

Servicio de Aparato Digestivo.
Ciutat Sanitària Universitària de Bellvitge.
L'Hospitalet, Barcelona.

Anemia hemolítica autoinmune, complicación poco frecuente de la colitis ulcerosa

Castellví Suaña, J. M.^a, Perelló Juan, A.; Cervantes Arnau, X.; Guardiola Capón, J.; Baliellas Comellas, C., y Xiol Quingles, X.

SUMMARY

Autoimmune hemolytic anemia is a rare complication of ulcerative colitis. A retrospective review of the cases of ulcerative colitis treated at our hospital between January 1984 and August 1993 showed that, among 210 patients, three presented autoimmune hemolytic anemia with a positive direct Coombs' test.

They were two men and one woman suffering from a moderately active ulcerative colitis that affected the left colon. The hemolysis was diagnosed before the onset of colitis in two cases and after it in the other.

In the only patient treated with sulphasalazine, this drug was stopped without improvement. All the patients were treated with steroids, with resolution of the anemia in one of them. Healing was achieved with splenectomy in the other two. Colectomy was not necessary in any case.

After suppression of sulphasalazine and treatment with steroids, the next therapeutic option in patients with ulcerative colitis and autoimmune hemolytic anemia should be splenectomy, whereas colectomy should be only used with unresponsive patients, as well as with those affected by severe ulcerative colitis refractory to steroids.

In patients presenting with ulcerative colitis and anemia, the possibility of autoimmune hemolytic anemia has to be considered since—in spite of being rare—it is responsive to proper treatment.

KEY WORDS: Ulcerative colitis, hemolytic anemia.

Castellví Suaña, J. M.^a; Perelló Juan, A.; Cervantes Arnau, X.; Guardiola Capón, J.; Baliellas Comellas, C., y Xiol Quingles, X. Autoimmune hemolytic anemia, a rare complication of ulcerative colitis. Rev Esp Enf Digest, 1994, 86, 908-911.

RESUMEN

La anemia hemolítica autoinmune es una complicación que de forma poco frecuente se asocia a la colitis ulcerosa. Al revisar retrospectivamente los casos de colitis ulcerosa atendidos en nuestro hospital entre enero de 1984 y agosto de

1993, de un total de 210 pacientes tres presentaban anemia hemolítica autoinmune con Coombs directo positivo.

Se trataba de dos hombres y una mujer con afectación del colon izquierdo por colitis ulcerosa con actividad moderada. En dos casos el diagnóstico de la hemólisis fue previo al de la colitis ulcerosa y en el otro posterior.

En el único paciente en tratamiento con salazopirina, ésta fue suspendida sin mejoría de la anemia. Los tres casos fueron tratados con corticoides, resolviéndose la hemólisis en uno de ellos. Lo dos que no respondieron al tratamiento médico fueron esplenectomizados con curación de la anemia. En ningún caso fue necesaria la colectomía.

Después de la supresión de la salazopirina y del tratamiento con corticoides, creemos que la siguiente opción terapéutica en los pacientes con colitis ulcerosa y anemia hemolítica debe ser la esplenectomía, reservando la colectomía para los que no responden y para aquellos con colitis ulcerosa severa refractaria a los esteroides.

En los pacientes con colitis ulcerosa y anemia se debe tener en cuenta la posibilidad de anemia hemolítica autoinmune ya que, aunque es poco frecuente, responde bien a un tratamiento adecuado.

PALABRAS CLAVE: Colitis ulcerosa, anemia hemolítica.

INTRODUCCION

La causa más frecuente de anemia en los pacientes con colitis ulcerosa (CU) es la pérdida de sangre a través del tubo digestivo ya sea de forma aguda o crónica. La anemia de proceso crónico y la secundaria al tratamiento con salazopirina no son infrecuentes. Por el contrario la anemia hemolítica autoinmune (AHAI) raramente se asocia a la CU pero cuando lo hace puede acarrear graves consecuencias para el paciente (1-4). La AHAI asociada a la CU se produce por anticuerpos calientes generalmente del tipo IgG, siendo su fisiopatología desconocida (4, 5) y su tratamiento controvertido (2-4, 7).

