

Síndrome por aglutininas frías secundario a mononucleosis infecciosa: reporte de un caso

Cold agglutinin syndrome associated with infectious mononucleosis: A case report

Diego Alejandro Garzón-Recalde^{1a}, Elizabeth Rentería-Castillo^{2b}, Juan Carlos Anda-Garay^{1c}

Resumen

Introducción: el síndrome por aglutininas frías (SAF) es una anemia hemolítica mediada por anticuerpos principalmente de tipo IgM, cuya máxima actividad se da a 4 °C. Se presenta en el contexto de enfermedades infecciosas, autoinmunes o neoplásicas por la formación de anticuerpos que tienen reacción cruzada contra antígenos eritrocitarios, particularmente del sistema I. En este trabajo presentamos un caso de SAF asociado a reactivación del virus de Epstein-Barr (VEB) en un paciente con primoinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Caso clínico: hombre de 22 años, sin antecedentes patológicos, hospitalizado por síndrome mononucleósico y anémico. Presentó hemoglobina de 3.7 g/dL y elevación de lactato deshidrogenasa. En el frotis de sangre periférica se observó esferocitosis, policromasia y eritrocitos nucleados. Se confirmó infección por VEB con serología y carga viral, así como infección por VIH seronegativa, con carga viral positiva. La prueba de antiglobulina directa monoespecífica a C3d fue positiva y el rastreo de anticuerpos irregulares demostró un anticuerpo anti-I. El paciente recibió soporte transfusional y tratamiento conservador, con remisión del cuadro a las 2 semanas de su ingreso.

Conclusiones: el SAF es una complicación poco frecuente de la mononucleosis infecciosa, potencialmente mortal, la cual debe ser considerada ante hallazgos sugestivos de hemólisis con la finalidad de iniciar medidas de soporte de forma oportuna.

Abstract

Background: Cold agglutinin syndrome (CAS) is a hemolytic anemia mediated by antibodies, mainly IgM, whose maximum activity occurs at 4 °C. It happens secondary to infectious, autoimmune or neoplastic diseases, due to the formation of antibodies that cross-react against erythrocyte antigens, particularly of the I system. Here, we describe a case of CAS associated to Epstein-Barr virus (EBV) reactivation in a patient with primary human immunodeficiency virus (HIV) infection.

Clinical case: 22-year old man with no medical history, hospitalized due to mononucleosis and anemic syndrome. Hemoglobin of 3.7 g/dL and elevation of lactate dehydrogenase were documented. In the peripheral blood smear it was observed spherocytosis, polychromasia and nucleated erythrocytes. EBV infection was confirmed with serology and viral load, as well as seronegative HIV infection with positive viral load. The C3d monospecific direct antiglobulin test was positive and an irregular antibody screening revealed the presence of an anti-I antibody. The patient received transfusion support and conservative treatment, with remission of the symptoms 2 weeks after admission.

Conclusions: Cold agglutinin syndrome is a rare, potentially fatal complication of infectious mononucleosis, which should be considered in the face of findings suggestive of hemolysis in order to initiate support measures in a timely manner.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Servicio de Medicina Interna. Ciudad de México, México

²Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona 2-A “Francisco del Paso y Troncoso”, Servicio de Hematología. Ciudad de México, México

ORCID: 0000-0003-2407-9940^a, 0000-0001-5271-1179^b, 0000-0003-0290-2078^c

Palabras clave

Anemia Hemolítica Autoinmune
Enfermedad por Crioaglutininas
Infecciones por Virus de Epstein-Barr
Mononucleosis Infecciosa
Prueba de Coombs

Keywords

Autoimmune Hemolytic Anemia
Cold Agglutinin Disease
Epstein-Barr Virus Infections
Infectious Mononucleosis
Coombs Test

Fecha de recibido: 22/08/2023

Fecha de aceptado: 25/09/2023

Comunicación con:

Diego Alejandro Garzón Recalde
✉ garzondie9398@gmail.com
☎ 55 7085 8455

Cómo citar este artículo: Garzón-Recalde DA, Rentería-Castillo E, Anda-Garay JC. Síndrome por aglutininas frías secundario a mononucleosis infecciosa: reporte de un caso. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2024;62(1):e5613. doi: 10.5281/zenodo.10278179

