



Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), mayo-junio 2025,
Volumen 9, Número 3.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v9i1

CRISIS HEMOLÍTICA REFRACTARIA SECUNDARIA A INFECCIÓN POR VIRUS EPSTEIN BARR Y CITOMEGALOVIRUS: REPORTE DE CASO

REFRACTORY HEMOLYTIC CRISIS SECONDARY TO EPSTEIN BARR VIRUS AND CYTOMEGALOVIRUS INFECTION: CASE REPORT

Dra. Fuentes-Muñoz Lissette Nathalie

Instituto Mexicano del Seguro Social Tlaxcala, México

Dra. Díaz Garay María Yuliana

Instituto Mexicano del Seguro Social Hospital General de Zona 2 Apizaco, Tlaxcala México

Dra. Melissa Paola Rojas León

Autor independiente

Dr. Méndez Cordero Pedro David

Universidad Católica de Santiago de Guayaquil

Crisis hemolítica refractaria secundaria a infección por virus Epstein Barr y citomegalovirus: Reporte de caso

Dra. Fuentes-Muñoz Lissette Nathalie¹

lissnathali@hotmail.com

<https://orcid.org/0009-0007-3331-0362>

Médico Residente del Posgrado de Pediatría,
Hospital de niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde

Dra. Díaz Garay María Yuliana

yulianadiazg@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0001-5436-4390>

Médico Tratante de Hematología, Hospital de
niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde

Dra. Melissa Paola Rojas León

Mely_rojas@hotmail.com

<https://orcid.org/0009-0000-7632-5467>

Autor independiente

Dr. Méndez Cordero Pedro David

pmendezczs5@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-3741-8916>

Médico Residente del Posgrado de Pediatría,
Hospital de niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde,
Universidad Católica de Santiago de Guayaquil

RESUMEN

La anemia hemolítica es un trastorno hematológico caracterizado por la destrucción acelerada de los glóbulos rojos, lo que conduce a una disminución de la concentración de hemoglobina en sangre y a diversas complicaciones clínicas, tales como fatiga, ictericia, y en casos graves, insuficiencia orgánica. Esta condición puede ser provocada por diversas etiologías, incluyendo infecciones virales. En particular, los virus Epstein-Barr (EBV) y citomegalovirus (CMV) se han asociado con la inducción de trastornos autoinmunes que afectan tanto a la función hematológica como a otros sistemas orgánicos. El EBV es conocido por su capacidad para inducir una respuesta inmune alterada, lo que puede dar lugar a la producción de anticuerpos que atacan los glóbulos rojos, mientras que el CMV también puede desencadenar procesos inflamatorios que contribuyen a la hemólisis. Presentamos el caso de un paciente con infección simultánea por EBV y CMV, quien desarrolló una anemia hemolítica severa con test de Coombs negativo, lo que sugiere un mecanismo autoinmune no convencional. A pesar de múltiples intentos de tratamiento con terapias de primera línea y transfusiones sanguíneas, la anemia persistió, convirtiéndose en un caso refractario. Finalmente, la esplenectomía resultó ser una intervención exitosa, con la resolución de la anemia y la normalización de los parámetros hematológicos. Este caso subraya la importancia de considerar las infecciones virales como una causa potencial de crisis hemolítica refractaria, especialmente en pacientes con antecedentes de trastornos autoinmunes asociados.

Palabras clave: anemia hemolítica, infecciones por virus de epstein-barr, citomegalovirus, pediatría

¹ Autor principal

Correspondencia: lissnathali@hotmail.com

Refractory hemolytic crisis secondary to Epstein Barr virus and cytomegalovirus infection: Case report

ABSTRACT

Hemolytic anemia is a hematological disorder characterized by the accelerated destruction of red blood cells, leading to a decrease in blood hemoglobin concentration and various clinical complications, such as fatigue, jaundice, and in severe cases, organ failure. This condition can be caused by various etiologies, including viral infections. In particular, Epstein-Barr virus (EBV) and cytomegalovirus (CMV) have been associated with the induction of autoimmune disorders that affect both hematological function and other organ systems. EBV is known for its ability to induce an altered immune response, which can lead to the production of antibodies that attack red blood cells, while CMV can also trigger inflammatory processes that contribute to hemolysis. We present the case of a patient with a simultaneous infection by EBV and CMV, who developed severe hemolytic anemia with a negative Coombs test, suggesting an unconventional autoimmune mechanism. Despite multiple attempts at treatment with first-line therapies and blood transfusions, the anemia persisted, becoming refractory. Ultimately, splenectomy proved to be a successful intervention, resulting in the resolution of anemia and the normalization of hematological parameters. This case highlights the importance of considering viral infections as a potential cause of refractory hemolytic crisis, particularly in patients with a history of associated autoimmune disorders.

