

Anemia hemolítica inmunomediada en un gato con síndrome urológico felino

MANUEL BEATO MALLOFRET

Clínica Veterinaria Torrassa. C/ Dr. Martí i Julià, 161. 08903 Hospitalet de Llobregat. (Barcelona).
e-mail: manuelbeato@arquired.es

Resumen. Presentamos un caso clínico de un gato en el que concurren dos síndromes. Por un lado tenemos un síndrome urológico felino. Por el otro, un hemograma que nos revela una anemia poco regenerativa, leucocitosis y trombocitopenia que, junto con los síntomas que aparecieron posteriormente, nos hizo llegar a un diagnóstico de anemia hemolítica inmunomediada idiopática.

Palabras clave: Anemia hemolítica inmunomediada; Síndrome urológico felino; Lupus eritematoso sistémico.

Introducción

Se entiende por anemia hemolítica inmunomediada (AHIM) un proceso de destrucción de eritrocitos debido a anticuerpos específicos con o sin complemento. Es una reacción de hipersensibilidad tipo II (citotóxica). Estos anticuerpos anti-eritrocito se forman contra los antígenos de membrana del eritrocito normal (AHIM primaria) o alterado por antígenos exógenos (AHIM secundaria). Los anticuerpos pueden ser de tipo caliente (reactivos a temperatura corporal, normalmente del tipo IgG) o del tipo frío (reactivos a temperaturas subnormales a la corporal, normalmente IgM). El anticuerpo se deposita sobre la membrana eritrocitaria, provocando hemólisis intravascular directa, aglutinación intravascular del eritrocito o aumento de la fagocitosis por parte del sistema retículo-endotelial del bazo y/o hígado (hemólisis extravascular). La hemólisis intravascular se da cuando el Ac activa el complemento. Los perros son más propensos que los gatos, sobre todo las razas Bobtail, Cocker Spaniel, Caniche, Setter Irlandés, Collie y Springer Spaniel. Se da con mucha más frecuencia en hembras. La edad de presentación promedio es de 6-8 años, siendo el rango etario entre los 1 y 13 años. Sin embargo en gatos parece que no hay predisposición sexual ni de raza ⁽³⁾.

En cuanto a las causas que pueden producir AHIM podemos clasificarlas en:

- Anemia hemolítica por parásitos sanguíneos (*Haemobartonella*, *Ehrlichia*, *Babesia*,...)^(11, 12).
- Anemia hemolítica por infección bacteriana (*Leptospira*, *Clostridium*,...)
- Anemia hemolítica por infección vírica (LeFV, virus de la inmunodeficiencia felina, virus sincitial felino, virus de la peritonitis infecciosa felina)^(11, 12).
- Demodex, micosis sistémicas.
- Anemia hemolítica microangiopática (filarias), neoplasia vascular o gastrointestinal, vasculitis, CID)⁽¹²⁾.
- Anemia hemolítica por agentes químicos (cobre, plomo, fenotiacina, saponinas, naftaleno,...)
- Anemia hemolítica por fármacos (acetanilida, furantoína, penicilina, sulfonamidas, clorpromacina, dipironas, azul de metileno, corticoides, cloranfenicol, clindamicina, dapsona, lincomicina, griseofulvina, ácido nalidíxico, insecticidas, cefalexina, heparina, quinidina, propiltiouracilo, metimazol, benzocaína tópica, diclofenaco,...)^(11, 12)
- Anemia hemolítica por plantas venenosas (ricino, roble, nabos, retama, ranúnculos, hiedra, fresno, ave llana, cebolla,...).
- Anemia hemolítica inmunomediada (LES, idiopática,...)^(11, 12)



Tabla I. Resultados de los análisis realizados.

	Día 0	Día 1	Día 2	Día 3	Día 10	Día 17	Día 25	Día 65
Hto	42,2	22,6	22,1	20,0	23	30,6	38,7	36,3
P.T.	8,5	6,5	6,5	7,5	6,5		6,2	6
Creatinina	2,9		2,07					
Urea	52,6		45,1					
Plaquetas	97		56	7		255	174	
WBC	26700		24900	44100		10900	5600	
Segmentos	25600					9483	4480	