Al revisar de forma retrospectiva las causas de anemia en los 210 pacientes con CU atendidos en nuestro hospital entre enero de 1984 y agosto de 1993 hemos hallado tres con AHAI con test de Coombs directo positivo.

TABLA I Principales datos clínicos de los casos de C.U. y AHAI			
	Caso 1	Caso 2	Caso 3
filiación			
sexo	mujer	varon	varon
edad	39	40	50
colitis ulcerosa			
actividad*	moderada	moderada	moderada
extensión	colon izquierdo	colon izquierdo	colon izquierdo
tratamiento	corticoides y azatioprina	corticoides salazopirina	corticoides
enf. extraintestinal	eritema nodoso	no	no
anemia			
momento del deo	previo a CU	posterior a CU	previo a CU
n.º de brotes	uno	cuatro	dos
Coombs	IgG 1/128	IgG 1/128 C ₃ y C ₄ 1/32	IgG 1/512
tratamiento	corticoides esplenectomía	corticoides esplenectomía	corticoides
evolución	resolución	resolución	resolución

(*) actividad según el índice de Truelove.

OBSERVACIONES CLINICAS (tabla I)

Caso 1

Mujer de 39 años, sin hábitos tóxicos. Amaurosis ojo izquierdo por traumatismo en la infancia. Episodios de eritema nodoso y rectorragias de 10 años de evolución no estudiados. A raíz de un episodio de 1 mes de evolución de astenia y disnea de esfuerzo en diciembre de 1989 fue diagnosticada de AHAI. Presentaba los siguientes datos analíticos: hematies 2.290.000 cel/mm³, HB 7.6 g/l, Hto 23.5%, VCM 102 fl, HCM 34 pg, CHCM 33%, leucocitos 6.700 cel/mm³ (57% segmentados, 20% linfocitos, 12% monocitos, 7% eosinófilos, 4% basófilos), plaquetas 472.000 cel/mm³, reticu-

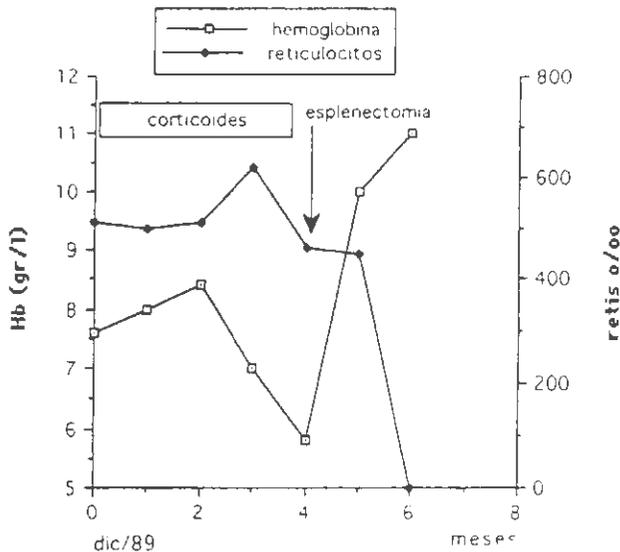


FIG. 1.—Tratamiento y evolución del pte. 1.

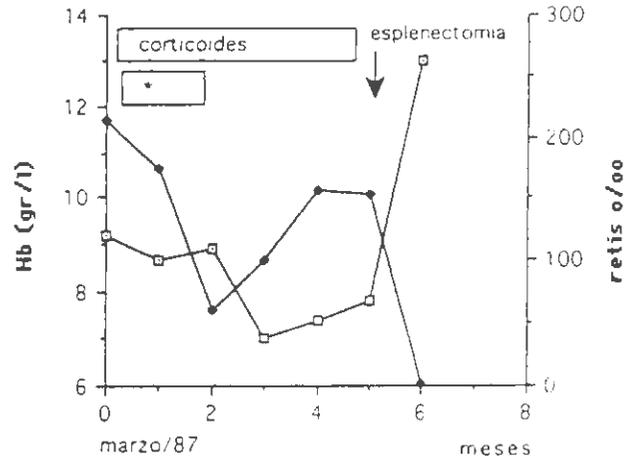


FIG. 2.—Tratamiento y evolución del pte. 2.

locitos 510%, bilirrubina total 4 mg/dl, LDH 567 U/l, Haptoglobina 20 mg/100 ml, Coombs directo positivo para IgG 1/128 y negativo para IgM y complemento. Se inició tratamiento con prednisona con mala respuesta al necesitar dosis de 1 mg/Kg/día de forma mantenida, por este motivo 5 meses más tarde se practicó esplenectomía con resolución de la anemia (fig. 1).