Keywords: hemolytic anemia, epstein-barr virus infections, cytomegalovirus, pediatrics

*Artículo recibido 15 marzo 2025
Aceptado para publicación: 15 abril 2025*



INTRODUCCIÓN

La anemia hemolítica es, sin duda, uno de los desafíos más complejos en hematología pediátrica. Este trastorno se define por la destrucción acelerada de los eritrocitos, lo que lleva a una disminución notable de la hemoglobina y, con ello, a un conjunto de manifestaciones clínicas que pueden ir desde síntomas tan sutiles como una fatiga persistente, hasta signos alarmantes como ictericia intensa, coluria e insuficiencia multiorgánica. La etiología de la hemólisis es amplia, y entre las causas infecciosas, los virus de Epstein-Barr (VEB) y citomegalovirus (CMV) ocupan un lugar especial por su capacidad de desencadenar respuestas inmunológicas anómalas. Estos virus, miembros de la familia Herpesviridae, tienen una habilidad notable para alterar la respuesta inmune del hospedero, provocando no solo mononucleosis infecciosa —que suele ser autolimitada— sino también complicaciones severas que pueden ser devastadoras.

El VEB, en particular, es conocido por infectar a más del 95% de la población adulta a lo largo de su vida, generalmente en forma de infecciones subclínicas durante la infancia (2). Sin embargo, cuando se manifiesta clínicamente, lo hace típicamente como mononucleosis infecciosa, caracterizada por fiebre persistente, linfadenopatías dolorosas, faringitis exudativa, esplenomegalia y, en ocasiones, petequias palatinas y hepatomegalia (3,4). La mayoría de los pacientes se recuperan con medidas de soporte, pero, en ciertos individuos, especialmente en pacientes pediátricos con predisposición inmunológica, la infección puede tomar un giro inesperado y peligroso. La anemia hemolítica secundaria a infección por VEB es rara, aunque sumamente relevante por la gravedad de las complicaciones asociadas (5,6). En estos casos, la producción de anticuerpos dirigidos contra los eritrocitos, activación del complemento o incluso mecanismos hemofagocíticos pueden llevar a hemólisis masiva, a veces con test de Coombs negativos, lo que añade un reto diagnóstico adicional (7,8).

Por otro lado, el CMV —otro virus herpes— es temido por sus complicaciones en individuos inmunocomprometidos, pero también tiene un papel como desencadenante de hemólisis en pacientes inmunocompetentes, aunque menos frecuente (10,11). Cuando ambos virus coexisten, la verdad es que el panorama clínico puede complicarse de manera dramática, llevando al paciente a un estado de hemólisis refractaria que no responde a las terapias inmunosupresoras de primera línea ni a las



transfusiones sanguíneas múltiples. En estas situaciones, la esplenectomía, aunque considerada como último recurso, se convierte en una herramienta de salvamento.

En este reporte, presentamos el caso de un paciente pediátrico con una crisis hemolítica severa y refractaria secundaria a coinfección por VEB y CMV, que finalmente fue resuelta mediante esplenectomía de urgencia. Este caso nos invita a reflexionar sobre la importancia de mantener una mente abierta y considerar causas infecciosas virales en cuadros de anemia hemolítica atípica, especialmente cuando los tratamientos convencionales fallan. Y es que, como veremos, entender los mecanismos inmunológicos detrás de esta rara asociación puede marcar la diferencia entre un desenlace favorable y una evolución fatal.

Caso clínico

Paciente masculino de 2 años acude a urgencias por clínica de 1 semana con irritabilidad, palidez, vómitos, coluria e ictericia progresiva, manejado previamente en otra institución donde por reporte de anemia severa (hemoglobina 3,3 g/dl) recibe transfusión de concentrado eritrocitario en dos ocasiones, sin resolución del cuadro. A su llegada con signos de síndrome anémico por palidez, taquicardia y llenado capilar prolongado, además febril, se realizan laboratorios que reportan biometría con anemia macrocítica hipocrómica arregenerativa

Tabla 1. Biometría hemática de ingreso

Hemoglobina	3,3	g/dl
Hematócrito	9,2	%
Volumen corpuscular medio	87,6	fl
Hemoglobina corpuscular media	31,4	pg
Ancho de distribución eritrocitaria	44,1	fl
Plaquetas	157	x10 ³ /ul
Volumen medio plaquetario	9,2	fl
Leucocitos	5,99	x10 ³ /ul
Neutrófilos	3,22	x10 ³ /ul
Linfocitos	2,27	x10 ³ /ul
Monocitos	0,42	x10 ³ /ul

