITIVOS



Criocrito del 3,2%

No presenta clínica de vasculitis crioglobulinémica.

AL ALTA HOSPITALARIA

JUICIO CLÍNICO

- ✓ Bronquitis aguda no complicada resuelta
- ✓ Descompensación moderada de insuficiencia cardíaca crónica diastólica.
- ✓ Insuficiencia respiratoria parcial secundaria.
- ✓ **Anemia normocítica normocrómica multifactorial (trastornos crónicos + ferropenia)**
- ✓ **Crioglobulinemia policlonal mixta o tipo III asintomática**

- **Tratamiento al alta médica:**

- Hidroferol 0,266mcg, 1/mes.
- Furosemida 40mg 2-1-0
- ACFOL 5mg un comprimido cada 3 días.
- OPTOVITE B12 1000 mcg

ESCITALOPRAM 10 mg 1-0-0

LOSARTAN 50 mg 1-0-0

METFORMINA 850 mg 1-0-0

TARDYFERON 80 mg 15 días al mes

ACIDO FÓLICO 5 mg 1-0-0

PARACETAMOL 1g 1-0-1

OMEPRAZOL 20 mg 1-0-0

- **Seguimiento clínico y analítico en H de dia de Medicina Interna**

DE FEBRERO A AGOSTO / 2019:

Hemoglobina mantenida en torno a 9.5 g/L

El criocrito se normaliza (<1 %)

El perfil férrico se normaliza

El resto de parámetros analíticos se mantienen sin cambios

La paciente persiste con buen estado clínico y asintomática

REVISIÓN DE SEPTIEMBRE 2019

- **Situación clínica:** Astenia y disnea de pequeños esfuerzos, sin ortopnea, DPN ni aumento de perímetro de miembros inferiores. No fiebre. No otra sintomatología.

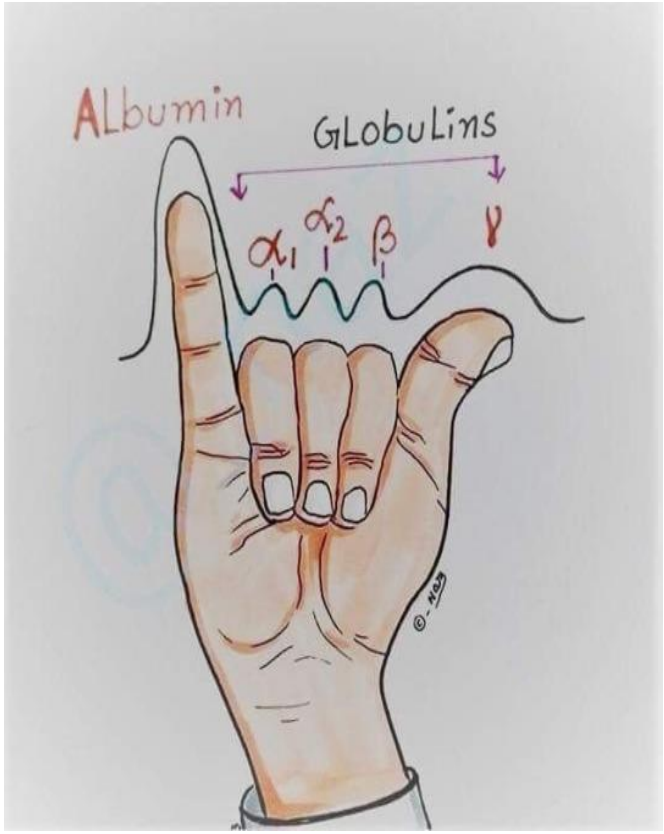
- **Exploración física:** sin datos de interés.