- Isoeritrólisis neonatal.
 - Reacciones de hipersensibilidad (Reacción de Arthus).
 - Disregulación del sistema inmune.
 - Síndrome de Evans (junto con trombocitopenia)^(2, 3, 4, 8, 10, 11).
 - Causas hormonales (Síndrome de Cushing, disminución de la hormona de crecimiento, diabetes *mellitus*, hiperestrogenismo)⁽⁴⁾.
- En los gatos, la mayoría de anemias hemolíticas inmunomediadas, así como también la mayoría de trombocitopenias, tienen causa identificable (FeLV o *Hemobartonella felis*)⁽¹¹⁾.
- En los casos de AHIM, se pueden presentar las siguientes complicaciones: trombo pulmonar y multiorgánico, trombo en la vena porta, coagulación intravascular diseminada, arritmias cardíacas, necrosis hepática centrolobular y necrosis tubular renal por hipoxia, infecciones secundarias, endocarditis, infarto esplénico^(4, 10).

CASO CLÍNICO

Se presenta en nuestro Centro un gato siamés, macho, entero, de 15 años de edad, con un peso de unos 5'5 Kg. El propietario refiere vómitos, diarrea líquida, anorexia y apatía desde hace unas 24 horas.

En la exploración se observa el animal alerta, con el pelo brillante. En el transcurso de la inspección no se observa ninguna anomalía, excepto una vejiga urinaria repleta y dolorosa en la palpación abdominal. No presenta fiebre.

Procedemos a extraer sangre para bioquímica y hemograma. Los resultados nos demuestran una hipocromasia (CHCM= 27), trombocitopenia (97), leucocitosis (26,7 * 10³), con neutrofilia (25632) y eosinopenia. La bioquímica nos muestra un incremento de creatinina (2,9) y urea (52,6).

Sondamos al animal, notando resistencia al paso de la sonda. La orina se presenta hemorrágica, turbia. El sedimento se describe como activo, conteniendo numerosos cristales de fosfato amónico-magnésico (estruvita). En la radiografía abdominal, la vejiga de la orina presenta 10-15 concreciones redondeadas, de unos 1-2 mm de diámetro, radioopacas, compatibles con cálculos urinarios (Fig. 1).

El animal queda hospitalizado para su seguimiento. Durante 24 horas va expulsando orina cada vez menos hemorrágica y turbia. Come por él solo. Al mediodía se le hace un hematocrito de control y proteínas totales, siendo aquel de 22,6 y estas de 6,5. A las 24 horas el hematocrito baja a 17%. Los tests de leucemia felina y de inmunodeficiencia resultan negativos. La médula ósea resultó normal. En el frotis se observan pocos reticulocitos (0,5%), pero bastantes esferocitos y poiquilocitosis, y se observa aglutinación al mezclar una gota de sangre con una gota de suero fisiológico tibio, sobre un porta, por lo que se clasifica la anemia como inmunomediada. Las constantes vitales se mantienen estables, el animal come y no presenta disnea. La orina es clara. Los controles de hematocrito y bioquímica se presentan en la Tabla I. El animal es dado de alta de hospitalización, y se medica con prednisona 10 mg/12h, Urbal ® 2 cc/8 h y doxiciclina 125 mg/8 h. Al cabo de una semana el hematocrito bajó a 16%, el animal se presentaba decaído, con paso trasero plantigrado y apatía (Fig. 2). La piel presentaba zonas redondeadas, exudativas, costrosas, algunas ulceradas, eritematosas y ligeramente pruriginosas (Figs. 3 y 4). Se le observa cojera, rehusando moverse. A la palpación las articulaciones estaban hinchadas y dolorosas (Fig. 5). Durante dos días inyectamos buprenorfina a dosis de 50 mg/24h. Cambiamos prednisona por prednisolona (Dacortín H ®) a dosis de 15 mg/12 h. A los dos días el hematocrito sube a 25%, pero presenta una nueva obstrucción.





Fig. 1. Radiografía laterolateral en la que se observan concreciones radioopacas en la luz de la vejiga de la orina.



Fig. 2. Postura plantígrada que presentaba Archie. Se observa la lesión cutánea dorsal.



Fig. 3. Detalle de la lesión cutánea de la zona lumbar.



Fig. 4. Detalle de la lesión cutánea de la zona dorsal del cuello.

En el curso de tres semanas recayó en obstrucciones cuatro veces, teniendo que recurrir a uretrotomía por dos veces para extraer urolitos compactados en uretra distal, por lo que optamos por mantener sonda urinaria fija, haciendo lavados cada 3 horas con suero salino fisiológico, a la espera de que subiese el hematocrito y pudiésemos hacer cistotomía y/o uretrostomía.