Introducción

Las anemias hemolíticas autoinmunes (AHA) se definen como una disminución en la vida media de los eritrocitos, derivada de una respuesta inmunológica humoral directa (autoanticuerpos) contra antígenos eritrocitarios autólogos.^{1,2} Tiene una presentación heterogénea, desde una anemia leve hasta una amenazante para la vida, lo cual depende de la actividad del anticuerpo a diferentes temperaturas, su capacidad para fijar el complemento y la respuesta medular compensatoria.³ En el 2017, se reunió el Primer Consenso Internacional de Anemia Hemolítica Autoinmune en el Adulto; en dicha reunión se establecieron criterios diagnósticos y directrices de manejo para las principales formas de AHA.^{1,4} El síndrome por aglutininas frías (SAF) es un tipo de anemia hemolítica autoinmune mediada por anticuerpos fríos, activadores del complemento. Esta entidad se presenta secundaria a distintas patologías, las cuales incluyen: neoplasias (por ejemplo linfomas),⁵ autoinmunes (e.g. lupus eritematoso sistémico) y, principalmente, infecciones (por ejemplo *Mycoplasma pneumoniae*,⁶ virus de Epstein-Barr, virus de la inmunodeficiencia humana [VIH]).^{1,7}

El virus de Epstein-Barr (VEB) se encuentra en aproximadamente el 95% de la población de forma inocua. Su manifestación clínica más frecuente es la mononucleosis infecciosa, un síndrome caracterizado por fiebre, faringitis, adenopatías generalizadas y presencia de linfocitos atípicos.⁸ Aproximadamente el 60% de pacientes con mononucleosis infecciosa desarrollan aglutininas frías; sin embargo, la manifestación de una anemia hemolítica asociada es muy rara (1-2% de casos).^{7,8} Los mecanismos fisiopatológicos no se han determinado con exactitud, aunque se propone que los anticuerpos contra el VEB tienen reacción cruzada por mimetismo molecular contra antígenos eritrocitarios, típicamente de tipo polisacáridos. El SAF se expresa clínicamente como acrocianosis y con aglutinación en el frotis de sangre periférica.⁹

De la literatura mundial seleccionamos cuatro casos de SAF secundario a infección por VEB (cuadro I). En este reporte presentamos el caso de un paciente con anemia hemolítica autoinmune por aglutininas frías, ocasionada por un anticuerpo tipo IgM contra el antígeno eritrocitario I, secundario a una reactivación del VEB asociado a una primoinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Caso clínico

Hombre de 22 años que ingresó al Servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI (CMN SXXI) por inestabilidad hemodinámica, síndrome febril y anémico. No presentó antecedentes crónicos degenerativos con factores de riesgo

para infecciones de transmisión sexual. Refirió un cuadro clínico de una semana de evolución, caracterizado por odinofagia, astenia y adinamia progresiva; fiebre y pérdida de peso no intencionada. En la exploración física se evidenció hepatoesplenomegalia, hipotensión, taquicardia, palidez generalizada y acrocianosis. Los estudios de laboratorio de urgencias fueron: creatinina 0.88 mg/dL, bilirrubina total 1.09 mg/dL, bilirrubina indirecta 0.45 mg/dL, deshidrogenasa láctica 259 U/L (valor de referencia 125 a 220). Eritrocitos $0.69 \times 10^6/\mu\text{L}$, hemoglobina 3.7 g/dL, hematocrito 7.6%, volumen corpuscular medio 110.1 fL, hemoglobina corpuscular media 53.6 pg, concentración media de hemoglobina corpuscular 48.7 g/dL, leucocitos totales $6.52 \times 10^3/\mu\text{L}$, neutrófilos segmentados $3.57 \times 10^3/\mu\text{L}$, linfocitos $2.34 \times 10^3/\mu\text{L}$, monocitos $0.43 \times 10^3/\mu\text{L}$, plaquetas 110,100 /mm³. Ante la ausencia de marcadores francos de hemólisis y la inestabilidad hemodinámica, se transfundieron dos concentrados eritrocitarios no fenotipados sin complicaciones, con lo cual se mantuvo una presión arterial perfusoria.