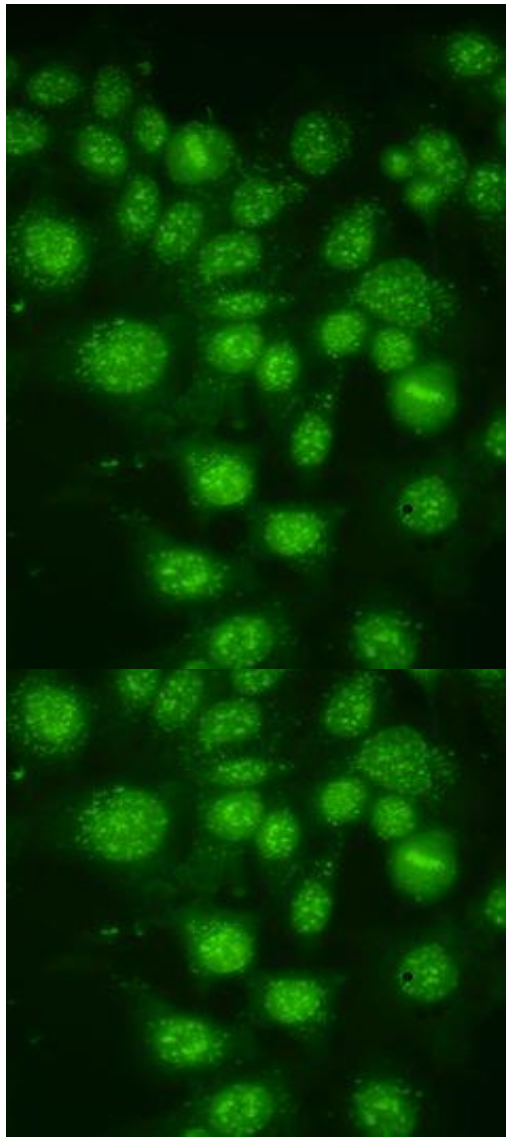
ANÁLISIS URGENTE ➡ **HEMOGLOBINA 6.8 G/L**

SE TRANSFUNDEN DOS CONCENTRADOS DE HEMATÍES Y SE REINICIA BATERÍA DE PRUEBAS PARA LA FILIACIÓN DE LA ANEMIA

NUEVO ESTUDIO DE ANEMIA (AMBULATORIO)

- **HEMOGRAMA**: Htíes 2.230.000, **Hb 6.8 g/dL,** Hto 21.4 % V.C.M. 96.2 fL H.C.M. 31.4 pg C.H.C.M. 32.7 g/dL A.D.E. 15.5 % **Reticulocitos 0.64 %** Reticulocitos Absolutos 15000/µL Plaquetas 159.000 V.P.M. 8.6 fL A.D.P. 17.7 % Plaquetocrito 0.137 % **Leucocitos 2.600 leuc/mcl** (neutr 1800, linf 500) con resto de fórmula normal. V.S.G 1ª Hora 19 mm
- **HEMOSTASIA Y BIOQUÍMICA (**con glucosa, perfil renal con iones y perfil hepático): normales
- **PROTEINAS:** Proteínas 6.1 g/dL, albúmina 3.0 g/dL, PCR 0.4 mg/dL. Fracciones en proteinograma: fr albúmina 47.6 %, fr α-1 4.1 % fr α-2 11.2 %, fr β-1 4.9 %, fr β-2 5.0 %, fr γ 7.2 %, índice albúmina/globulinas 0.9
- **PERFIL FÉRRICO**: Hierro 18 µg/dL Ferritina 629 µg/L Transferrina 147 mg/dL Índice de saturacion de transferrina 10 % Receptor soluble de transferrina 1.49 mg/L





- **VITAMINAS Y HORMONAS:** Vitamina B12 335 ng/L Folato 16.4 µg/L 25-hidroxi-vitamina D 22.1 µg/L, TSH 2.23 mUI/L PTH 88 ng/L
- **ESTUDIO DE PARAPROTEINAS:** en sangre y en orina: negativas
- **AUTOINMUNIDAD:**

→ **Ac. Anti-Nucleares IFA Positivo 1/640; Patrón Homogéneo. Ac. Anti-DNA + 42→ 115.**

→ **Anticuerpos antifosfolípidos** (ac. anti-Cardiolipina IgG; ac. anti-Cardiolipina IgM; ac. anti-Beta 2 GPI IgG; ac. anti-Beta 2 GPI IgM) **y anticoagulante lúpico,** ambos negativos en dos derminaciones separadas 12 semanas.