A la semana el hematocrito fue de 35%, por lo que decidimos no esperar más y hacer cistotomía. En la cirugía extrajimos 20 cálculos urinarios de vejiga y tres más de uretra (Fig.6). Posteriormente estos cálculos fueron analizados, confirmando que eran de estruvita.

El postoperatorio fue satisfactorio, no presentando problemas de coagulación, ni taponamientos posteriores de la sonda uretral. A la semana se le retiraron los puntos. Le hicimos otro hematocrito, dando un valor de 37%. En este momento decidimos bajar la dosis de prednisolona a 5 mg cada 24 horas.

Al cabo del mes el hematocrito era de 43,5%, por lo que bajamos la dosis a 5 mg cada 48 horas.

Cuatro meses después de la visita inicial, el animal se mantiene con dosis de 2,5 mg de prednisolona cada 72 horas, permaneciendo el hematocrito dentro de los valores de referencia normales. Tampoco ha tenido





Fig. 5. Detalle de la articulación tibio-tarsal, mostrando la inflamación provocada por la artritis.



Fig. 6. Cálculos de estruvita extraídos tras cistotomía.

ninguna otra recaída de obstrucción uretral, está activo, ha ganado peso, y el paso ya no es plantígrado. Al año del inicio del proceso, el animal volvió a tener otra recaída de artritis, con cojera marcada, sobre todo de las patas traseras. Puncionamos para extraer líquido sinovial y cultivarlo. El cultivo nos demostró que este era estéril. Curó completamente con dos semanas de terapia corticosteroide a dosis inmunosupresoras inicialmente, a dosis decrecientes. El hematocrito se mantiene dentro de los valores normales.

Al cabo de seis meses se nos presenta con desprendimiento de retina bilateral, con numerosas petequias en las mismas, observables incluso, sin oftalmoscopio. Los propietarios comentan que le cuesta defecar. Se le hizo un chequeo sanguíneo que nos demostró una ligera anemia no regenerativa, una ligera trombopenia ($150 * 10^9 / l$) y unos niveles elevados de BUN (80 mg/dl) y creatinina (5.41 mg/dl), demostrándonos una insuficiencia renal crónica. Se comienza tratamiento con IECA y suplemento de potasio, añadiendo una dieta específica para IRC felina. Para el desprendimiento de retina se intenta con un colirio de corticosteroides durante una semana. Visto que no remite el desprendimiento se le inyecta prednisolona retrobulbar. Hasta el momento el animal se presenta estable en su estado de salud general. No hemos podido recuperar la visión de ambos ojos.

Discusión

El principal problema que nos encontramos en este caso, un gato, es cómo demostrar laboratorialmente

que esta anemia es inmunomediada. Lo primero que hicimos fue exponer un plan de diagnóstico diferencial de anemia hemolítica. Entre los diagnósticos posibles que barajamos (ver **Introducción**) fueron descartados los parásitos sanguíneos (por frotis), la infección bacteriana, y la leucemia felina -en gatos, el 50-75% de los casos se relaciona con el virus de la leucemia felina⁽³⁾- y el virus de la inmunodeficiencia felina (por serología). La historia no parece demostrarnos que el animal tuviera acceso fácil a agentes químicos, ni a plantas venenosas (excepto las caseras, como cebollas y nabos). En cualquier caso, la ingestión de cebollas suele provocar un gran número de cuerpos de Heinz por oxidación, lo que no nos llamó la atención en el frotis.

En cuanto a fármacos, no podemos descartar ni la furantoína ni el azul de metileno, ya que se pueden usar como antisépticos urinarios, y este animal había sido tratado en "otro Centro", no pudiendo averiguar si los habían usado en este caso. Del mismo modo podían haberse administrado antibióticos. Tampoco podíamos descartar el uso de insecticidas, aunque los propietarios no recordaban haberlos usado últimamente.

Por último, teníamos el posible diagnóstico de lupus eritematoso sistémico. Este posible diagnóstico fue haciéndose más cierto a medida que se fueron presentando los diferentes síntomas (primero las placas eritematosas, costrosas, ulceradas, ligeramente pruriginosas y alopecicas en tronco, luego la cojera con dolor e inflamación de articulaciones - evidente en rodillas, codos, tarsos y carpos- y músculos - sobre todo los caudales de las patas traseras, la anorexia, la apatía).



