

## HEPATITIS ASOCIADA A APLASIA MEDULAR

## REVISTA ARGENTINA DE MEDICINA

ISSN 1515-3460

Buenos Aires

Iamónico E, Camps F, Populín M y col. Hepatitis asociada a aplasia medular. *Rev Arg Med* 2017;5[1]:55-66.

Recibido: 4 de noviembre de 2016.

Aceptado: 16 de enero de 2017.

Hospital General de Agudos Teodoro Álvarez

## APLASTIC ANAEMIA-ASSOCIATED HEPATITIS

Elin Iamónico, Fiorela Camps, Marianela Populín, Aníbal Vega, Mauricio Meccico, Marcela Gutiérrez, Germán Abello

## RESUMEN

Paciente de sexo masculino de 26 años de edad, oriundo de una zona rural afectada por inundaciones recientes. Consulta por primera vez en octubre de 2015 en el hospital regional por un cuadro de ictericia, donde se realizan análisis de laboratorio con hemograma: los resultados están dentro de los parámetros normales y alteración del hepatograma. GOT (glutámico oxalo transaminasa): 865; GPT (glutámico pirúvico transaminasa): 2166; FAL (fosfatasa alcalina): 594; bilirrubina total: 6,83; bilirrubina directa: 2,82; serología de virus de inmunodeficiencia humana (VIH), hepatitis A y B: negativas. Evolución favorable. Después de tres meses, consulta por disnea, astenia y adinamia. Los exámenes de laboratorio evidencian tricitopenia y patrón de hepatitis. El frotis de sangre periférica, presencia de severa leucopenia, 50% de elementos granulares con displasia y 50% de elementos inmaduros de aspecto mielóide. Se realiza biopsia de médula ósea, que informa aplasia medular. Luego se descarta infección aguda por virus de la hepatitis A (VHA), B (VHB), C (VHC) (serología y PCR), E (VHE) (serología y PCR), citomegalovirus (CMV), virus de Epstein-Barr (VEB), toxoplasma, parvovirus B19, leptospira. Perfil inmunológico para VIH: negativo. En la ecografía abdominal se describe hígado de características normales y leve esplenomegalia. Se realiza una biopsia hepática transyugular, que informa actividad necroinflamatoria y expansión portal: A3-F1. Se observan depósitos de hemosiderina. El paciente alcanza estabilidad, con requerimientos transfusionales y persistencia de alteración del hepatograma, sin deterioro de la funcionalidad hepática. Posteriormente se decide iniciar un tratamiento con pulsos de corticoides, timoglobulina y ciclosporina A, que normaliza el hepatograma y mejora levemente el hemograma, sin requerimientos transfusionales.

**PALABRAS CLAVE.** Aplasia medular, hepatitis, hepatitis viral.

## ABSTRACT

Twenty-six-year-old male patient, who comes from a rural area recently affected by floods. He consults for the first time in October 2015 at the regional hospital over a jaundice condition, where laboratory blood count is performed showing normal parameters and liver function test is abnormal. GOT (glutamic-oxaloacetic transaminase): 865; GPT (glutamic-pyruvic transaminase): 2166; ALP (alkaline phosphatase): 594; total bilirubin: 6.83; direct bilirubin: 2.82; human immunodeficiency virus (HIV) serology, hepatitis A and B: negative. Favorable evolution. After three months, the patient consults for dyspnoea, asthenia, and adynamia. The laboratory test evidences tricritopenia and an hepatitis pattern. Peripheral blood smear shows the presence of severe leukopenia, 50% of granular elements with displasia, and 50% of immature elements of myeloid appearance. A bone marrow biopsy is performed which reports aplastic anaemia. Then acute infection caused by hepatitis A virus (HAV), B (HBV), C (HCV) (serology and C-reactive protein), E (HEV) (serology and PCR), cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV), Toxoplasma, Parvovirus B19, Leptospira are ruled out. HIV immunological profile: negative. Abdominal ultrasonography shows normal liver and a mild splenomegaly. A transjugular hepatic biopsy is performed,

Los autores manifiestan no poseer conflictos de intereses.

## AUTOR PARA CORRESPONDENCIA

Dra. Elin Agostina Iamónico. Dr. Juan Felipe Aranguren 2701 (1406), CABA. Tel.: (011) 4611-6666. Correo electrónico: Elin.iam@hotmail.com

*reporting necroinflammatory activity and portal expansion: A3-F1. Hemosiderin deposits are observed. The progress of the patient is steady, with transfusion requirements and liver function still abnormal without hepatic derangement. Then it is decided to start treatment with corticosteroids pulse therapy, thymoglobulin and cyclosporin A, which normalizes liver function and improves blood count slightly, without a need for transfusion.*

**KEY WORDS.** *Aplastic anaemia, hepatitis, viral hepatitis.*

## Introducción

La aplasia medular (AM) es una insuficiencia medular que se caracteriza por la desaparición total o parcial de los precursores hematopoyéticos en la médula ósea (MO), algo que da lugar a la pancitopenia en sangre periférica. El tejido hematopoyético de la MO es sustituido por células adiposas, ya sea por una alteración en las células madre o en el microambiente medular por la activación autoinmune de linfocitos T alorreactivos. Tiene una incidencia de 2,3 casos/millón habitantes/año y los principales afectados son adultos jóvenes, sin predominancia de sexo.

La AM se clasifica como congénita o adquirida. En la primera, la disminución de la hematopoyesis se debe a una enfermedad primaria de la MO, de etiopatogenia aún no aclarada, en la que intervienen alteraciones genéticas de las células madre y fenómenos de autoinmunidad (1). La anemia de Fanconi, el síndrome de Schwachmann-Diamond y la aplasia asociada a disqueratosis congénita (2) son ejemplos de esta entidad. Por otro lado, la AM adquirida puede ser idiopática (más del 70% de los casos) o secundaria (30% de los casos). Esta última se atribuye a mecanismos múltiples, como las radiaciones ionizantes, fármacos, productos químicos (Tabla 1), hepatitis seronegativas (no A, no B, no C, que representa el 5-10% de los pacientes con AM), virus (virus de inmunodeficiencia humana [VIH], virus de Epstein-Barr [VEB], HHV-6, citomegalovirus [CMV], parvovirus B19), etc.

El síndrome de hepatitis asociado con anemia aplásica (SHAA) es poco frecuente, con una incidencia de 0,07-0,22% en pacientes con hepatitis aguda (3). Se caracteriza por un cuadro de hepatitis aguda de etiología desconocida que precede, en un intervalo de aproximadamente tres meses, el de AM grave y compromete, al menos, dos series. Suele afectar a varones jóvenes. No se ha establecido una asociación con transfusiones de sangre o derivados, drogas o toxinas. El cuadro se categoriza como hepatitis no A, no B, no C porque se supone que hay una relación con virus como los de la hepatitis A, B, C, E y el parvovirus B19, si bien dicha relación no ha podido comprobarse. Se argumenta que la infección viral sería el desencadenante de una respuesta inmunitaria mediada por células T, en la que serían destruidas las células hematopoyéticas infectadas y no infectadas, lo que ocasionaría una destrucción orgánica autoinmune (3). Debido a la marcada activación de los linfocitos T citotóxicos de los pacientes con SHAA y la respuesta

favorable al tratamiento inmunosupresor, se sospecha que un mecanismo inmunológico causa la patología.