Un año después al presentar diarrea con sangre durante 20 días se diagnosticó de CU con afectación del colon izquierdo. Padece un brote con actividad moderada (índice de Truelove) y no tenía anemia ni evidencia de hemólisis. Inicialmente respondió al tratamiento con corticoides pero la enfermedad rebrotaba al disminuir la dosis, por lo que se sustituyó dicho tratamiento por azatioprina con buena respuesta.

Caso 2

Varón de 40 años, diagnosticado de CU en 1980 a raíz de un episodio de diarrea con sangre sin anemia. Las exploraciones practicadas mostraban afectación del colon izquierdo. Fue tratado con corticoides y salazopirina. Durante los siguientes cuatro años se controlaba con colonoscopias y salazopirina 2 g/día. En marzo de 1984 nuevo brote de la CU con actividad leve y sin anemia.

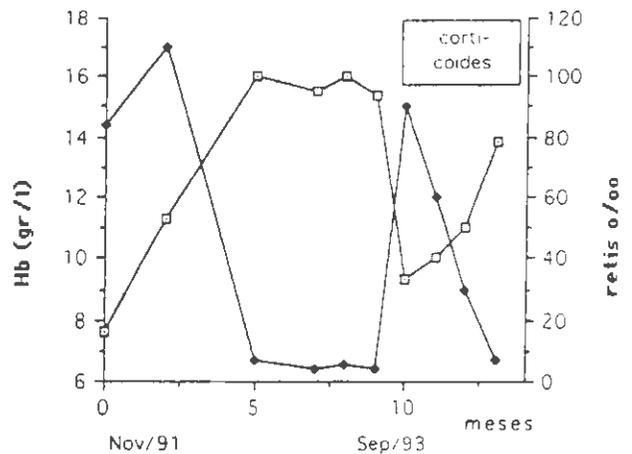


FIG. 3.—Tratamiento y evolución del pte. 3.

En febrero de 1985 coincidiendo con un brote moderado de CU se detectó AHAI Coombs directo positivo para IgG, C3 y C4. La analítica mostraba: hematíes 2.600.000 cel/mm³, Hto 25%, Hb 8,3 g/l, VCM 102 fl, HCM 32 pg, CHCM 33%, reticulocitos 214%, leucocitos 4.700 cel/mm³ (65% segmentados, 15% linfocitos, 10% monocitos, 6% eosinófilos, 4% basófilos), plaquetas 335.000 cel/mm³, bilirrubina 1,2 mg/dl, LDH 190 U/l, Haptoglobina 35 mg/100 ml. Coombs directo positivo para IgG 1/128 y para C3 y C4 1/32.

Ambas enfermedades se controlaron con dosis de 1 mg/kg/día de prednisona, continuando con salazopirina. Aparecieron nuevos brotes de hemólisis en septiembre de 1985 y abril y junio de 1986, con respuesta parcial a los corticoides. En abril de 1987 ante una nueva crisis hemolítica se retiró totalmente la salazopirina y tras cuatro meses sin mejoría, a pesar del tratamiento con esteroides, se decidió practicar esplenectomía con resolución de la anemia (fig. 2). Posteriormente presentó tres brotes más de cu sin evidencia de hemólisis.