En los estudios posteriores se encontró: hemoglobina 5.8 g/dL. No se pudieron determinar los reticulocitos por interferencia en el equipo. La serología TORCH presentó anticuerpos anticitomegalovirus IgG 45.3 (reactivo), IgM 20 (zona gris); antiherpes virus 1 y 2 IgG negativo, IgM 3.5 (reactivo). La serología del VEB presentó anti-VEB temprano IgG (EA) 7.38 (zona gris), anti-VEB cápside IgG (VCA) 443 (positivo), anti-VEB cápside IgM (VCA) 160 (positivo), anti-VEB nuclear IgG (EBNA) 600 (positivo), carga viral del VEB 51,300 copias/mL (resultados compatibles con reactivación).¹⁰ Anticuerpos anti-VIH 1 y 2: 0.81 (no reactivo), antígeno P24 0.26 (no reactivo), carga viral de VIH 115,741 copias/mL (log 5.06). Los anticuerpos antinucleares fueron negativos. Procalcitonina 0.98 ng/mL, proteína C reactiva 196 mg/dL. Fibrinógeno 493 mg/dL. Cinética de hierro: ferritina 6052 ng/mL, hierro sérico 164 $\mu\text{g/dL}$. Niveles séricos de cobalamina 359.9 pg/mL, ácido fólico 8.69 ng/mL; triglicéridos 336 mg/dL. El ultrasonido abdominal y la tomografía contrastada de cuello a pelvis reportaron cadenas ganglionares sin alteraciones, presencia de hepatomegalia y bazo de 14 cm (esplenomegalia) sin alteraciones en su parénquima.

Bajo la sospecha de síndrome hemofagocítico se realizó un aspirado de médula ósea en el cual no se observó actividad fagocitaria y se descartó diagnóstico por los hallazgos morfológicos (figura 1). La hipertrigliceridemia se consideró transitoria.¹¹ En el frotis de sangre periférica (figura 1) se observó: esferocitos 3+, presencia de eritrocitos con basofilia difusa y normoblastos ortocromáticos, serie blanca con linfocitos atípicos; no se observaron células inmaduras, cuenta manual de plaquetas: 80,000/mm³. La prueba de Coombs directo poliespecífico fue positiva a título 1:8 y la prueba de Coombs directo mono-específico a 4 °C positiva para C3d a título 1:128.

Cuadro I Referencias de casos similares de síndrome por aglutininas frías

Referencia	País	Año	Sexo	Edad	Caso clínico
<i>Cold type autoimmune hemolytic anemia- a rare manifestation of infectious mononucleosis; serum ferritin as an important biomarker</i>	Sri Lanka (Nugegoda)	2019	Mujer	18 años	Mujer con fiebre, odinofagia, astenia, adenopatías, esplenomegalia y anemia; con evidencia serológica de infección por VEB. Prueba de anti-globulina directa para C3d positiva. Recibió tratamiento de soporte (analgésico y ácido fólico) con remisión de cuadro clínico a las tres semanas
<i>Infectious mononucleosis with secondary cold agglutinin disease causing autoimmune haemolytic anaemia</i>	Estados Unidos (Boston)	2009	Mujer	20 años	Mujer con ictericia, síndrome mononucleósico, hemoglobina 9.7 g/dL. Frotis de sangre periférica con anisocitosis y eritrocitos nucleados. Anticuerpos contra VEB positivos, prueba de Coombs directo positivo para aglutinina fría. Se otorgó tratamiento con hierro, ácido fólico y analgésicos; presentó recuperación completa a las dos semanas
<i>Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with an IgG cold agglutinin</i>	Túnez (Túnez)	2019	Hombre	4 años	Un niño con rasgo talasémico con criterios para síndrome hemofagocítico secundario a VEB (serología positiva). Prueba de antiglobulina directa positiva con títulos de anticuerpos 1:128 a 4 °C. Fue tratado con corticoides y ciclosporina y presentó una evolución favorable
<i>A Rare Presentation of Epstein-Barr Virus Infection</i>	Estados Unidos (Milwaukee)	2020	Hombre	18 años	Hombre con dolor abdominal, ictericia, fiebre, anemia y trombocitopenia. Datos de hemólisis en estudios bioquímicos. Niveles de complemento bajos y prueba de antiglobulina directa positiva para aglutininas frías. Se documentó infección aguda por VEB. Recibió tratamiento de soporte con resolución de cuadro clínico a las 3 semanas