El objetivo de este trabajo consiste en la revisión del tema por lo infrecuente de la asociación hepatitis-anemia aplásica, con una alta tasa de morbimortalidad, en la que no puede demostrarse que haya un agente causal.

## Resultados

Ante la presentación de este caso, se plantea el desafío diagnóstico de encontrar un agente causal que afecte en forma concomitante la MO y el hígado, considerando los antecedentes personales y epidemiológicos del paciente, la forma de presentación y la evolución del cuadro. A la vez, en la mayoría de los casos, la AM es idiopática y, por ello, es un diagnóstico de exclusión. Los pilares de su tratamiento se basan en modificar el proceso inmune que llevó al desarrollo de la AM mediante la inmunosupresión y reemplazar el sistema inmune y las células madre deficientes a través de un trasplante de médula ósea (TMO). A continuación, describiremos el algoritmo diagnóstico realizado, con el detalle de las distintas posibilidades etiológicas y haremos hincapié en aquellas más probables.

### TABLA 1. AGENTES ETIOLÓGICOS COMO CONTAMINANTES OCUPACIONALES O AMBIENTALES CON RELACIÓN A LA ANEMIA ANAPLÁSICA

Benceno y otros solventes (evidencia basada en grandes estudios).
Pesticidas agrícolas: organoclorados (p. ej., lindano), organofosforados y carbamatos (principalmente reportes de casos).
Agentes lubricantes y agua no embotellada.
Drogas recreacionales: metanfetamina, éxtasis, etc. (reportes de casos).

### DROGAS EN DONDE HA SIDO COMUNICADA SU ASOCIACIÓN CON ANEMIA APLÁSICA

Grupos de drogas	Drogas
Antibióticos	Cloranfenicol, sulfonamidas, cotrimoxazol, linezolid.
Antiinflamatorios	Oro, penicilamina, fenilbutazona, indometacina, diclofenac, naproxeno, piroxicam, sulfasalazina.
Anticonvulsivantes	Fenitoína, carbamacepina.
Antitiroideos	Carbimazol, tiouracilo.
Antidepresivos	Fenotiazinas.
Antidiabéticos	Clorpropamida, tolbutamida.
Antimaláricos	Cloroquina.
Otros	Mebendazol, tiazidas, alopurinol.

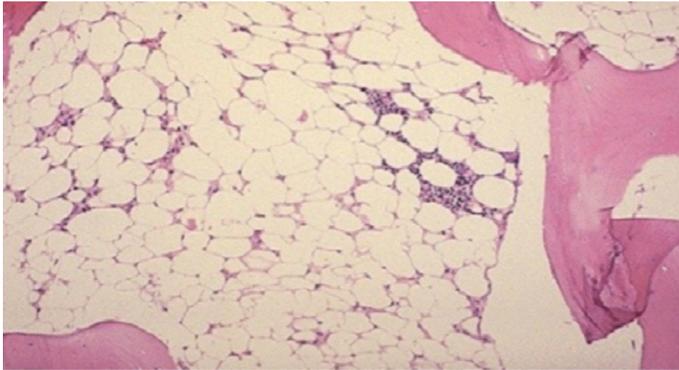


Figura 1. Biopsia de médula ósea.

## Etiología del SHAA

**Hepatitis A.** La hepatitis A es causada por el virus de la hepatitis A (VHA), un miembro del género *Heparnavirus* de la familia *Picornaviridae*, que se distribuye en todo el mundo. Los seres humanos son su único reservorio conocido. La infección por el VHA es generalmente una enfermedad autolimitada que no se convierte en crónica; la falla hepática fulminante se produce en menos del 1% de los casos. La vía de transmisión es, generalmente, fecal-oral (ya sea por contacto de persona a persona o consumo de alimentos o agua contaminados). Los factores de riesgo para la transmisión del VHA incluyen residencia en áreas con falta de saneamiento o viajes a esas áreas, el contacto sexual con una persona infectada con hepatitis A, la actividad homosexual en los varones, la exposición en guarderías e instituciones residenciales y el uso de drogas ilegales. Es rara la transmisión por vía sanguínea, y no se ha informado de transmisión materno-fetal. Entre 1999 y 2014, la vacunación disminuyó la incidencia global de la hepatitis aguda A de 6 a 0,4 casos/100.000. La hepatitis A puede ocurrir en forma esporádica o epidémica. Los brotes se han descrito, por ejemplo, como brotes nosocomiales y brotes en la comunidad debido a agua o alimentos contaminados (4).

La lesión hepática se produce como resultado de la respuesta inmune del huésped al VHA. La replicación viral se produce en el citoplasma de hepatocitos; el daño hepatocelular y la destrucción de los hepatocitos infectados está mediada por los linfocitos T CD8<sup>+</sup> y las células NK.

Generalmente, la hepatitis por VHA en adultos es una enfermedad autolimitada; el período de incubación de la infección es en promedio de 28 días (rango: 15-50 días). Más del 70% de los adultos con enfermedad sintomática tiene el VHA, que se inicia con aparición brusca de náuseas, vómitos, anorexia, fiebre, malestar general, dolor abdominal, bilirrubinuria y acolia, seguidos por ictericia y prurito (40-70% de los casos). Los primeros signos y síntomas generalmente disminuyen cuando aparece la ictericia.

Los hallazgos físicos incluyen fiebre, ictericia, ictericia escleral, hepatomegalia (80% de los casos) y dolor abdominal.

Los hallazgos más comunes incluyen esplenomegalia y manifestaciones extrahepáticas. Las anomalías de laboratorio incluyen elevaciones de las aminotransferasas séricas (a menudo >1000 unidades internacionales/dl, en general con predominio de la glutámico pirúvico transaminasa, GPT), la bilirrubina sérica (típicamente  $\leq 10$  mg/dl), y fosfatasa alcalina (hasta 400 U/l). Las elevaciones de transaminasas en el suero preceden la elevación de la bilirrubina. El pico sérico de aminotransferasas es alrededor de un mes después de la exposición al virus y luego disminuye aproximadamente un 75% por semana. También pueden elevarse reactantes de fase aguda y marcadores de inflamación.