→ **Anticuerpos Anti-ENA:** ac. anti-SSA/RO, ac. anti-SSB/La, ac. Anti-RNP/Sm, ac. anti-SM: negativos

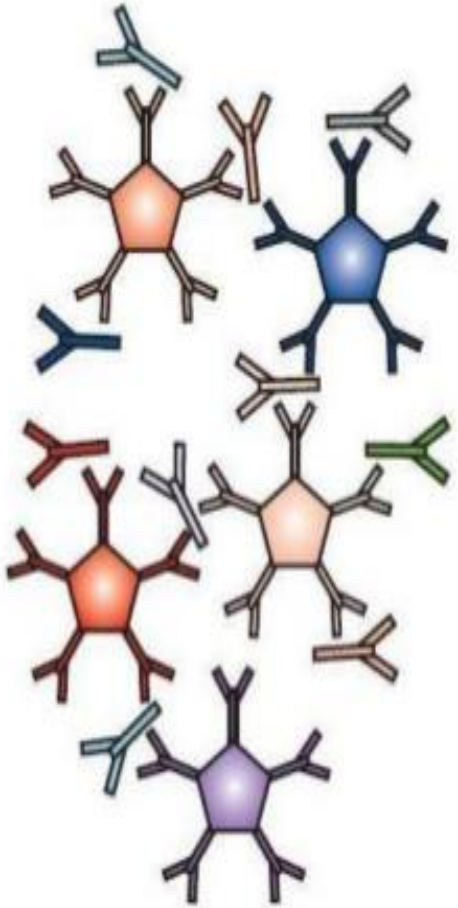
→ **Ac. asociados a miopatías inflamatorias (Myositis-LIA):** ac. anti-Jo-1, Ac. Anti-PL7, Ac. Anti-PL12 , Ac. Anti-EJ, Ac. Anti-SRP-54, Ac. Anti-Mi2, Ac. Anti-MDA-5, Ac. Anti-TIF1-y, Ac. Anti-Ku, Ac. Anti-PM/Scl, Ac. Anti-Scl-70, Ac. Anti-SSA/RO 52 Kd: negativos

→ **Factor reumatoide: 30.8 UI / ml**

→ **Inmunoquímica en suero: IgG 1830.0 mg/dL**, IgA 293.0 mg/dL, IgM 34.6 mg/dL, Complemento: **C3 29.0 mg/dL y C4 6.2 mg/dL**

→ **Anticuerpos Anti-Citoplasma de Neutrófilos (ANCA):** Ac. Anti-Mieloperoxidasa (MPO), Ac. Anti-Proteinasa 3, Ac. Anti-Citoplasma de Neutrofilos (ANCA): P-ANCA y C-ANCA, Ac. Anti-Membrana Basal Glomerular, Ac. Antifactor intrínseco y parietales: negativos