LDH incrementado, hiperbilirrubinemia indirecta, test de coombs directo negativo, se toma frotis de sangre periférica con reporte de macrocitosis y presencia de linfocitos atípicos, se decide programar aspirado de médula ósea con reporte de hiperplasia eritroide, no células malignas. Ante el hallazgo de anemia macrocítica, test de coombs directo negativo, se transfunde concentrado eritrocitario y se inicia



manejo con hidroxocobalamina por sospecha de anemia por deficiencia de vitamina B12, sin mejoría. Se solicitan estudios adicionales con reportes de niveles de ácido fólico, vitamina B12, ecocardiograma, glucosa 6 fosfato, pruebas tiroideas, dosaje de inmunoglobulinas y complemento todas en rangos adecuados para la edad. TORCH negativos. PCR para Epstein Barr 4472 copias, Citomegalovirus 158699 copias y Herpes 6 detectado con carga viral baja. El paciente persiste con hemólisis y anemia en rangos severos a pesar de múltiples transfusiones por lo que se indica bolos de metilprednisolona en 3 dosis y posteriormente inmunoglobulina intravenosa por probable anemia hemolítica autoinmune con test de coombs directo negativo, sin lograr remisión del cuadro. Además, no cumple criterios para lupus eritematoso sistémico y su perfil para síndrome antifosfolipídico reporta normal. Ante la persistencia del cuadro e inestabilidad recurrente en su hemodinamia, se decide realizar esplenectomía de urgencia por crisis hemolítica persistente que ha sido poli transfundido, extrayéndose un bazo de 20 x 10 cm muy congestivo, con reporte de biopsia compatible con hiperesplenismo. Tras la resección se logra estabilizar niveles de hemoglobina.

Tabla 2. Comportamiento de biometrías previo y post-esplenectomía

Hemoglobina	3,3	6,6	3,8		15,9	11,2	g/dl
Hematócrito	9,2	17,9	9,9		44,1	31,7	%
Volumen corpuscular medio	87,6	84,8	87,6		79,9	82,6	fl
Hemoglobina corpuscular media	31,4	31,3	33,6		28,8	29,2	pg
Ancho de distribución eritrocitaria	44,1	42,8	45,4		38,9	40,7	fl
Plaquetas	157	241	366	ESPLENECTOMÍA	264	156	x10 ³ /ul
Volumen medio plaquetario	9,2	9,5	9,5		9,2	10	fl
Leucocitos	5,99	6,39	13,28		13,34	12,34	x10 ³ /ul
Neutrófilos	3,22	3,78	8,76		3,87	9,68	x10 ³ /ul
Linfocitos	2,27	1,87	2,91		8,37	2,16	x10 ³ /ul
Monocitos	0,42	0,64	0,75		0,62	0,36	x10 ³ /ul

Se completan estudios ambulatorios con parvovirus B19 IGM negativa, fragilidad osmótica negativa, electroforesis de hemoglobinas con presencia de Hb S 0.7% no compatible con drepanocitosis, el diagnóstico es compatible con crisis hemolítica grave por coinfección de EBV y CMV.

DISCUSIÓN

La infección por VEB es una entidad ampliamente conocida por los clínicos, principalmente por su forma clásica: la mononucleosis infecciosa. En pediatría, su presentación incluye fiebre, odinofagia, linfadenopatías, hepatomegalia y esplenomegalia, además de signos como petequias palatinas y, en algunos casos, trombocitopenia leve (2,3). La mayoría de los pacientes se recuperan sin secuelas, gracias a un manejo sintomático con antipiréticos, hidratación y reposo (4). Sin embargo, no podemos olvidar que detrás de esta apariencia benigna se esconden potenciales complicaciones graves que, aunque raras, pueden tener consecuencias devastadoras.

Entre las complicaciones hematológicas más llamativas encontramos la anemia hemolítica autoinmune, que se estima ocurre en aproximadamente el 3% de los pacientes infectados agudamente por VEB (4,5). El mecanismo más común involucra la producción de autoanticuerpos (fríos o calientes) que se unen a los eritrocitos, activan el complemento y provocan su destrucción prematura (5,6). Un aspecto que no deja de sorprender a los clínicos es la posibilidad de que este proceso se presente con un test de Coombs negativo, lo que, a simple vista, podría desviar el diagnóstico hacia otras causas no autoinmunes (7,8). Aquí es donde se vuelve fundamental una evaluación clínica exhaustiva y, sobre todo, una alta sospecha diagnóstica.