VEB: virus de Epstein-Barr

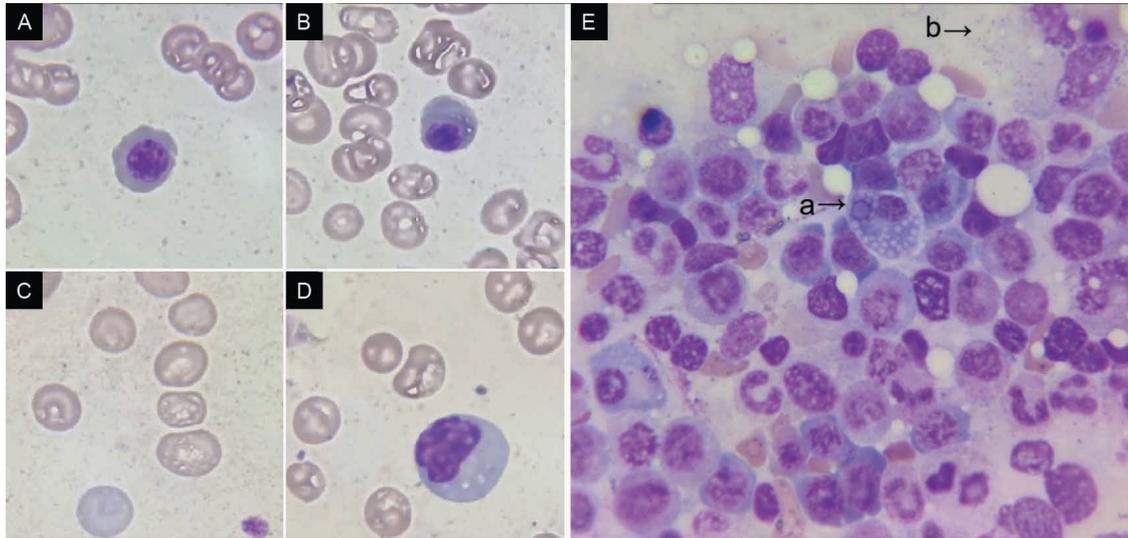
Los datos de hemólisis en el frotis de sangre periférica y la prueba de antiglobulina directa positiva confirmaron una anemia hemolítica autoinmune. Se realizó un rastreo de anticuerpos irregulares en el cual se observó aglutinación 4+ en las 10 células de la carta panel (II-2023) en salina rápida y salina a 22 °C, la cual se perdió parcialmente en salina a 37 °C y reapareció en salina Coombs (cuadro II), comportamiento compatible con una panaglutinina fría y se obtuvo un reporte de autoanti-I que fija complemento y fenotipo eritrocitario: CcDee(R1r) MNssP1(+) Fy(a+b-) kk Jk(a+b-) Le(a-b+) Di(a-), con lo cual se puso a disposición dos concentrados eritrocitarios fenotipados, los cuales no fueron utilizados, ya que el paciente no presentó deterioro hemodinámico nuevamente.

Con los resultados obtenidos se determinó el diagnóstico de anemia hemolítica autoinmune por crioaglutininas (síndrome por aglutininas frías) secundaria a un síndrome mononucleósico por reactivación del virus de Epstein-Barr asociado a primoinfección por VIH.

Evolución

A los tres días de la hospitalización se realizó una citometría hemática que documentó hemoglobina 7.1 g/dL, y alteraciones en los índices eritrocitarios de Wintrobe que reflejaron la interacción de las crioaglutininas.¹² Por lo tanto se incubó la muestra en tubo con EDTA a 37 °C por una hora, lo cual permitió la corrección de los mismos (cuadro III). A su

Figura 1 Frotis de sangre periférica y de aspirado de médula ósea



A y B: normoblastos ortocromáticos. C: esferocitos y eritrocito con basofilia difusa. D: linfocito atípico. E: médula ósea con hiperplasia eritroide y mioelode, plasmocitosis reactiva, se observa una célula de Mott (a) y un histiocito sin actividad fagocitaria (b)

Cuadro II Rastreo de anticuerpos irregulares

Técnica	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	AT
SR	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+
S22 °C	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+
S37 °C	3+	3+	-	3+	3+	3+	2+	+	+	+	-
S/C	4+	4+	3+	4+	4+	4+	3+	4+	4+	4	4+

SR: salina rápida; S22 °C: salina a 22 °C; S37 °C: salina a 37 °C; S/C: salina Coombs; AT: autotestigo

Cuadro III Variación en los parámetros de las citometrías hemáticas

Parámetros (referencia)	Muestra a 4 °C por 1 hora	Muestra a 37 °C por 1 hora	14 días de hospitalización	3 semanas del alta
Eritrocitos (4.04-5.8 10 ⁶ /μL)	0.48	1.41	1.78	3.31
Hemoglobina (13-18g/dL)	7.1	5.3	9.4	12.2
Hematocrito (42-53.6%)	5.1	14.2	20.7	38.2
VCM (80-97 fL)	106.3	100.7	116.3	114.8
HCM (27.31 pg)	147.9	37.6	52.8	36.9
Leucocitos (4.6-10.2 10 ³ /μL)	7.32	8.25	4.89	9.55
Plaquetas (150-450 10 ³ /μL)	68	62	271	281
Reticulocitos (0.5-1.5%)	-	-	11.8	7.2

vez, se realizó un frotis de sangre periférica con la muestra incubada a 4 °C y 37 °C en los cuales se observó la autoaglutinación y su corrección, respectivamente (figura 2).