Para confirmar esta sospecha hicimos la prueba de los ANA, que dio negativa, pero en ese momento ya habíamos empezado el tratamiento con corticosteroides, lo que puede explicar el falso negativo⁽⁷⁾. No consideramos necesario, ni está indicado, hacer el test de Coombs, puesto que la presencia de anticuerpos de membrana quedaba patente en la aglutinación directa en suero fisiológico atemperado⁽¹¹⁾. Además, el test de Coombs da muchos falsos positivos en el caso del gato. Tampoco detectamos en el frotis células de lupus eritematoso. Aún así, está descrito que esta prueba para detectar células de LES, es muy variable⁽⁷⁾. Hace pocos años se está desarrollando un método diagnóstico, en el hombre, basado en la determinación de subclases de IgG, mucho más sensible que el test de Coombs, para AHIM con baja proporción de Ag de membrana⁽⁹⁾. Indudablemente nos hubiese sido de mucha utilidad una biopsia de piel, pero en el momento en el que aparecieron las lesiones dérmicas más evidentes llevaba una semana con corticosteroides, lo que nos podía falsear el resultado de la misma. Ella nos podría haber sido de ayuda primero para confirmar que era un proceso autoinmune y en segundo lugar para diferenciar otros procesos autoinmunes, tales como pénfigos, penfigoides y lupus. A pesar de todo ello mantuvimos el diagnóstico presuntivo de lupus eritematoso sistémico, ya que presenta por lo menos dos signos mayores, esto es, poliartritis no erosiva, polimiositis, dermatitis ampollosa, proteinuria, anemia hemolítica inmunomediada, trombocitopenia. Este diagnóstico presuntivo lo seguimos manteniendo visto el desarrollo del estado del gato, puesto que siguen dándose recidivas y nuevos problemas que podemos asociar a un LES y a sus efectos sistémicos. Comprobamos que en algunos casos, como fue el nuestro, los gatos no acaban de responder correctamente a la prednisona, y sí a la prednisolona.

En cuanto a los agentes etiológicos que pudieran hacer aparecer las dos condiciones que se nos presentan en nuestro caso, tenemos los Calicivirus, g-herpesvirus, virus sincitrial felino, y cistitis intersticial. Descartamos los Calicivirus y los g-herpesvirus porque estos suelen

producir úlceras bucales y síntomas respiratorios, no dándose en nuestro caso ninguna clínica de los mismos^(3,4). La cistitis intersticial está estudiada en humanos, pero no está descrita en felinos⁽⁴⁾. El virus sincitrial felino además de producir estos dos síndromes también provoca artritis⁽⁴⁾. Este es el único agente causal que podemos considerar como probable. Sin embargo este extremo no lo pudimos comprobar.

Otra posibilidad era un defecto congénito de enzimas eritrocitarias (fosfofructoquinasa, piruvatoquinasa)⁽¹²⁾. Este extremo no lo pudimos comprobar, aunque lo descartamos viendo la respuesta positiva que tenía el animal a los corticoides.

A lo largo del tratamiento tuvimos en cuenta las posibles complicaciones descritas en el manejo a largo plazo de estos casos (inmunosupresión, bronconeumonías, pancreatitis aguda, septicemia, debidas a la administración crónica de corticoides), sin que se presentase ninguna de ellas. Algunos autores describen un empeoramiento durante el tratamiento⁽⁶⁾, pero en este caso no tuvimos ninguna recaída de las descritas a lo largo de todo el tratamiento.

Al intentar correlacionar la AHIM con el proceso de FUS tenemos dos teorías. La primera es que ambos procesos coincidiesen en el tiempo, sin tener una relación directa entre uno y otro. La otra es que el proceso de obstrucción uretral produjese un estado de *stress* que acabara por demostrar la presencia subclínica del LES. Por todo ello, y sin encontrar etiología precisa de la AHIM, la clasificamos como idiopática, sin poder concluir si esta era primaria o secundaria (desencadenada por otro proceso)⁽¹¹⁾, puesto que seguimos sin tener evidencias laboratoriales que nos indiquen ciertamente que es un lupus eritematoso sistémico.

Agradecimientos

Quisiéramos agradecer la colaboración prestada por el Dr. Jaime Rodón, de Laboratorios Vetlab, en la revisión y localización de bibliografía, así como en la orientación diagnóstica del caso.