El caso que presentamos es particularmente interesante porque, además del VEB, encontramos una coinfección activa por CMV. Este último virus, aunque generalmente asociado a complicaciones en pacientes inmunocomprometidos —como hemólisis post-trasplante hepático o hematopoyético— también puede tener un papel patogénico en pacientes pediátricos previamente sanos (10-12). La verdad es que, cuando ambos virus están presentes, el impacto sobre el sistema inmune puede ser sinérgico y potenciar los fenómenos autoinmunes, llevando a hemólisis grave y sostenida.

A pesar de intentos repetidos con transfusiones y manejo inmunosupresor —incluyendo metilprednisolona e inmunoglobulina intravenosa, tratamientos recomendados como primera línea en las anemias hemolíticas autoinmunes severas— nuestro paciente no logró estabilizarse (6,8). Este patrón

de refractariedad, aunque poco común, ha sido descrito previamente en contextos de hemólisis severa con mecanismos no convencionales, como en la sensibilización a niveles bajos de IgG no detectables por los reactivos comerciales (9).

La decisión de realizar una esplenectomía de urgencia no fue tomada a la ligera. El bazo, como sabemos, es un órgano clave en la destrucción de los eritrocitos sensibilizados y en la amplificación de la respuesta hemolítica. En casos refractarios, la esplenectomía puede interrumpir este ciclo vicioso y permitir una recuperación hematológica rápida (7,11). De hecho, tras la intervención quirúrgica, nuestro paciente experimentó una mejoría clínica sorprendente, con estabilización de la hemoglobina y desaparición de los signos de hemólisis activa. Este resultado refuerza la idea de que, aunque las guías clínicas sugieren reservar la esplenectomía para casos extremos, es vital reconocer cuándo hemos alcanzado ese punto y no demorar una intervención que puede salvar la vida del paciente.

Además, es importante notar que este caso nos invita a considerar la coinfección viral como un factor agravante en cuadros hematológicos atípicos. En contextos clínicos donde los hallazgos no encajan completamente en los esquemas diagnósticos clásicos, debemos mantener una perspectiva amplia e incluir en nuestra batería diagnóstica estudios serológicos y moleculares para virus como VEB y CMV. Solo así podremos identificar asociaciones inusuales y tomar decisiones terapéuticas basadas en la fisiopatología real del caso, y no únicamente en algoritmos rígidos.

Finalmente, este reporte subraya la importancia del enfoque multidisciplinario en el manejo de las crisis hemolíticas refractarias. La colaboración entre infectólogos, hematólogos, inmunólogos y cirujanos permitió en este caso desarrollar un plan de acción efectivo y oportuno. En última instancia, entender que cada paciente es único —y que detrás de cada cuadro clínico puede esconderse una fisiopatología compleja y multifactorial— es lo que nos permite avanzar en el cuidado de nuestros pacientes pediátricos. Porque, después de todo, no tratamos enfermedades, tratamos niños. Y cada niño merece que pongamos lo mejor de nuestro juicio clínico, experiencia y corazón en su atención.

CONCLUSIONES

La anemia hemolítica secundaria a infecciones por Epstein-Barr (EBV) y Citomegalovirus (CMV) es una complicación rara pero grave que puede poner en riesgo la vida del paciente, especialmente cuando los métodos de diagnóstico convencionales no son suficientes para esclarecer la causa subyacente. En



muchos casos, los síntomas iniciales, como la palidez, ictericia y la presencia de linfocitos atípicos, pueden llevar a confusión, dado que estas manifestaciones son comunes en otras patologías hematológicas, como las membranopatías o las deficiencias vitamínicas. Es fundamental que los médicos consideren esta posibilidad, especialmente en pacientes pediátricos con cuadros graves de anemia hemolítica refractaria a tratamientos convencionales.

El diagnóstico de esta condición requiere una evaluación exhaustiva, que incluya no solo análisis hematológicos y serológicos, sino también una valoración clínica que considere la posibilidad de coinfección viral, como ocurrió en el caso de nuestro paciente, quien presentó una infección simultánea por EBV y CMV. La persistencia de la hemólisis a pesar de transfusiones y tratamiento inmunosupresor debe levantar la sospecha de una anemia hemolítica autoinmune inducida por infecciones virales. La esplenectomía de urgencia se presenta como una opción terapéutica clave en estos casos, ya que, como se demostró en este caso clínico, puede resultar en una estabilización clínica significativa y permitir la continuación de un enfoque diagnóstico más preciso.