En el paciente se evitó la exposición al frío; recibió anti-piréticos, ácido fólico 5 mg diario y eritropoyetina 4000 UI tres veces por semana; presentó remisión del síndrome anémico, cese de los episodios de fiebre, se mantuvo con estabilidad hemodinámica sin requerimiento de más concentrados eritrocitarios y su hemoglobina y plaquetas incrementaron progresivamente. Se decidió su alta a los 14 días de que ingresó con una hemoglobina de 9.4 g/dL (cuadro III).

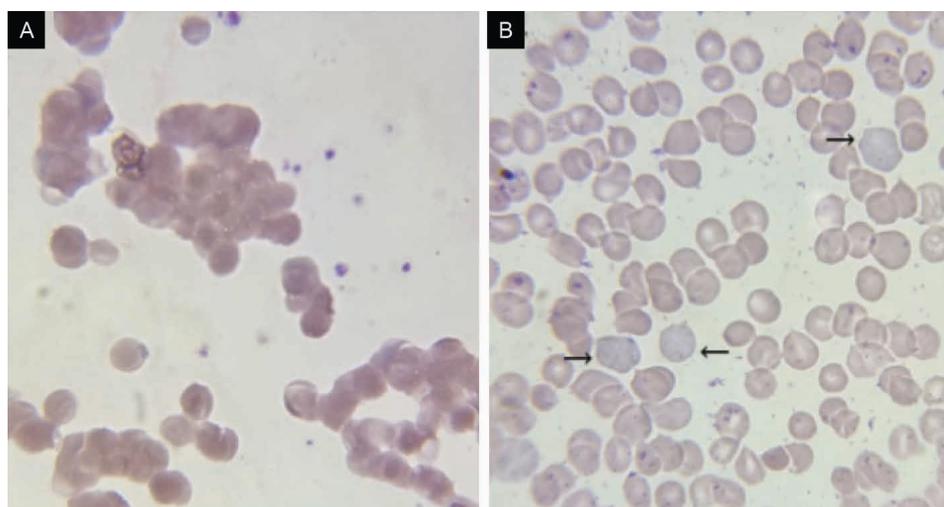
A las 3 semanas después del alta, la hemoglobina del paciente subió a 12.2 g/dL, se normalizaron sus índi-

Discusión

El VEB pertenece a la familia *Herpesviridae*. Es un virus ADN implicado en un amplio espectro de patologías tanto benignas (por ejemplo, mononucleosis infecciosa, hiperplasia linfoide, leucoplasia vellosa oral, esclerosis múltiple) como malignas (carcinoma de cuello, linfomas, tumores asociados a VIH), e incluso complicaciones potencialmente mortales como un síndrome hemofagocítico o una anemia hemolítica autoinmune adquirida.^{4,12}

Los autoanticuerpos implicados pueden clasificarse como “calientes” o “fríos”, dependiendo de la temperatura en la cual tienen mayor afinidad por los antígenos eritrocitarios, y son de 37 y 4 °C, respectivamente.⁹ Las anemias

Figura 2 Frotis de sangre periférica



A: muestra incubada a 4 °C, se observa autoaglutinación. B: muestra incubada a 37 °C, sin aglutinación, con presencia de eritrocitos con basofilia difusa (flechas)

ces eritrocitarios (cuadro III), mantuvo una adecuada respuesta medular, representada por un índice reticulocitario de 6.1, sus niveles de ferritina descendieron a 2888 ng/mL, la serología para VEB demostró seroconversión con anti-VEB Temprano IgG (EA) negativo y anti-VEB Cápside IgM (VCA) negativo. Se documentó un conteo de linfocitos CD4+ 408.69/uL; con los resultados obtenidos se inició tratamiento antirretroviral con Biktarvy (bictegravir 50 mg + emtricitabina 200 mg + tenofovir alafenamida 25 mg, cada 24 horas). A las 4 semanas de iniciada la terapia antirretroviral de gran actividad el paciente permaneció asintomático, su hemoglobina subió a 15.7 g/dL, lo cual demostró una respuesta hematológica completa, y una carga viral de VIH de 276 copias/mL (log 2.44) con una disminución de 2.62 logaritmos, lo cual indicó una respuesta adecuada.