- **POBLACIONES LINFOCITARIAS:** Células T (CD3+) : 74.60 %, 472 células/µL. Células T Helper (CD3+CD4+) : 43.38 %, 280 células/µL Células T supr/cito (CD3+CD8+) : 32.33 %, 208 células/µL Cociente CD4/CD8 : 1.34 **Células B (CD19+) : 2.94 %, 18 células/µL** Céls LGL/NK(CD3-CD16/CD56+) : 21.47 %, 133 células/µL
- **NIVELES DE ERITROPOYETINA (EPO) :** normales.
- **FROTIS DE SANGRE PERIFÉRICA:** Serie roja anodina, con escasos microcitos. Plaquetas pequeñas bien granuladas, escasas hipogranulares. Algunos neutrófilos hipogranulares y/o pseudopelger. No se observan apenas linfocitos, y los visualizados tienen aspecto maduro.
- **COOMBS DIRECTO E INDIRECTO:** negativos
- **CRIOGLOBULINAS: Criocrito 2%.** Igs en sobrenadante: **IgG 1990 mg/dL** IgA 398.0 mg/dL, IgM 37.4 mg/dL**, C3 40.8 mg/dL, C4 8.4 mg/dL,** FR <20 UI/mL. Igs en crioprecipitado 1.74 mg/dL, IgA 0.28 mg/dL, IgM 0.55 mg/dL, FR <20 UI/mL. **Crioglobulina mixta policlonal**
- **Serologías: ADN VHB (PCR) Indetectable** (< 13 UI/ml). Anti-HCV: NO se detectan anticuerpos. VIH NO se detectan anticuerpos/antígenos
- **Radiografía de tórax: derrame pleural bilateral persistente pese a resolución total de la clínica de insuficiencia cardíaca (se repiten en varias ocasiones durante sus visitas a H de Día en situación estable)**



SESIÓN CLÍNICA MULTIDISCIPLINAR

Se decide ampliar estudio realizando una biopsia de médula ósea para descartar un síndrome mielodisplásico con afectación principal de la serie roja

ESTUDIO DE MÉDULA ÓSEA

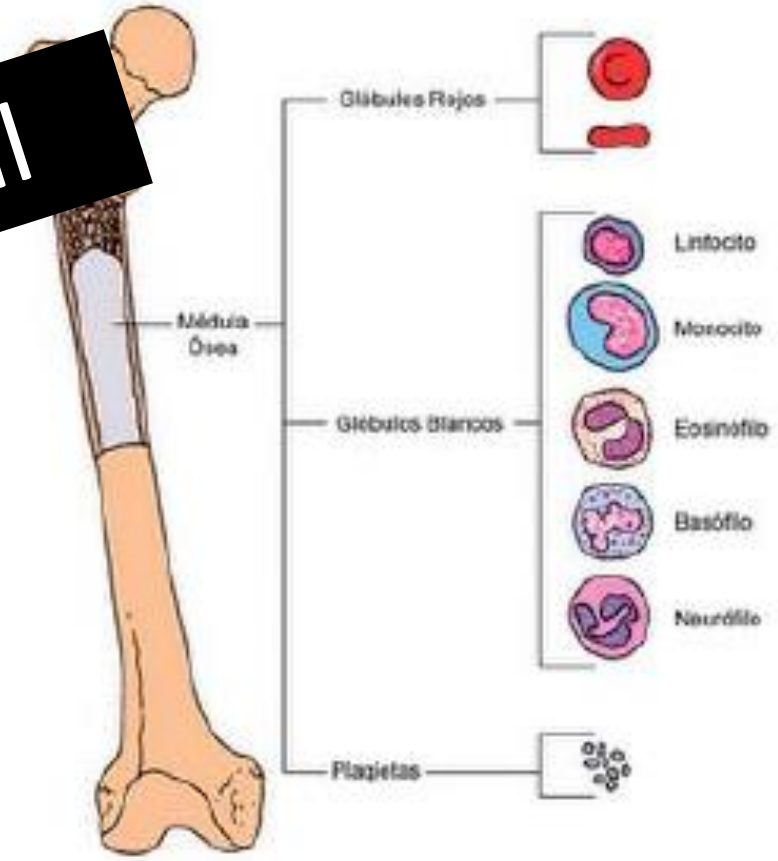
Cariotipo en médula ósea: 46 cromosomas sin alteraciones estructurales.