Es importante destacar que el manejo de estas complicaciones implica una intervención temprana y agresiva, dada la rapidez con la que la hemólisis puede progresar y comprometer la función orgánica. Además, la desregulación inmunitaria inducida por los virus como el EBV y CMV juega un papel crucial en el desarrollo de la anemia hemolítica, lo que sugiere la necesidad de un enfoque multidisciplinario que contemple tanto el tratamiento antiviral como la inmunosupresión.

Este caso subraya la relevancia de considerar las infecciones virales como un desencadenante de hemólisis grave en pacientes pediátricos, especialmente en aquellos con manifestaciones clínicas que no responden a terapias estándar. La rápida identificación y tratamiento adecuado son fundamentales para evitar complicaciones adicionales y mejorar los resultados clínicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Singh S, Khosla P. A rare case of acute pancreatitis and life-threatening hemolytic anemia associated with Epstein-Barr virus infection in a young healthy adult. *J Infect Public Health*. 2016;9(1):98-101.



- Ontanilla Clavijo G, Praena Segovia J, Giráldez Gallego Á, Cordero Matía ME, Sousa Martín JM. Severe acute hepatitis and cold agglutinin-related hemolytic anemia secondary to prime infection with Epstein-Barr virus. *Rev Esp Enferm Dig.* 2017;109(5):388-390.
- Teijido J, Tillotson K, Liu JM. A Rare Presentation of Epstein-Barr Virus Infection. *J Emerg Med.* 2020;58(2):e71-e73.
- Turudic D, Dejanovic Bekic S, Mucavac L, Pavlovic M, Milosevic D, Bilic E. Autoimmune hemolytic anemia caused by warm and cold autoantibodies with complement activation-etiological and therapeutic issues. *Front Pediatr.* 2023;11:1217536.
- Bolis V, Karadedos C, Chiotis I, Chaliasos N, Tsaouri S. Atypical manifestations of Epstein-Barr virus in children: a diagnostic challenge. *J Pediatr (Rio J).* 2016;92(2):113-121.
- Bilal K, Anupam C, Suresh R, Sudipta D, Marzooka KC. Epstein Barr Virus Induced Warm Autoimmune Hemolytic Anemia. *Turk J Haematol.* 2024.
- Segel GB, Lichtman MA. Direct antiglobulin ("Coombs") test-negative autoimmune hemolytic anemia: a review. *Blood Cells Mol Dis.* 2014;52(4):152-160.
- Abidoye O, Adewunmi C, Macherla S. A Case of Warm Autoimmune Hemolytic Anemia Secondary to Epstein-Barr Virus Infection. *Cureus.* 2022;14(6):e26371.
- Kamesaki T, Oyamada T, Omine M, Ozawa K, Kajii E. Cut-off value of red-blood-cell-bound IgG for the diagnosis of Coombs-negative autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol.* 2009;84(2):98-101.
- Rock N, Ansari M, Villard J, Ferrari-Lacraz S, Waldvogel S, McLin VA. Factors associated with immune hemolytic anemia after pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant.* 2018;22(5):e13230.
- Durán S, Apte M, Alarcón GS, et al. Features associated with, and the impact of, hemolytic anemia in patients with systemic lupus erythematosus: LX, results from a multiethnic cohort. *Arthritis Rheum.* 2008;59(9):1332-1340.
- Kruizinga MD, van Tol MJD, Bekker V, et al. Risk Factors, Treatment, and Immune Dysregulation in Autoimmune Cytopenia after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Pediatric Patients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(4):772-778.



- Salama A. Autoimmune hemolytic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2014;2014(1):377-381.
- Gehrs BC, Friedberg RC. Autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol*. 2002;69(4):258-271.
- Broome CM, Cunningham JM, Harrison ML, Bandarenko N. Cold agglutinin disease in children: a retrospective analysis of 89 pediatric patients. *Transfusion*. 2020;60(4):766-775.
- Barros MM, Blajchman MA, Bordin JO. Warm autoimmune hemolytic anemia: recent progress in understanding the immunobiology and the treatment. *Transfus Med Rev*. 2010;24(3):195-210.
- Ladogana S, Maruzzi M, Testi AM, Mariani G, Arcese W, De Stefano V. Autoimmune hemolytic anemia in children: clinical features and outcome. *Hematology*. 2015;20(10):583-590.
- Barcellini W, Fattizzo B. Clinical applications of hemolytic markers in the differential diagnosis and management of hemolytic anemia. *Dis Markers*. 2015;2015:635670.