hemolíticas autoinmunes mediadas por una aglutinina fría o crioaglutinina se definen por la presencia de una prueba de antiglobulina directa (PAD) monoespecífica positiva para el fragmento C3d del complemento, con un título ≥ 64 a 4 °C, y pueden presentar títulos menores o PAD para IgG débilmente positiva hasta en el 20% de casos.¹ En el 90% de pacientes son inmunoglobulinas tipo M (IgM), las cuales pueden asociarse a un trastorno linfoproliferativo monoclonal en sangre periférica o médula ósea, sin hallazgos clínicos o radiológicos de malignidad, en cuyo caso se llamará *enfermedad por aglutininas frías* (CAD, por sus siglas en inglés), o puede ser secundario a neoplasias (linfomas, macroglobulinemia de Waldenström), trastornos autoinmunes o infecciosos (virus de Epstein-Barr, VIH, *Mycoplasma*, *Legionella*, *Citrobacter*, influenza, entre otros), en cuyo caso

se llamará *síndrome por aglutininas frías* (CAS, por sus siglas en inglés) (cuadro IV).^{9,13}

La crioaglutinina implicada en el caso reportado es un anticuerpo IgM contra el antígeno eritrocitario I, el cual es una cadena ramificada de disacáridos aminil-lactosa, perteneciente a la estructura interna de los polisacáridos ABH. Los anticuerpos al unirse a los antígenos eritrocitarios provocan una activación del complemento, la cual puede ser incompleta y formar fragmentos C3b en la superficie de la membrana eritrocitaria donde actúan como receptores específicos (opsonización) para macrófagos hepáticos y esplénicos, lo cual ocasiona una hemólisis extravascular (esferocitosis y hepatoesplenomegalia) o completa y forma el complejo de ataque a la membrana (C5b-C9), con lo que provoca hemólisis intravascular (elevación de bilirrubina indirecta, lactato deshidrogenasa y disminución de haptoglobina).^{14,15}

La literatura sobre el tratamiento basado en evidencia para el manejo del síndrome por aglutininas frías es limitada debido a la incapacidad para hacer estudios prospectivos y controlados, ya que presenta una muy baja frecuencia.^{1,9} Las recomendaciones se basan en reportes de casos y opiniones de expertos,^{9,16,17,18} en los cuales destaca el tratamiento de la patología desencadenante, así como terapia de soporte con protocolo *watchful-waiting*,¹ y medidas no farmacológicas destinadas a la protección térmica, por ejemplo: minimizar exposición a ambientes y comidas frías, y evitar la infusión de soluciones frías.^{9,19} En nuestro caso no se indicaron inhibidores de la reactivación del VEB por la naturaleza autolimitada que presentó el cuadro clínico.²⁰ La terapia con esteroides se ha descrito en ciertos reportes; sin embargo, no tiene utilidad.^{1,9,16,18}

En la CAD se ha demostrado la eficacia del rituximab (solo o en combinación con fludarabina o bendamustine),¹⁸ inhibidores del complemento (eculizumab, sutimlimab),^{21,22,23} inhibidores de la tirosin-quinasa de Bruton (IBK),²⁴ e inhibidores del proteasoma (bortezomib),²⁵ con los cuales se ha visto una duración de respuesta igual o > 12 meses.¹⁸ Sin embargo, en el CAS no se ha establecido la utilidad de la mayoría de estos medicamentos, con excepción de los IBK, los cuales han demostrado una alta eficacia en el contexto de neoplasias linfoides (leucemia linfocítica crónica/linfoma de linfocitos pequeños, linfoma linfoplasmacítico/macroglobulinemia de Waldenström).²⁴ Además, existe un reporte anecdótico del uso de un inhibidor C1 esterasa en un caso de CAS con adecuada respuesta;²⁶ sin embargo, los análisis retrospectivos de este tratamiento no dieron resultados favorables.²⁷