Médula ósea: en el momento actual **no se h**
displásicos suficientes para hacer u
incuestionable de síndrome
anomalías citogenét

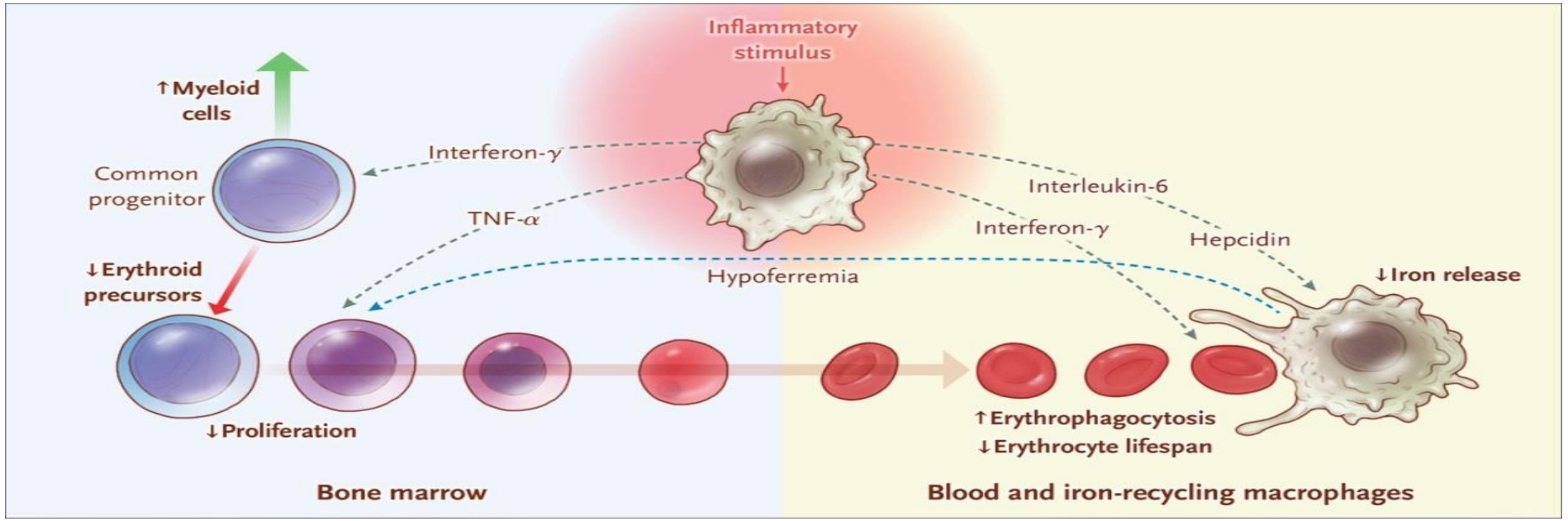
que haya

Estudio Inmunofen **:** En el momento actual **no se objetivan alteraciones significativas inmunofenotípicas ni de maduración** en la muestra de médula ósea estudiada. Llama la atención la ausencia de precursores linfoides B. Las células CD34+ mieloides no han podido ser correctamente valoradas por mala viabilidad de la muestra.

Médula ósea normal



ANEMIA INFLAMATORIA



- ✓ Anemia normocítica normocrómica, desarrollado en el contexto de **inflamación sistémica.**
- ✓ **Reprogramación medular** como respuesta a la infección/inflamación.
- ✓ Es un **trastorno de distribución de hierro.**
- ✓ **Niveles de hierro séricos:** bajos.
- ✓ **Ferritina y hepcidina plasmáticas:** elevadas

Foto tomada de: Anemia of Inflammation, Tomas Ganz, Ph.D., M.D. N Engl J Med 2019

DIFERENCIAS EN LOS BIOMARCADORES DE ANEMIA FERROPÉNICA Y ANEMIA INFLAMATORIA:

- ✓ El diagnóstico se realiza con la presencia de anemia normo-normo junto con evidencia de inflamación sistémica (VSG, PCR) y de restricción de hierro no causada por ferropenia.
- ✓ El tratamiento de elección es el **tratamiento de la enfermedad sistémica** que lo provoque, con una espectacular mejoría.