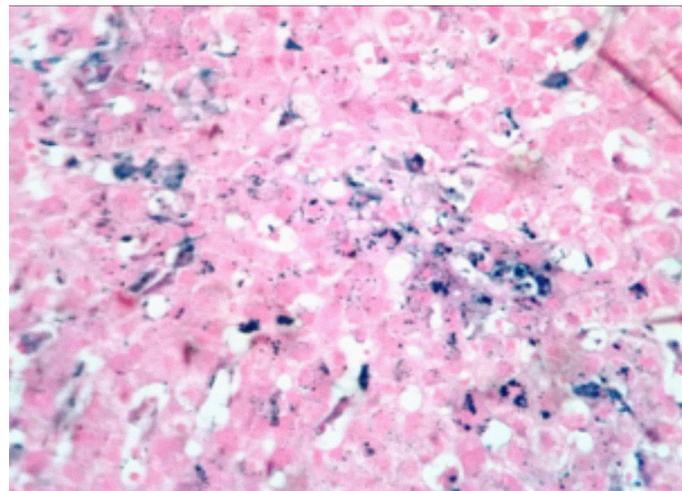
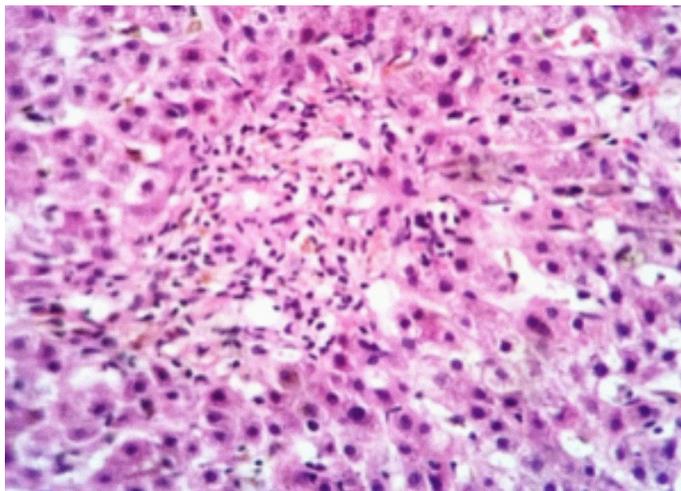
Dentro de las manifestaciones extrahepáticas, con mayor frecuencia figuran erupciones cutáneas, artralgias (presentes en un 10-15% de los pacientes) y otras condiciones relacionadas con la enfermedad por complejos inmunes y vasculitis, incluidos: vasculitis leucocitoclástica (más a menudo de manifiesto en las piernas y las nalgas; la biopsia demuestra inmunoglobulina anti-VHA [Ig M] y se complementan en las paredes de los vasos sanguíneos), artritis, glomerulonefritis, crioglobulinemia, neuritis óptica, mielitis transversa, necrólisis epidérmica tóxica, miocarditis, trombocitopenia, anemia aplásica y aplasia de glóbulos rojos.

El diagnóstico de hepatitis por VHA debe sospecharse en pacientes con aparición brusca de síntomas prodrómicos e ictericia, o niveles elevados de transaminasas, especialmente en el contexto de factores de riesgo. El diagnóstico se establece mediante la detección de inmunoglobulinas en suero de anticuerpos anti-VHA (Ig M). Los anticuerpos séricos de IgM pueden detectarse en el momento de inicio de los síntomas; el pico, durante la fase de convalecencia aguda o temprana de la enfermedad y permanecen detectables de tres a seis meses, aproximadamente. Los anticuerpos IgG séricos aparecen temprano en la fase de convalecencia de la enfermedad y pueden detectarse durante décadas. Están asociados con la inmunidad protectora permanente. La detección de IgG anti-HAV en ausencia de anti-HAV IgM refleja una infección o vacunación pasadas, en lugar de una infección aguda.

Dado que es, en general, autolimitada, el tratamiento de la infección por VHA consiste en medidas de sostén. Se observa recuperación clínica y bioquímica completa a los tres meses en el 85% de los pacientes, y la recuperación completa, a los seis meses en casi todos los pacientes.

En nuestro paciente, el antecedente de haber estado expuesto a factores de riesgo como la falta de saneamiento durante las inundaciones, el consumo de agua posiblemente contaminada, la ictericia, las transaminasas elevadas y la asociación con anemia aplásica son factores importantes para la sospecha de infección por VHA. El hallazgo de serología positiva para IgG al inicio del cuadro, sin IgM, en octubre, demuestra una infección pasada (el paciente no refería haberse vacunado).

**Hepatitis B.** Es la infección causada por un virus del ADN. Se considera que la República Argentina es un país de baja



**Figura 2.** Biopsia de hígado, obtenida por vía transyugular.

prevalencia para la infección por VHB ya que la detección del HBsAg es menor al 2% en los donantes de sangre; la prevalencia real de esta infección crónica se estima entre el 1 y el 2%. El VHB presenta al menos ocho genotipos conocidos (A-H) y numerosos subgenotipos. El genotipo F parecería ser el más prevalente, seguido por los genotipos A y D. En países de baja prevalencia como la Argentina, la vía de transmisión más importante es la sexual (50%), seguida de la transmisión parenteral por drogadicción intravenosa (15%). El uso de cocaína inhalatoria también es considerado un factor de riesgo (5).

En adultos inmunocompetentes, la infección aguda cursa de forma asintomática en un 70% de los casos; del 1 al 4% desarrollan hepatitis aguda severa y del 0,1 al 0,5%, hepatitis fulminante. El 95% de las formas agudas son autolimitadas y sólo entre el 1 y el 5% desarrollan infección crónica. En la infección crónica se reconocen cuatro fases: inmunotolerancia, inmunoeliminación (hepatitis crónica positiva para HBeAg), inmunocontrol (portador crónico inactivo) e inmuoescape (hepatitis crónica negativa para HBeAg). Aproximadamente un tercio de los pacientes con hepatitis crónica B desarrollan cirrosis o hepatocarcinoma (HCC) a largo plazo y la incidencia anual es del 2,1% y el 3-6%, respectivamente. En pacientes inmunocomprometidos, se producen reactivaciones con una evolución más tórpida.

Se denomina hepatitis aguda al síndrome clínico-bioquímico que se caracteriza por la aparición súbita de síntomas constitucionales con o sin ictericia y que en el laboratorio se asocia a elevación de las aminotransferasas >10 veces el límite superior del valor normal (xVN). La variante clínica más frecuente es la anictérica, presente en aproximadamente el 70% de los infectados en forma global. Esta forma clínica es significativamente más frecuente en niños e inmunosuprimidos. La sola presencia del HBsAg en el contexto de un síndrome de hepatitis aguda no confirma que la infección aguda por VHB ocasione el cuadro. Existen al menos cuatro

posibilidades: hepatitis aguda por VHB (anti-HBc IgM positivo y a títulos altos); infección crónica por VHB reactivada (anti-HBc IgM negativo o positivo a títulos bajos, HBeAg positivo si la cepa es salvaje o negativo si es mutante *pre-core* y ADN-VHB detectable a niveles altos); infección crónica por VHB en período de seroconversión (anti-HBc IgM negativo o positivo a título bajo, HBeAg negativo, anti-HBe positivo y ADN-VHB negativo o detectable a niveles bajos); infección aguda por otro virus (VHA, VHE, VHC o VHD) o la acción de otra noxa no infecciosa (drogas), que acontecen en un portador crónico de VHB (IgM anti-HBc negativo, HBeAg/anti-HBe y el ADN-VHB depende del estado de replicación y de la cepa viral en el momento del insulto agudo). El diagnóstico de hepatitis aguda por VHB se construye en el contexto de un paciente con un síndrome de hepatitis aguda y la positividad de anti-HBc IgM y no por la presencia del HBsAg. En alrededor del 10% de los casos, el HBsAg no es detectable en el momento del diagnóstico y, en ocasiones, en ausencia, a su vez, del anti-HBs. En este “período de ventana”, los únicos marcadores presentes son el anti-HBc IgM y el anti-HBc total. Este último puede servir como prueba de tamizaje (6).