Las transfusiones sanguíneas se realizan con base en las recomendaciones dadas por la Asociación Americana de Bancos de Sangre (AABB por sus siglas en inglés) con un enfoque restrictivo; se limita su indicación a la presencia de alteraciones cardiovasculares secundarias a la anemia, independientemente del nivel de hemoglobina.¹ Las transfusiones de hemocomponentes, si bien son consideradas seguras porque no aumentan la gravedad del estado hemolítico por sí mismas,⁹ requieren medidas para evitar exponer al paciente a una temperatura fría, por ejemplo precalentar el hemocomponente, calentar la extremidad usada para la transfusión o usar un calentador de la línea sanguínea;⁹ hay reportes de complicaciones incluso fatales al obviar estas recomendaciones.²⁸

Conclusiones

El síndrome por aglutininas frías es una complicación potencialmente mortal de la infección por el virus de Epstein-Barr. Se trata de una entidad poco reconocida, la cual representa un desafío diagnóstico por lo inespecífico de su presentación clínica, así como por la interferencia que puede presentarse en los estudios de laboratorio esenciales para su confirmación (por ejemplo citometría hemática, determinación de reticulocitos, prueba de antiglobulina directa); por lo tanto, requiere un índice de sospecha alto ante hallazgos clínicos sugerentes.

El caso expuesto representa un cuadro característico y revela los errores preanalíticos y analíticos que se pueden encontrar durante su abordaje. Al ser una entidad con una baja incidencia, es un reto terapéutico porque no disponemos de una evidencia científica clara que determine su manejo específico. Por lo tanto, hacemos énfasis en que determinar su desencadenante es primordial para iniciar un tratamiento dirigido, en conjunto con las medidas de soporte y no farmacológicas señaladas previamente, las cuales fueron el pilar para el manejo en el caso de nuestro paciente.

Cuadro IV Anemias hemolíticas autoinmunes mediadas por anticuerpos fríos

Entidad	Etiología	Autoanticuerpos	Activación del complemento	Tipo de hemólisis
Enfermedad por aglutininas frías (CAD)	Trastorno linfoproliferativo monoclonal de bajo grado	Crioaglutininas, anti-I, anti-Pr, anti-IH	Vía clásica ++, vía terminal +	Extravascular
Síndrome por aglutininas frías (CAS)	Secundario (<i>Mycoplasma</i> , VEB, linfoma)	Crioaglutininas, anti-I, anti-i, anti-IH	Vía clásica ++, vía terminal +	Extravascular / Intravascular (mixto)

Agradecimientos

Agradecemos a todos los médicos que colaboraron con nosotros durante el estudio de este caso. Además, agradecemos a las quimicofarmacobiólogas Ruth Bonilla Zavala y Silvia Yolanda Vargas Madrid, y a todo el personal del Laboratorio de Inmunohematología del Banco de Sangre Central

del Centro Médico Nacional Siglo XXI, por su aporte con las pruebas requeridas para el diagnóstico.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno relacionado con este artículo.