Summary. We are presenting a clinical case of a cat in which two syndromes are found. On the one hand we have a feline urologic syndrome. On the other, the hemogram reveals an anemia with little regenerative capacity, leukocytosis and thrombocytopenia that, together with symptoms that later appeared lead us to the diagnosis of idiopathic immunomeditated hemolytic anaemia.

Key words: Inmuno-mediated haemolytic anaemia; Feline urologic syndrome; Sistemic eritematosus lupus.



BIBLIOGRAFÍA

1. Clínicas Veterinarias de Norteamérica. Vol.4/1995. Dermatología felina. Ed. Interamericana. 1995. Pág. 919.
2. ED. Chandler. Medicina y Terapéutica felinas. Ed. Acribia. 1990. Pág. 37.
3. SJ. Birchard, RG. Sherding. McGraw-Hill-Interamericana. 1994. Pág. 209.
4. SJ. Ettinger. Tratado de Medicina Interna Veterinaria. Ed. Intermédica. 1997. Pág. 2437.
5. A. Ortega. Cuál es su diagnóstico?. *Pequeños Animales* nº21. 1999. Pág. 76.
6. M. Laporta, D. Ortega, Ll. Segura. Anemia hemolítica inmunomediada: caso clínico. *Clínica Veterinaria de Pequeños Animales*. Vol. 16 nº4. 1996. Págs. 206-209.
7. JD. Littlewood. Enfermedades cutáneas autoinmunes. *Veterinary International (Friskies)*. Vol. 3 nº2. 1991. Págs. 19-29.
8. JFB de Quirós, V Pinto, S Hevia, R Vigón. Inmune complex-Mediated Haemolytic Anaemia and Evans Syndrome Induced by diclofenaco. *Vox Sanguinis* 1997, 72:2: 121-123.
9. J Fabijanska-Mitek, H Oopienska, B Czupanska. Gel test Application for IgG Subclass Detection in Auto-Inmune Haemolytic Anaemia. *Vox Sanguinis* 1997, 72:4: 233-237.
10. LP Tilley, FWK Smith. La Consulta Veterinaria en 5 minutos. Ed. Intermédica 1998. Pág. 348-349.
11. MJ Day: Enfermedades inmunomediadas y pruebas inmunológicas. En *Manual de Patología Clínica en pequeños animales*, de MG Davidson, RW Else y JH Lumsden. Págs. 151-165. Ediciones S. 2000.
12. L Espino, ML Suárez, A Goicoa, J Rejas, LE Fidalgo, G Santa-marina. Anemias hemolíticas en los perros y gatos. *Consulta Difus. Vet.* 8 (71): 57-66. 2000.

-CARTAS DE CONSULTA-

Esta sección es un foro de consulta abierto a cualquier lector de la revista que desee remitir cuestiones sobre clínica de pequeños animales. Las respuestas, emitidas por parte del Comité Científico, se publicarán conjuntamente con las preguntas en el mismo número de la revista. Las normas para la presentación de las preguntas aparecen en las Instrucciones a Autores.

Carta 1.

Pregunta. He tenido un caso de trauma torácico en un perro, por accidente de tráfico, en el que apareció una taquicardia ventricular en el ECG (electrocardiograma) no respondiente al tratamiento con lidocaina primero y procainamida después. ¿Qué puedo hacer en estos casos para restaurar el ritmo sinusal?

Respuesta. Asociar a la procainamida un beta-bloqueante.

Daniel Rodes Moltó (Zaragoza)

Carta 2.

Pregunta. Tengo un caso de IRC con una hiperfosfatemia marcada, y quiero administrar sales de aluminio como quelante del fósforo a nivel intestinal pero no encuentro el producto que antes utilizaba, el Resilaluminio. ¿Qué alternativa puedo utilizar?

Respuesta. Efectivamente, en los Vademecum de Medicina Humana el Resilaluminio hace tiempo que fue retirado, y sólo algunos protectores gástricos llevan sales de aluminio. Otra posibilidad de reducir la absorción de fósforo a nivel intestinal es la administración de carbonato o acetato cálcico (Royen cápsulas 500 mgrs. por ejemplo), a dosis de 60-90 mgr/kg/día; pero deberá vigilar cómo se encuentra el calcio total en sangre y si está administrando vitamina D activada (Rocaltrol, nombre comercial). Si aquel está elevado y administra Rocaltrol deberá tener precaución con el suplemento de las sales de calcio.

Pablo Gómez Ocho (Zaragoza)