Caso 3

Varón de 50 años, con antecedentes de enolismo y tabaquismo importantes. En noviembre de 1991 fue diagnosticado de AHAI con Coombs directo positivo para IgG. En la analítica destacaba: hematíes 2.460.000 cel/mm³, Hto 24%, Hb 7,6 g/l, VCM 126 fl, HCM 31 pg, CHCM 32%, reticulocitos 84%, leucocitos 12.300 cel/mm³ (77% neutrófilos, 12% linfocitos, 6% monocitos, 3% eosinófilos, 2% basófilos), plaquetas 559.000 cel/mm³, bilirrubina 4,3 mg/dl, LDH 748 U/l, haptoglobina 15 mg/100 ml. Coombs directo positivo para IgG 1/512 y negativo para IgM C3 y C4. También presentaba diarrea y rectorragias. La diarrea se autolimitó en 15 días y la anemia en 3 meses.

En julio de 1993 nuevo brote de diarrea con sangre y fiebre y AHAI Coombs directo positivo para IgG. El estudio endoscópico, anátomo-patológico y gammagráfico fue diagnosticado de CU con afectación del colon izquierdo con actividad moderada. Se inició tratamiento con prednisona a dosis de 1 mg/kg/día con buena respuesta que se mantuvo 5 meses más tarde al retirar el fármaco (fig. 3).

DISCUSION

La prevalencia del test de Coombs directo positivo en pacientes con CU es inferior al 2% (1), de éstos menos de la mitad desarrollan anemia hemolítica (1-3). De los 210 pacientes con CU atendidos en nuestro hospital entre enero de 1984 y agosto de 1993, tres presentaban AHAI Coombs directo positivo, lo que representa el 1,42%.

La hemólisis se produce por anticuerpos calientes generalmente del tipo IgG a veces asociados a complemento. Se han barajado diversas hipótesis fisiopatológicas, como la alteración de los antígenos de los hematíes en el tracto gastrointestinal, la respuesta inmunológica aberrante de estos pacientes o la existencia de un factor desencadenante de la actividad de unos anticuerpos ya presentes (4-8), pero ninguna de ellas ha sido probada.

No está definido cuáles son los pacientes con CU susceptibles de desarrollar AHAI. Se ha descrito en edades muy diversas, se da con mayor frecuencia en mujeres y la enfermedad suele estar activa en el momento del diagnóstico de la anemia, aunque no tiene relación con el grado de severidad ni con la extensión de la colitis (2, 3, 7, 9). El diagnóstico de AHAI casi siempre sigue al de CU, a veces se diagnostican

ambas enfermedades a la vez y raramente es previo al diagnóstico de la colitis. Tampoco se ha demostrado ninguna relación entre la AHAI en estos pacientes y el HLA (1).

En nuestra experiencia hay un predominio de varones (2/1), los tres tenían una afectación parcial del colon con brotes de CU de severidad moderada según la clasificación de Truelove (10). En uno de ellos la anemia debutó después de la colitis ulcerosa, y en los otros dos, aunque ya presentaban diarrea, el diagnóstico de CU fue posterior al de la hemólisis.

El tratamiento de elección para la AHAI asociada a CU son los corticoides, cuando éstos fracasan disponemos de otras opciones como añadir inmunosupresores (5, 7), la esplenectomía o la colectomía (2-4, 7). La salazopirina puede producir anemia por distintos mecanismos, déficit de ácido fólico, aplasia medular o hemólisis que también puede ser por formación de anticuerpos y por tanto indistinguible de la asociada CU (11-14). Por dicho motivo, cuando la AHAI debuta en el curso del tratamiento con salazopirina, la primera maniobra terapéutica debe ser la retirada de dicho fármaco, como se hizo en el caso 3, y sólo entonces iniciar el tratamiento esteroideo en caso de no mejoría. Algunos autores defienden que la colectomía debe ser la segunda opción terapéutica ya que la esplenectomía aumenta el riesgo de trombosis y de embolismo pulmonar en estos pacientes y además no cura la enfermedad fundamental ni evita el riesgo de malignización del colon (4). Asimismo, la AHAI puede debutar después de la colectomía (15, 16), por lo que ésta no tiene efectos preventivos, habiéndose demostrado la persistencia de los autoanticuerpos a pesar de la cirugía radical del colon (15, 17). En ocasiones la colectomía parcial con conservación del recto no es suficiente, debiéndose ampliar la cirugía en estos casos a proctocolectomía para curar la hemólisis, lo que supone mayor complejidad quirúrgica (9, 16).