El espectro de manifestaciones clínicas de la infección por el VHB varía en enfermedades agudas y crónicas. Durante la fase aguda, las manifestaciones se extienden de hepatitis subclínica o anictérica a hepatitis ictericas y, en algunos casos, a hepatitis fulminante. Durante la fase crónica, las manifestaciones van desde un estado de portador asintomático a hepatitis crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular. Las manifestaciones extrahepáticas también pueden ocurrir tanto con una infección aguda como con una crónica. Se cree que están mediadas por complejos inmunes circulantes y ocurre en el 10-20% de los pacientes con infección crónica por VHB. Las dos principales complicaciones extrahepáticas de la infección crónica por VHB son poliarteritis nodosa y enfermedad glomerular. El VHB puede

inducir tanto la nefropatía membranosa como, con menos frecuencia, la glomerulonefritis membranoproliferativa. Se ha informado anemia aplásica en asociación con infección por VHB, aunque la mayoría de los casos de anemia aplásica posthepatitis no se deben al VHB.

En la anamnesis de nuestro paciente, no se encuentran factores de riesgo para transmisión del VHB. Se realizaron serologías con un patrón de HBsAg, IgM anti-HBs, IgM HBc y anti-HBc total, HBeAg/anti-HBe, y todas resultaron negativas, lo que descartó una infección por el VHB.

**Hepatitis C.** La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es una de las principales causas de hepatopatía crónica en todo el mundo. Se estima que 160 millones de personas (el 2,35% de la población mundial) tienen una infección crónica por el VHC. En nuestro país no existen estudios epidemiológicos extendidos representativos de la población general. Los datos comunicados en estudios realizados con modalidad de demanda espontánea inducida abarcan, para diferentes regiones del país, del 0,17% al 5,6%, mientras que en poblaciones con endemidad elevada abarcan desde el 2,2% al 7,3%.

El VHC es un virus del ARN de cadena positiva, caracterizado por una elevada heterogeneidad de secuencia. Existen siete genotipos designados con los números 1 a 7 y una gran cantidad de subtipos (que se identifican con letras minúsculas), que difieren entre sí en alrededor de un 30 y 20% de sus secuencias, respectivamente. El genotipo 1 es el de mayor prevalencia en todo el mundo. La identificación de los genotipos y subtipos del VHC no sólo tiene interés epidemiológico, sino que determina el tipo y la duración del tratamiento antiviral que va a utilizarse, incluido el riesgo de seleccionar variantes asociadas a resistencia durante el tratamiento.

Las vías de infección son las transfusiones de sangre, las técnicas de inyección para procedimientos médicos poco seguras, la hemodiálisis (representaban antes un 70% de los modos de transfusión), el consumo de drogas intravenosas, la transmisión sexual, los tatuajes, la acupuntura o la vía perinatal (7).

La hepatitis aguda C rara vez es severa y los síntomas se producen entre el 10% y 50% de los casos. En Europa, la infección por VHC ocasiona aproximadamente el 10% de los casos de hepatitis aguda. La progresión a la infección persistente o crónica se produce en alrededor de tres cuartas partes de los casos, está influida por el genotipo IL28B y se la asocia a la hepatitis crónica de un grado variable y con distintas tasas de progresión de la fibrosis. La hepatitis C crónica puede derivar en una cirrosis luego de varias décadas de la infección aguda. Por término medio, del 10 al 20% de los pacientes desarrollan cirrosis entre los 20 y 30 años de la infección. Una vez en la fase de cirrosis, el riesgo de hepatocarcinoma es de alrededor de 1-5% por año.

El diagnóstico de infección aguda y crónica por el VHC se basa en la detección del ARN del VHC mediante un método molecular sensible (límite inferior de detección <15 unidades

internacionales [UI]/ml). Los anticuerpos anti-VHC pueden detectarse mediante el inmunoensayo enzimático (EIA) en la gran mayoría de los pacientes infectados con el VHC, pero el resultado del EIA puede ser negativo a principios de la hepatitis C aguda y en pacientes profundamente inmunodeprimidos. Alrededor del 50% de los pacientes con hepatitis C aguda serán positivos para anti-VHC en el momento del diagnóstico. En esos casos, puede sospecharse un cuadro de hepatitis C aguda si los signos y síntomas clínicos son compatibles con esa enfermedad (alanino aminotransferasa [ALT] >10× el límite superior de lo normal, ictericia), en ausencia de antecedentes de una enfermedad hepática crónica y otras causas de hepatitis aguda, y/o si una fuente reciente probable de transmisión es identificable. En todos los casos, el ARN del VHC puede detectarse durante la fase aguda, aunque pueden darse breves períodos en que el ARN del VHC sea indetectable (8).

El VHC infecta células mononucleares y células de otros órganos y tejidos, además del hígado, y puede ocasionar patología extrahepática. Estas manifestaciones no ocurren en la fase aguda de la infección, sino en la fase crónica y, en ocasiones, conducen al diagnóstico de la hepatopatía crónica debido a la escasa relevancia clínica de la misma. Las manifestaciones extrahepáticas están originadas por mecanismos patogénicos: 1) autoinmunes por fenómenos de "imitación molecular" entre proteínas víricas y antígenos propios del huésped, 2) depósito de inmunocomplejos y 3) por expansión clonal de células B (linfoproliferación). Se describen asociaciones documentadas como: crioglobulinemia mixta esencial (CM), glomerulonefritis crioglobulinémica, vasculitis cutánea necrotizante (asociada a CM) y autoanticuerpos. Asimismo, entre las asociaciones probables o coincidentes, específicamente en el nivel hematológico y linfoide, se describen: linfoma no hodgkiniano B, trombocitopenia idiopática, anemia hemolítica, síndrome antifosfolípido, gammapatía monoclonal (9).

El diagnóstico de hepatitis C crónica se basa en la detección de ambos, los anticuerpos del VHC y el ARN del VHC, en la presencia de signos de hepatitis crónica, ya sea por aminotransferasas elevadas o por histología. Dado que, en el caso de una infección por VHC recientemente adquirido, el aclaramiento viral espontáneo es muy raro después de 4-6 meses de la infección, el diagnóstico de hepatitis C crónica puede realizarse pasado ese período.

*Respecto de la terapéutica, existen múltiples disquisiciones sobre qué pacientes tratar y en qué momento.* Para ello, debe evaluarse previamente la relación causal entre la infección por el VHC y la enfermedad hepática, la gravedad de la hepatopatía y determinar los parámetros virológicos basales que serán de utilidad para adaptar la terapia. Considere y busque otras causas de hepatopatía. Así, todos los pacientes sin tratamiento previo, con enfermedad hepática crónica compensada y relacionados con el VHC, que están dispuestos a ser tratados y que no tienen contraindicaciones para el tratamiento deben considerarse para recibir el

tratamiento. La terapia debe ser programada, en lugar de aplazarse, en pacientes con fibrosis avanzada (F3 en la puntuación METAVIR a F4) y en los pacientes con manifestaciones clínicas significativas extrahepáticas.

**Hepatitis E.** El VHE es un virus de ARN, cuyas vías de transmisión son: a) fecal-oral, por contaminación de los suministros de agua potable; b) por alimentos contaminados, crudos o poco cocidos; con menor frecuencia, c) por transfusión de productos sanguíneos infectados; d) por transmisión vertical (materno-fetal) y e) por contacto directo con sujetos infectados.