Referencias

1. Jäger U, Barcellini W, Broome CM, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. *Blood Rev.* 2020;41:100648. doi: 10.1016/j.blre.2019.100648
2. Gertz MA. Updates on the Diagnosis and Management of Cold Autoimmune Hemolytic Anemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2022;36(2):341-52. doi: 10.1016/j.hoc.2021.11.001
3. Barcellini W, Fattizzo B. The Changing Landscape of Autoimmune Hemolytic Anemia. *Front Immunol.* 2020;11:946. doi: 10.3389/fimmu.2020.00946
4. Hill QA, Hill A, Berentsen S. Defining autoimmune hemolytic anemia: a systematic review of the terminology used for diagnosis and treatment. *Blood Adv.* 2019;3(12):1897-906. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000036
5. Thakral B, Bueso-Ramos CE. Unexpected presentation of cold agglutinin syndrome with B-acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2022;139(26):3778. doi: 10.1182/blood.2022016015
6. Jacobs JW, Gisriel SD. Cold agglutinin syndrome in a patient with anaemia and beta-thalassemia trait. *Transfus Med.* 2022;32(3):263-4. doi: 10.1111/tme.12864
7. Dematapitiya C, Perera C, Chinthaka W, et al. Cold type autoimmune hemolytic anemia- a rare manifestation of infectious mononucleosis; serum ferritin as an important biomarker. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):68. doi: 10.1186/s12879-019-3722-z
8. Teijido J, Tillotson K, Liu JM. A Rare Presentation of Epstein-Barr Virus Infection. *J Emerg Med.* 2020;58(2):e71-3. doi: 10.1016/j.jemermed.2019.11.043
9. Berentsen S. New Insights in the Pathogenesis and Therapy of Cold Agglutinin-Mediated Autoimmune Hemolytic Anemia. *Front Immunol.* 2020;11:590. doi: 10.3389/fimmu.2020.00590
10. Klutts JS, Ford BA, Perez NR, et al. Evidence-based approach for interpretation of Epstein-Barr virus serological patterns. *J Clin Microbiol.* 2009;47(10):3204-10. doi: 10.1128/JCM.00164-09
11. Páez-Guillán EM, Campos-Franco J, Alende R, et al. Transient hypertriglyceridemia: a common finding during Epstein-Barr virus-induced infectious mononucleosis. *Lipids Health Dis.* 2021;20(1):177. doi: 10.1186/s12944-021-01603-9
12. Jouini H, Chouaieb S, Boussetta K, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with an IgG Cold agglutinin. *Transfus Clin Biol.* 2019;26(4):324-8. doi: 10.1016/j.tracli.2018.08.159
13. Berentsen S. Cold agglutinin disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016(1):226-31. doi: 10.1182/asheducation-2016.1.226
14. Berentsen S, Barcellini W. Autoimmune Hemolytic Anemias. *N Engl J Med.* 2021;385(15):1407-19. doi: 10.1056/NEJMra2033982
15. Scheckel CJ, Go RS. Autoimmune Hemolytic Anemia: Diagnosis and Differential Diagnosis. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2022;36(2):315-24. doi: 10.1016/j.hoc.2021.12.001
16. Berentsen S. How I treat cold agglutinin disease. *Blood.* 2021;137(10):1295-303. doi: 10.1182/blood.2019003809
17. Berentsen S. How I manage patients with cold agglutinin disease. *Br J Haematol.* 2018;181(3):320-30. doi: 10.1111/bjh.15109
18. Despotovic J, Olmsted T. Cold AIHA and the best treatment strategies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2022(1):90-5. doi: 10.1182/hematology.2022000369
19. Go RS, Winters JL, Kay NE. How I treat autoimmune hemolytic anemia. *Blood.* 2017;129(22):2971-9. doi: 10.1182/blood-2016-11-693689
20. Kerr JR. Epstein-Barr virus (EBV) reactivation and therapeutic inhibitors. *J Clin Pathol.* 2019;72(10):651-8. doi: 10.1136/jclinpath-2019-205822
21. Röth A, Berentsen S, Barcellini W, et al. Sutimlimab in patients with cold agglutinin disease: results of the randomized placebo-controlled phase 3 CADENZA trial. *Blood.* 2022;140(9):980-91. doi:10.1182/blood.2021014955
22. Gelbenegger G, Jäger U, Fillitz M, et al. Sustained hemologic remission after discontinuation of sutimlimab treatment in patients with cold agglutinin disease. *Blood Adv.* 2023;7(10):1987-90. doi: 10.1182/bloodadvances.2022008574
23. Berentsen S, Barcellini W, D'Sa S, et al. Sutimlimab for treatment of cold agglutinin disease: why, how and for whom?. *Immunotherapy.* 2022;14(15):1191-204. doi: 10.2217/imt-2022-0085
24. Jalink M, Berentsen S, Castillo JJ, et al. Effect of ibrutinib treatment on hemolytic anemia and acrocyanosis in cold agglutinin disease/cold agglutinin syndrome. *Blood.* 2021;138(20):2002-2005. doi: 10.1182/blood.2021012039
25. Rossi G, Gramegna D, Paoloni F, et al. Short course of bortezomib in anemic patients with relapsed cold agglutinin disease: a phase 2 prospective GIMEMA study. *Blood.* 2018;132(5):547-550. doi: 10.1182/blood-2018-03-835413
26. Tesfaye A, Broome C. A Novel Approach for Treatment of Cold Agglutinin Syndrome-Related Severe Hemolysis. *Journal of Hematology.* 2016;5(1):30-3.
27. De Boer ECW, Jalink M, Delvasto-Nuñez L, et al. C1-inhibitor treatment in patients with severe complement-mediated autoimmune hemolytic anemia. *Blood Adv.* 2023 Jul 11;7(13):3128-3139. doi: 10.1182/bloodadvances.2022009402
28. Lodi G, Resca D, Reverberi R. Fatal cold agglutinin-induced haemolytic anaemia: a case report. *J Med Case Rep.* 2010;4:252. doi: 10.1186/1752-1947-4-252