	A.Ferropénica	A.Inflamatoria
V.C.M.	↓	Normal
H.C.M.	↓	Normal
HB RETICULOCITARIA	↓	Normal
% RETIC. HIPOCRÓMICOS	↑	↓
TRANSFERRINA	↑	↓
RECEPTOR TRANSFERRINA	↑	Normal
FERRITINA	↓	↑
HEPCIDINA	↓	↑

ANTE LA SOSPECHA CLÍNICA PRINCIPAL DE ETIOLOGÍA INFLAMATORIA INICIAMOS DE FORMA EMPÍRICA TRATAMIENTO

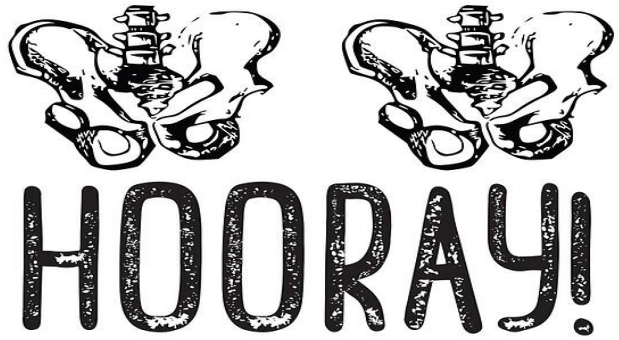
PULSOS DE 125 MG DE PREDNISONA x 3

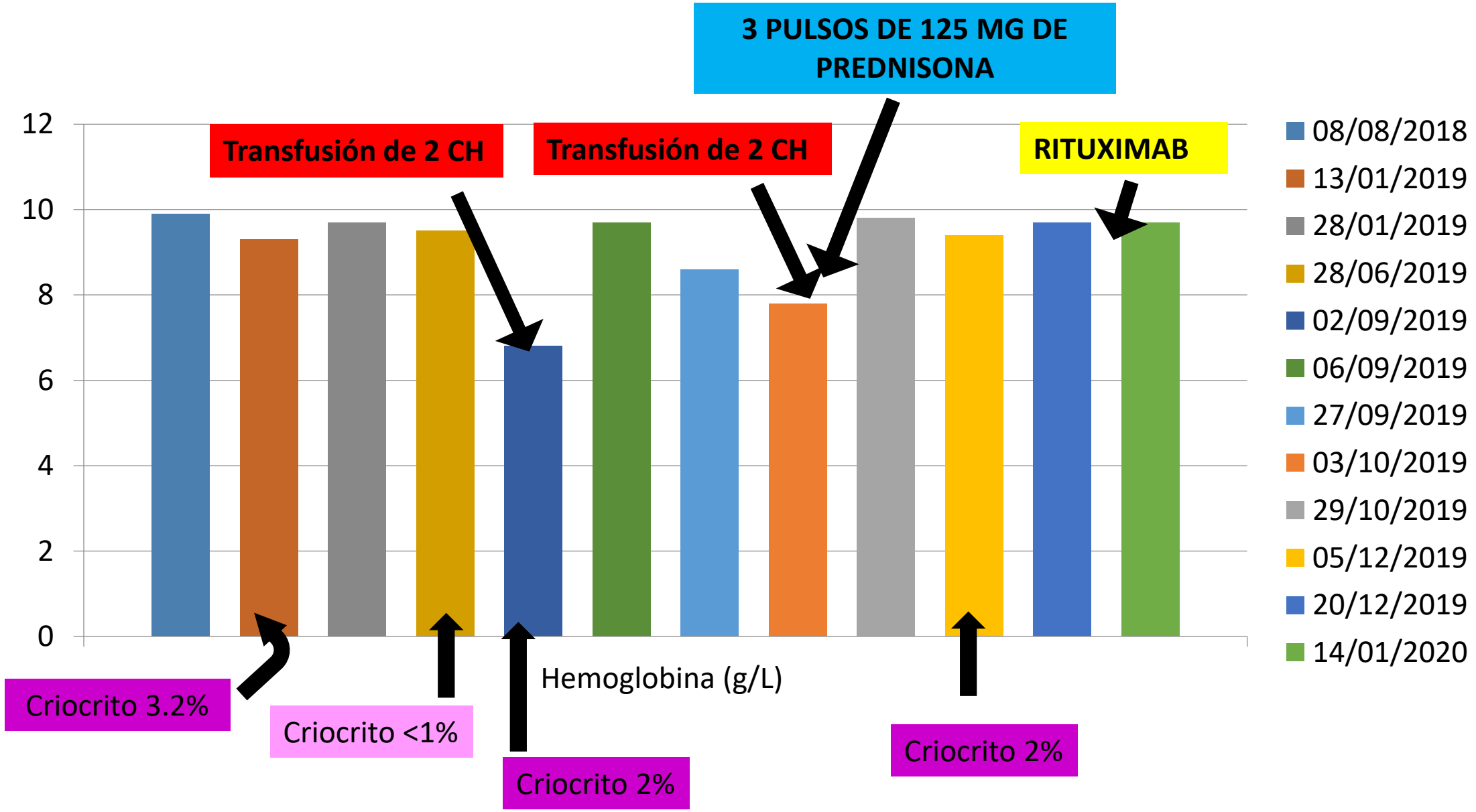
ENTECAVIR PROFILÁCTICO

AHORRADOR DE CORTICOIDES:
RITUXIMAB
1gr cada 15 días, x 2

ANTE LA ESPECTACULAR RESPUESTA AL TRATAMIENTO NOS PLANTEAMOS EL DIAGNÓSTICO DEFINITIVO

Anemia normocítica inflamatoria en el seno de una crioglobulinemia mixta esencial




3 PULSOS DE 125 MG DE PREDNISONA
Transfusión de 2 CH
Transfusión de 2 CH
RITUXIMAB
12
10
8
6
4
2
0
08/08/2018
13/01/2019
28/01/2019
28/06/2019
02/09/2019
06/09/2019
27/09/2019
03/10/2019
29/10/2019
05/12/2019
20/12/2019
14/01/2020
Hemoglobina (g/L)
Criocrito 3.2%
Criocrito <1%
Criocrito 2%
Criocrito 2%

EVOLUCIÓN POSTERIOR

- ✓ Tratamiento específico:
  - ✓ Puslsos de Metilprednisolona 125mg x3, octubre/19.