Tiene un período de incubación de 4-5 semanas. Es probable que sea la causa más frecuente de hepatitis aguda en todo el mundo, y se estima que un tercio de la población mundial ha estado infectada por este agente (10).

La prevalencia geográfica de anticuerpos contra el VHE es mundial, con prevalencias más altas en países en desarrollo. Los brotes epidémicos sólo se producen en países en desarrollo y se asocian a la contaminación de aguas por VHE; mientras que las infecciones esporádicas se dan en los países desarrollados. De esos casos esporádicos, algunos se explican por transmisión zoonótica como consecuencia de contaminación alimentaria (productos poco cocidos: mariscos o carne) o por contacto directo con animales infectados. El número de infecciones subclínicas en humanos es, al menos, dos veces más alto que las infecciones clínicas.

El ARN-VHE se detecta en el suero de casi todos los pacientes en las dos semanas posteriores al inicio de la enfermedad y puede ser positivo de 4 a 16 semanas. Los niveles de ARN-VHE en suero y heces son muy elevados desde el comienzo de la infección y caen bruscamente al final de esta, en simultáneo con la respuesta enérgica de anticuerpos antivirales. La concordancia entre hallazgos patológicos, virológicos y serológicos en la hepatitis E sugiere que el mecanismo patogénico de la enfermedad puede ser inmune y no estar relacionado con el efecto citopático del VHE.

La forma de presentación clínica más común de esta infección es una hepatitis aguda, que afecta habitualmente a individuos de 15 a 40 años de forma autolimitada y sin secuelas. Se manifiesta 3-6 semanas después del contacto. La infección aguda cursa con formas que van de subclínica (anicterica) a hepatitis colestásica severa con ictericia, anorexia, náuseas, vómitos y, en ocasiones, fiebre, y que duran 1-6 semanas. La falla hepática fulminante (FHF) puede ocurrir en ~1% de los casos, con mayor morbimortalidad en pacientes con hepatopatías crónicas y mujeres embarazadas. Se han informado casos de infección por VHE con enfermedad hepática crónica, e incluso progresión a cirrosis, en pacientes inmunosuprimidos. Existe una forma de infección persistente por VHE con daño hepático crónico y progresivo que puede evolucionar hacia la cirrosis.

La hepatitis E es clínicamente indistinguible de los otros tipos de hepatitis viral aguda; por lo tanto, un diagnóstico preciso de la hepatitis E debe basarse en pruebas de laboratorio (pruebas serológicas y detección de ARN viral).

La pertenencia de los cuatro genotipos de VHE a un único serotipo ha facilitado el desarrollo de inmunoensayos enzimáticos de diagnóstico universales tipo ELISA para detectar anticuerpos específicos (anti-VHE) del tipo IgG e IgM, cualquiera que sea el genotipo del VHE. Existe una baja sensibilidad para la detección de anti-VHE en la fase convaleciente (falsos negativos más que falsos positivos). En el nivel virológico, se efectúa la detección del genoma viral ARN-VHE y su genotipificación por secuenciación y por PCR con transcripción reversa (RT-PCR) (10).

La IgM anti-VHE aparece durante la fase aguda de la enfermedad de manera temprana, sólo a los cuatro días del inicio de la ictericia. Se detecta en >90% de los pacientes en las primeras dos semanas tras la aparición de la enfermedad, con el pico en el período sintomático y permanece detectable entre cuatro y cinco meses, algo que constituye un marcador muy adecuado para el diagnóstico de la infección aguda. La respuesta de IgG anti-VHE es muy temprana y comienza a desarrollarse poco después o incluso al mismo tiempo que la respuesta de IgM. Ambas pueden detectarse en la fase aguda.

El ARN-VHE es el único marcador virológico útil, aunque con un valor limitado. Se puede detectar en el suero y las heces durante la fase aguda de la infección e incluso antes de la elevación de ALT mediante RT-PCR. La detección de ARN-VHE permite establecer la replicación viral y su caracterización genotípica posterior. Los períodos de viremia son breves (unas 2 semanas en suero y unas 4 en heces, con casos de 8 a 12 semanas), por lo que su ausencia no permite descartar el diagnóstico de infección aguda por VHE. En pacientes inmunosuprimidos, de seroconversión tardía o incluso ausente, se debe incluir la detección del ARN-VHE.

Respecto del tratamiento, debe contemplarse la severidad de la infección en mujeres embarazadas, el agravamiento de la patología hepática crónica y la aparición de casos de infección crónica por VHE en individuos inmunocomprometidos. Se han comunicado algunos estudios preliminares de terapia antiviral frente a la infección crónica por VHE en pacientes trasplantados, mediante interferón pegilado o monoterapia con ribavirina.

*En nuestro paciente sospechamos infección por VHE, por su medio epidemiológico, pues había estado afectado por inundaciones, por lo que podría haber consumido agua no potabilizada, y relataba haber consumido alimentos derivados del cerdo poco cocidos. Además, se reconocen las hepatitis no A, no B, no C como causa secundaria de la AM adquirida.*

*Se solicitaron PCR en suero y materia fecal, y serología, que resultaron negativas, aproximadamente en el quinto mes del inicio del cuadro.*

## Parvovirus B19

Es un virus de ADN, sin envoltura, que infecta células con replicación activa, y depende por completo de ellas durante

la síntesis activa de ADN para su replicación. Una vez que infecta al ser humano causa depresión de la MO aproximadamente en siete días (11).

La infección primaria generalmente ocurre en la niñez, y conforme avanza la edad aumentan los niveles de IgG. Las infecciones ocurren fundamentalmente a finales del invierno y durante la primavera. El parvovirus B19 (PB19) puede ser transmitido por vía respiratoria o por transfusiones de sangre infectada o sus derivados. Las células blanco son fundamentalmente los precursores eritroides en la MO. La replicación viral en estas células origina un "arresto" en la eritropoyesis normal. La cuenta de reticulocitos desciende y hay una disminución temporal de la hemoglobina (aproximadamente 1 g/dl), durante alrededor de una semana. En este tiempo puede originar una crisis aplásica en enfermos bajo estrés eritropoyético (p. ej., anemia hemolítica crónica) (12).

En individuos inmunocompetentes casi siempre la infección es eliminada en unas semanas, y los anticuerpos IgG formados confieren inmunidad prolongada a la infección. Ocasionalmente los enfermos pueden presentar otras alteraciones hematológicas transitorias como trombocitopenia y/o neutropenia leves, aunque se han informado casos graves de anemia aplásica (2).

Con mucha menor frecuencia se ha relacionado el PB19 con otras manifestaciones clínicas. Entre ellas, la afectación hepática que va desde alteraciones menores en las pruebas de función hepática hasta hepatitis fulminante (no A, no B, no C), particularmente en pacientes que han recibido trasplante hepático y que presentan anemia aplásica concomitante.