En uno de nuestros pacientes la anemia curó con corticoides y en los otros dos se requirió esplenectomía al no responder de forma satisfactoria al tratamiento médico. No fue necesaria la cirugía del colon en ningún caso.

Nosotros, al igual que otros autores (2, 3), creemos que la colectomía debe reservarse para aquellos pacientes con CU severa y AHAI que no responden a los esteroides o como última opción para aquellos con CU poco sintomática cuando la anemia no mejora con tratamiento médico ni con esplenectomía.

La AHAI se debe tener en cuenta en los pacientes con CU y anemia, ya que es una complicación poco frecuente pero que puede responder bien a un tratamiento adecuado.

Correspondencia:

J. M.^a Castellví Suaña
Ciutat Sanitària Universitària de Bellvitge
Servicio de Aparato Digestivo (planta-19)
08907 L'Hospitalet, Barcelona

BIBLIOGRAFIA

1. Poulsen LO, Freund L, Lylloff K y Grunnet N. Positive Coombs test associated with colitis. *Acta Med Scand* 1988; 223: 75-78.

2. Gumaste V, Greenstein AJ, Meyers R y Sachar DB. Coombs positive autoimmune hemolytic anemia in ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1989; 34 (9): 1457-1461.
3. Tavarella F, Fraga J, Carvalho J et al. Autoimmune hemolytic anemia in ulcerative colitis. A case report with review of the literature. *J Clin Gastroenterol* 1991; 13 (4): 445-447.
4. Basista MH y Roe DC. A case presentation of hemolytic anemia in ulcerative colitis and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 1986; 81 (10): 990-992.
5. Shashaty GC, Rath CE y Britt EJ. Autoimmune hemolytic anemia associated with ulcerative colitis. *Am J Hematol* 1977; 3: 199-208.
6. Black G, Esinger AJ, Loehry CA, et al. Ulcerative colitis with autoimmune hemolytic anemia. *Br Med J* 1969; 2: 31-32.
7. Lang B, Weber S y Maas D. Die autoimmunhämolytische anämie bei colitis ulcerosa. *Schweiz Med Wschr* 1985; 115 (26): 897-902.
8. Jacob J y Lance KP. Antibody coated red cells with and without hemolysis in chronic ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1976; 65: 324-328.
9. Bell D, Urban E, Sears DA, et al. Ulcerative colitis complicated by autoimmune hemolytic anemia. *South Med J* 1981; 74: 359-361.
10. Truelove SC y Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis. Final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955; 2: 1041-1048.
11. Pounder RE, Craven ER, Henthorn JS y Bannatyne JM. Red cell abnormalities associated with sulphasalazine maintenance therapy for ulcerative colitis. *Gut* 1975; 16: 181-185.
12. Das KM, Eastwood MA, Mc Manus JPA y Sircus W. Adverse reactions during salicylazosulfapyridine therapy and the relation with drug metabolism and acetylator phenotype. *N Engl J med* 1973; 289 (10): 491-495.
13. Mayer LL y Janowitz H. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. En: Kirsner JB, Shorter RG. Inflammatory bowel disease. Third edition. Philadelphia: Lea & Febiger, 1988; 299-317.
14. Fishman FL, Baron JM y Orhna. Non-oxidative hemolysis due to salicylazosulfapyridine: evidence for an immune mechanism. *Gastroenterology* 1973; 64: 727-728.
15. Keene WR. Uncommon abnormalities of blood associated with chronic ulcerative colitis. *Med Clin N Amer* 1966; 50: 535-541.
16. Thomas M, Homberg JC, Huguet C y Ricordeau P. Anémie hémolytique auto-immune au cours d'une rectocolite hémorragique. *Nouv Presse Méd* 1972; 1: 2825-2826.
17. Devesa F, Pérez Aguilar F, Carbonell F, et al. Anemia hemolítica autoinmune asociada a colitis ulcerosa. *Med Clin (Barc)* 1980; 74: 329-332.

Recibido: 4-IV-94.