  - ✓ Tappering con Prednisona 20mg, desde octubre/19.
  - ✓ Prednisona 5mg diarios, ** desde 28 diciembre.
  - ✓ **Entecavir 0.5mg, un comprimido** al día, desde diciembre/19.
  - ✓ Rituximab 1gr, 14.01.20 y 28.01.20.
- ✓ Seguimiento en Hospital de Día, con cifras de Hb mantenidas en torno a **9.7 g/L, sin requerimientos transfusionales desde octubre/19.**
- ✓ **No** ha vuelto a presentar episodios de **anemización aguda** ni clínica de anemia desde introducción del tratamiento inmunosupresor.
- ✓ Se mantiene **seguimiento estrecho** de complicaciones y despistajes periódicos de neoplasia puesto que en ocasiones es posterior a la aparición de la crioglobulinemia.

PANDEMIA COVID Y SITUACIÓN ACTUAL

Posteriormente se pierde el seguimiento de la paciente durante unos meses por la situación de pandemia COVID19.

En este tiempo, no ha tenido que acudir a Urgencias ni ha presentado requerimientos trasfusionales.

Al reanudar las citas, cuenta **lesiones en la piel** compatibles con lupus subagudo cutáneo y con **serositis**, lo que nos ayuda a **unir las piezzas del puzzle.**

¡PLOT TWIST!