Para efectuar el diagnóstico pueden emplearse varios métodos que detectan el virus, o los anticuerpos específicos (IgG, IgM) que este provoca. En individuos inmunocompetentes con infección reciente pueden demostrarse anticuerpos séricos de tipo IgM mediante ELISA, que aparecen más o menos una semana después de la viremia, permanecen en el suero algunos meses y después son sustituidos por IgG, que se mantienen indefinidamente. En el momento en que aparecen las IgM, por lo habitual ya no puede detectarse PB19 en el suero. En personas con anemia hemolítica y crisis aplásica transitoria, por el contrario, pueden detectarse durante esta fase tanto IgM como virus y ADN viral en suero. Debe recordarse que en enfermos inmunodeficientes puede no detectarse viremia, ni anticuerpos en suero, por lo que debe documentarse la presencia del PB19 mediante inmunohistoquímica, o técnicas de genética molecular en todos los casos sospechosos en los que la búsqueda de anticuerpos específicos haya sido negativa.

Por el momento, no hay terapia específica para la infección por PB19. Las crisis aplásicas transitorias de enfermos con anemias hemolíticas son tratadas con transfusiones. A los enfermos inmunodeficientes se les administran inmunoglobulinas intravenosas.

En nuestro paciente, se sospechó la infección por este virus por la presentación de aplasia medular severa asociada a alteraciones en el hepatograma, por lo que se solicitó el

examen serológico del mismo. La presencia de anticuerpos IgG nos permitió inferir enfermedad pasada por este virus, por lo que se descartó como causa actual del cuadro.

## Citomegalovirus

La infección por citomegalovirus humano (CMV) tiene una altísima prevalencia mundial, especialmente en países subdesarrollados, en los que el 90% de la población está infectada, frente al 60% estimado en los países desarrollados (13). Tras la infección primaria, el virus pasa a un estado de latencia, y pueden aparecer recurrencias por reinfección con una cepa nueva o por reactivación de la replicación del CMV latente.

En individuos inmunocompetentes, la infección primaria suele ser asintomática, leve o causar un síndrome mononucleósico. Tras esta, el virus queda latente de por vida en monocitos y otros órganos y tejidos. Se pueden producir infecciones recurrentes bien por reinfección con otra cepa o por reactivación de la cepa latente. La infección primaria se produce comúnmente por contacto directo con fluidos (orina, saliva, secreciones vaginales, semen y leche materna) de una persona infectada.

La gravedad de la infección por CMV en inmunodeprimidos está directamente relacionada con el grado de inmunosupresión. Los pacientes con recuento muy bajo de linfocitos CD4+ presentarán cuadros más graves. La infección en pacientes que recibieron trasplante de órgano sólido o de precursores hematopoyéticos es la causa más frecuente de enfermedad viral durante los primeros seis meses postrasplante. Algunos pacientes desarrollan enfermedades graves como neumonitis, úlceras gastrointestinales e insuficiencia hepática.

Considerando la presencia de aplasia medular en nuestro paciente como un estado de inmunosupresión y al CMV como agente causal del cuadro de hepatitis, se solicitaron serologías, y se descartó infección activa por el mismo.

## Virus de Epstein-Barr

La infección por este virus tiene alta prevalencia, ya que hasta el 95% de la población adulta presenta marcadores de infección pasada. La vía de transmisión más frecuente es por contacto con las secreciones orales, sangre y mediante trasplante de células hematopoyéticas u órganos sólidos. La infección por el VEB tiene una fase aguda, cuya manifestación típica es la mononucleosis infecciosa, y otra latente, y permanece en las células reservorio de por vida. Está relacionada con el desarrollo de linfomas de células B y T y linfomas de Hodgkin.

La primoinfección puede ser asintomática o presentarse como un cuadro de mononucleosis infecciosa. Otras manifestaciones de infección son neumonía, miocarditis,

pancreatitis, glomerulonefritis, úlceras genitales, síndromes neurológicos como el de Guillain-Barré, parálisis facial periférica, meningoencefalitis, meningitis aséptica, mielitis transversa, neuritis periférica y alteraciones hematológicas incluyendo anemia hemolítica, trombocitopenia, aplasia medular, púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome urémico hemolítico y coagulación intravascular diseminada (14).

El diagnóstico se realiza sobre la base de las manifestaciones clínicas del paciente y la serología. En el caso presentado, dadas las alteraciones hematológicas características, fue una de las etiologías para descartar, lo cual finalmente se hizo con las pruebas serológicas.

## Autoinmune

La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad crónica, progresiva con períodos fluctuantes, que afecta a ambos sexos, con predominio femenino, de cualquier edad y etnia. Su prevalencia es baja: 15 a 25/100.000 habitantes. Su etiopatogenia no se conoce con exactitud, y se aduce una reacción inmune frente a antígenos hepatocitarios en el contexto de un trastorno de la inmunorregulación, desencadenado por agentes externos, en personas con predisposición genética (HLA DR3/DR4), con desarrollo de un proceso necroinflamatorio y fibrosis hepática. Su presentación clínica es heterogénea: asintomática, hepatitis aguda, crónica y, raramente, fulminantes. Los síntomas son mayormente inespecíficos o secundarios a hipertensión portal. En la analítica predomina el patrón de citolisis, hipergammaglobulinemia a expensas de las IgG y anticuerpos circulantes; entre los típicos: ANA, AML, anti-LKM, anti-LC-1, SLA/LP, y pueden estar ausentes en un 10%.

Se han actualizado los criterios diagnósticos, los cuales se basan en el título de anticuerpos, hipergammaglobulinemia (IgG), la histología compatible y ausencia de etiología viral.

Se observa buena respuesta a la terapéutica con prednisona, sola o combinada con azatioprina.

*Con respecto a nuestro paciente, presentaba un proteiograma electroforético sin hipergammaglobulinemia, ausencia de anticuerpos, y la histopatología informaba patrón de hepatitis inespecífico con actividad necroinflamatoria.*

## Tóxicos

Los pesticidas, las radiaciones y los agentes disolventes y desengrasantes son factores de riesgo importantes para el desarrollo de la aplasia medular. Los químicos industriales y los insecticidas como el benceno, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), el cloranfenicol, las sulfonamidas y los antiepilépticos (como el ácido valproico, la carbamazepina y la fenitoína) también han sido asociados a dicha entidad (Tabla 2).

**TABLA 2. VALORES DEL METABOLISMO DEL HIERRO EN PERSONAS SANAS Y EN PACIENTES CON HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA SEGÚN LA PRESENCIA/AUSENCIA DE ENFERMEDAD Y DE MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

	Sujetos sanos	Pacientes con HH	
		Asintomáticos	Sintomáticos
<b>Hallazgos en sangre</b>			
Fe sérico (mcg/dl)	60-80	150-280	180-300
IST (%)	20-50	45-100	80-100
Ferritina sérica (mcg/l)			
Hombres	20-200	150-1000	500-6000
Mujeres	15-150	120-1000	500-6000
<b>Hallazgos en el hígado</b>			
Concentración hepática de hierro			
mcg/g de peso seco	300-1500	2000-10.000	8000-30.000
mcmol/g de peso seco	7-27	36-179	140-550
Índice de Fe hepático*	< 1,0	> 1,9	> 1,9
Histología hepática			
Tinción de Perl	0-1+	2+ a 4+	3+, a 4+

Fe: hierro sérico; HH: hemocromatosis hereditaria; IST: índice de saturación de la transferrina.