Criterio de Entrada:
ANA´s ≥ 1:80 ó una prueba equivalente positiva en células epiteliales humanas tipo 2 (Hep-2)

Manifestaciones Clínicas	Puntos
Constitucionales	
▸ Fiebre	2
Artritis	6
▸ Sinovitis caracterizada por inflamación ó derrame en ≥ 2 articulaciones ó sensibilidad en ≥ 2 articulaciones + rigidez matutina ≥ 30 min	
Cutáneos	
▸ Alopecia no cicatrizante	2
▸ Úlceras orales	2
▸ Lupus cutáneo subagudo ó lupus discoide	4
▸ Lupus cutáneo agudo	6
Neurológicos	
▸ Delirium	2
▸ Psicosis	3
▸ Convulsiones	5
Serositis	
▸ Derrame pleural ó pericárdico	5
▸ Pericarditis aguda	6

Hematológicos	
▸ Leucopenia	3
▸ Trombocitopenia	4
▸ Hemolisis autoinmune	4
Renales	
▸ Proteinuria > 0.5 g/24 hrs	4
▸ Biopsia renal clase II ó V para nefritis lúpica	8
▸ Biopsia renal clase III ó IV para nefritis lúpica	10
Parámetros Inmunológicos	**Puntos**
Complemento	
▸ C3 bajo ó C4 bajo	3
▸ C3 bajo y C4 bajo	4
Anticuerpos antifosfolipidos	
▸ Anticuerpos anti-cardiolipina ó anti-β2GP1 ó anticoagulante lúpico	2
Anticuerpos de alta especificidad	
▸ Anti-dsDNA	6
▸ Anti-Smith	6

Los pacientes deben tener ≥ 10 puntos para ser clasificados como LES, si se cumple el criterio de entrada

CRITERIOS ACR EULAR 2019

DIAGNÓSTICO FINAL

Revisando el caso desde el punto de vista clínico y analítico cumple por tanto criterios para LES cuadrando además existencia crioglobulinemia secundaria y anemia normocítica normocrómica inflamatoria secundaria

CONCLUSIONES

✓La anemia inflamatoria es una entidad que tenemos que sospechar ante un paciente con un trastorno crónico

✓En nuestro caso, a pesar de la fragilidad de la paciente nos decidimos a tratarla con Rituximab dada su excelente respuesta inicial a esteroides, lo que permitió mejorar significativamente su calidad de vida, evitando reingresos y nuevas transfusiones

✓La Medicina Interna juega un papel esencial en este tipo de enfermedades sistémicas dado que su visión global de la persona enferma permite un manejo completo tanto de la patología principal como de sus complicaciones

✓El LES es una enfermedad sistémica autoinmune cuyo diagnóstico puede estar oculto al abordaje incial del paciente, siendo un seguimiento estrecho y un análisis detallado y en perspectiva del global del paciente lo que nos puede dar las claves diagnósticas

BIBLIOGRAFÍA

1. Anemia of Inflammation. T. Ganz, Ph.D., M.D. N Engl J Med 2019; 381:1148-1157

2. The cryoglobulinaemias. M. Ramos-Casals, J. H. Stone, M. C. Cid, X. Bosch. Lancet 2012; 379, 348-60

3. New insights in cryoglobulinemic vasculitis. F. Silva , C. Pintoa , A. Barbosa , T. Borges , C. Dias, J. Almeida. Journal of Autoimmunity 105- 102313

4. Chi H, Teng J, Wang Z, et al Do the 2019 EULAR/ACR SLE classification criteria close the door on certain groups of SLE patients? Annals of the Rheumatic Diseases Published Online First: 16 September 2019. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216253

5. Recommendations for managing the manifestations of severe and lifethreatening mixed cryoglobulinemia syndrome. M. Gallia et al. Autoimmunity Reviews 18 (2019); 778-785

GRACIAS