\*El índice de hierro hepático representa el cociente de la concentración hepática de hierro (en mc/g de peso seco) y la edad del paciente (en años).

La mayoría de los pacientes expuestos a las drogas mencionadas no desarrollan aplasia medular, y se desconocen las causas por las cuales algunas personas presentan dicho efecto adverso. La glucoproteína P, el producto del gen MDR-1 y la proteína asociada a la resistencia contra múltiples drogas son bombas de expulsión transmembrana de una variedad de drogas lipofílicas. Una sobreexpresión confiere el fenotipo de resistencia a múltiples drogas que poseen las células malignas, y la baja expresión en células normales permite la acumulación citoplasmática de las drogas y el aumento de los efectos tóxicos de las mismas. Por lo tanto, una actividad disminuida de la glucoproteína P antecede al desarrollo de aplasia medular y, en algunos casos, puede aumentar la susceptibilidad a la injuria causada por las drogas (15).

La exposición a radiaciones ionizantes son dependientes de la dosis y pueden ser causantes de una falla medular aguda por destrucción directa de las células madre.

## Metabólicos

### Enfermedad de Wilson

La enfermedad de Wilson surge de una alteración en el metabolismo del cobre que ocasiona su acumulación en diferentes tejidos, principalmente hígado, núcleos basales y córnea, lo que origina las múltiples manifestaciones clínicas de la enfermedad. Es de transmisión hereditaria autosómica recesiva y tiene una prevalencia de 10 a 30 por millón de habitantes, con una tasa de portadores de 1/90. La aparición de los síntomas ocurre alrededor de la segunda y la tercera década de la vida.

Las manifestaciones clínicas dependen de la evolución de los depósitos de cobre, y suelen ser hepáticos en las primeras fases de la enfermedad y neurológicos o neuropsiquiátricos en estadios más avanzados.

En cuanto a los síntomas de afectación hepática, los más frecuentes son ictericia, epistaxis, dolor abdominal, edema en miembros inferiores y ascitis. Otros síntomas derivan del depósito en la membrana de hematíes y túbulo renal, como anemia hemolítica, con prueba de Coombs negativa, y proteinuria, aminoaciduria y/o fosfaturia (16).

Esta entidad debe tenerse en cuenta como diagnóstico diferencial del SHAA, debido a que una de las presentaciones más frecuentes es el aumento de las transaminasas y serologías negativas para virus hepatótrofos, en pacientes jóvenes, asociada a anemia hemolítica.

### Hemocromatosis

Trastorno producido por la acumulación patológica de hierro (Fe) en el organismo. En la práctica clínica, este término se reserva para denotar las situaciones en las que la acumulación de Fe se debe a un trastorno congénito de su metabolismo (hemocromatosis hereditaria). La acumulación de Fe, por otra parte, puede ser secundaria a otras causas, caso en el cual se denomina *sobrecarga férrica secundaria*. Los síntomas y signos de la enfermedad se producen por el depósito progresivo de Fe en distintos órganos como hígado, páncreas, corazón, articulaciones e hipófisis. Se caracteriza por una o varias de las siguientes manifestaciones: astenia, dolor en el cuadrante superior derecho abdominal, artralgias, condrocalcinosis, impotencia, disminución de la libido y síntomas de insuficiencia cardíaca o diabetes mellitus. Entre los hallazgos de la exploración física se destacan: hepatomegalia, hiperpigmentación cutánea, artritis (especialmente de la segunda y tercera articulación metacarpofalángica), hipogonadismo y alteraciones cardíacas.

En el examen histológico de la biopsia hepática se observa depósito de Fe en los hepatocitos, sobre todo en la zona periportal (zona acinar 1), con disminución del gradiente hacia la región central (zona acinar 3). A medida que aumenta la sobrecarga férrica, aparecen nódulos sideróticos, que son agregados de células de Kupffer, depósito de Fe en células epiteliales biliares y fibrosis en los tractos portaes (17).

*En la Tabla 3 se puede ver la comparación entre los valores normales de ferremia, el porcentaje de saturación de la transferrina y ferritina, y los presentes en individuos con hemocromatosis hereditaria asintomática y sintomática. Nuestro paciente presenta un perfil férrico con una ferremia de 3,19 mcg/dl, porcentaje de saturación de la transferrina del 114% y una ferritina de 5189 mcg/dl. En la biopsia hepática se describen depósitos de hemosiderina, teniendo en cuenta dichos datos y la clínica del paciente, sumado a la existencia de sobrecarga férrica secundaria dada por el número de transfusiones recibidas (ver Tabla 4), la hemocromatosis hereditaria fue descartada como la causa del cuadro clínico.*

**TABLA 3. PRINCIPALES MECANISMOS Y CAUSAS DE SOBRECARGA FÉRRICA SECUNDARIA**

<b>Eritropoyesis ineficaz</b>
Talasemia mayor
Anemia sideroblástica
Anemia hemolítica crónica
<b>Sobrecarga de hierro parenteral</b>
Transfusiones de glóbulos rojos
Inyecciones de hierro-dextrano
Hemodiálisis a largo plazo
<b>Hepatopatías crónicas</b>
Porfiria cutánea tarda
Hepatitis crónicas virales C y B
Enfermedad hepática alcohólica
Enfermedad de hígado graso no alcohólica

### Diagnóstico etiológico de la hepatitis

En el algoritmo diagnóstico de los posibles agentes causales de hepatitis, mencionamos, además de los citados:

- La hepatitis A, B, C, D, y E.
- Virus de Epstein-Barr y CMV.
- Virus de la fiebre amarilla: el virus de la fiebre amarilla es transmitido por mosquitos en regiones endémicas. Las manifestaciones iniciales consisten en malestar y otros síntomas inespecíficos, seguidos de enfermedad aguda con fiebre y manifestaciones gastrointestinales.
- Virus del herpes simplex: la hepatitis es una complicación poco frecuente de la infección por el virus del herpes simple. Se puede presentar en forma fulminante, más comúnmente en huéspedes inmunocomprometidos.
- Adenovirus: la infección por adenovirus generalmente implica los tractos respiratorio y gastrointestinal; la hepatitis puede ser una complicación de la infección por adenovirus en huéspedes inmunocomprometidos.
- Infección por VIH: los pacientes con infección aguda por VIH pueden tener náuseas, diarrea y anorexia. Son raras las manifestaciones gastrointestinales más graves,

**TABLA 4. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE ANEMIA APLÁSICA**

#### Definición de severidad en la anemia aplásica

<b>Severa</b> (Camitta, et al, 1975)	MO: celularidad <25%, o 25-30% con <30% de células hematopoyéticas residuales 2/3 de los siguientes: - Conteo de neutrófilos <0,5 x 10 <sup>9</sup> /l - Conteo de plaquetas <20 x 10 <sup>9</sup> /l - Conteo de reticulocitos <20 x 10 <sup>9</sup> /l
<b>Muy severa</b> (Bacigalupo, et al, 1988)	Los criterios de la severa pero con neutrófilos <0,2 x 10 <sup>9</sup> /l
<b>No severa</b>	Aquellos que no cumplen criterios de la severa o de la muy severa para AA.

como puede ocurrir a pesar de la hepatitis. *Nuestro paciente presentó serología negativa para VIH 1 y 2.*

- Infección por virus del herpes 6: dentro de las asociaciones no probadas del HHV-6, se incluye la insuficiencia hepática fulminante, y se atribuye al HHV-6 una posible función causal de insuficiencia hepática fulminante. *Nuestro paciente presentó serología negativa para herpes 6.*
- Otras causas infecciosas de fiebre e ictericia son:
  - *Malaria.* La malaria es una infección parasitaria transmitida por mosquitos que se caracteriza por fiebre, anemia y parasitemia. Las manifestaciones clínicas incluyen ictericia debido a la hemólisis. El diagnóstico puede establecerse mediante el examen del frotis de sangre periférica (FSP). *En nuestro paciente, se realizó FSP, sin hallazgos compatibles.*
  - *Leptospirosis:* es una infección bacteriana caracterizada por fiebre, mialgias, dolor de cabeza e inyección conjuntival. Puede observarse modesta elevación de las transaminasas hepáticas. El diagnóstico se establece por serología. *En nuestro paciente, la serología para leptospira resultó negativa.*
  - *Sífilis:* es una infección de transmisión sexual; la sífilis secundaria consiste en un número de manifestaciones clínicas, como la fosfatasa alcalina sérica elevada, a menudo con transaminasas anormales normales o sólo ligeramente elevadas. El diagnóstico se establece por serología. *Nuestro paciente presentó VDRL negativa.*
  - *Fiebre Q:* resultado de la infección por *Coxiella burnetii*; la afectación hepática incluye las transaminasas, hepatomegalia sin ictericia y granulomas en la biopsia hepática. *Nuestro paciente presenta ictericia, en la biopsia hepática no se evidencian granulomas.*
- Entidades no infecciosas:
  - *Lesión hepática inducida por fármacos (DILI):* el daño hepático puede estar asociado con muchos fármacos. Los pacientes con DILI pueden ser asintomáticos, con pruebas de función hepática anormales o malestar general, anorexia, náuseas, vómitos, dolor en el cuadrante superior derecho, orina oscura, heces acólicas, ictericia y prurito. El diagnóstico puede establecerse a través de la biopsia hepática. *En nuestro paciente, sin datos positivos en la anamnesis ni en la anatomía patológica.*
  - *Síndrome de Budd-Chiari:* obstrucción del tracto de salida venoso hepático. Los pacientes con síndrome de Budd-Chiari pueden presentar enfermedad hepática aguda o subaguda o insuficiencia hepática aguda, dolor en hipocondrio derecho. *La ecografía no mostró alteraciones en el flujo hepático.*
  - *Enfermedad de Wilson (ya descrita).*

## Tratamiento de aplasia medular

En el caso que nos ocupa, una vez descartadas las causas secundarias de aplasia medular, se decide llevar a cabo el tratamiento para la aplasia medular idiopática, cuyos objetivos son: *modificar* el proceso inmune que llevó al desarrollo de AM mediante tratamiento inmunosupresor, y *reemplazar* el sistema inmune y las células madre deficientes mediante el TMO.

## Consideraciones para la elección del tratamiento inicial:

1. Edad del paciente.
2. Gravedad de la enfermedad (ver en la Tabla 4 los criterios de severidad de Camitta).
3. Disponibilidad de un potencial donante HLA idéntico (hermano).

Las opciones terapéuticas disponibles son el trasplante de células progenitoras hemopoyéticas (TCPH) de donante relacionado (tratamiento de primera línea en pacientes pediátricos o adultos hasta 50 años, ausencia de comorbilidades significativas y presencia de un donante familiar histoiéntico) y el tratamiento inmunosupresor (utilizado en pacientes sin indicación de TCPH o que no cuenten con donante histoiéntico relacionado) (1).

Por un lado, las medidas de soporte consisten en la transfusión de hemoderivados irradiados, y se corre el riesgo de sensibilizar a un paciente que potencialmente requiera un TCPH, y se buscan objetivos de hemoglobina mayores a 7 g/dl y plaquetas mayores a 10.000/mm<sup>3</sup>, y aislamiento para neutropénicos, si ese fuera el caso.

El tratamiento inmunosupresor estandarizado utiliza las siguientes drogas en conjunto: globulina antitimocítica (GAT), ciclosporina (CSA) y metilprednisona.

La GAT produce intensa depleción de las células T en sangre, bazo, ganglios, por lisis mediada por complemento. La depleción ocurre a las 24 h de la primera dosis, y el efecto es profundo y prolongado. La dosis de la GAT de conejo es 3,75 mg/kg/día × 5 días, y la infusión se realiza durante 12-18 h a través de un acceso venoso central, con intensa premedicación para reducir las reacciones a la infusión, que suelen ser severas, con aparición de anafilaxia, fiebre, temblores, rash, hipertensión, hipotensión, plaquetopenia.

La metilprednisona se administra en dosis de 2 mg/kg/día desde el día 1 a 5 de GAT, de 1 mg/kg/día desde el día 6 al 11 y descenso gradual hasta la suspensión el día 21.

La ciclosporina A es un inhibidor potente de los linfocitos T, vía la inhibición de la calcineurina. La dosis es de 5 mg/kg/día repartida en dos tomas, cada 12 h, comenzando el mismo día que la GAT, o más tardíamente, una vez suspen-

didada la metilprednisona. La suspensión de la misma debe iniciarse luego de al menos tres meses de haber logrado la mejor respuesta hematológica. El descenso debe ser muy lento: aproximadamente el 10% de la dosis por mes. Del 15% al 20% de los pacientes requieren ciclosporina A en forma crónica.

## Discusión

El síndrome de hepatitis asociado con anemia aplásica (SHAA) se caracteriza por un cuadro de hepatitis aguda de etiología desconocida, al que se añade aplasia medular grave, por lo menos de dos series. Suele afectar a los varones jóvenes. Muchos virus como los de la hepatitis A, B, C y E y el parvovirus B19 han sido relacionados con el SHAA, aunque con frecuencia la supuesta infección viral no ha podido demostrarse y la enfermedad es calificada como hepatitis no A, no B, no C. La asociación hepatitis-anemia aplásica es muy poco frecuente. Se infiere como mecanismo fisiopatológico que sea inmunológico, fundamentado en la marcada activación de los linfocitos T citotóxicos de los enfermos con anemia aplásica post-hepatitis y en la respuesta favorable al tratamiento inmunosupresor. La infección viral actuaría como desencadenante de una respuesta inmunitaria mediada por células T, en la que se destruirían las células hematopoyéticas infectadas y no infectadas, lo cual ocasiona destrucción orgánica autoinmune. El diagnóstico de un cuadro de hepatitis icterica, sin parámetros de falla hepática fulminante, sin encefalopatía ni alteración del coagulograma, llevó a la búsqueda de los agentes causales, y se pensó en la frecuencia de los mismos, y el medio epidemiológico. En primer término, el virus de hepatitis A, B, C y E, y otros como el virus de Epstein-Barr, parvovirus B19, CMV, herpes 6, los cuales resultaron negativos en nuestro paciente. Se investigaron otras etiologías probables como hepatitis autoinmunes (perfil inmunológico negativo, ausencia de hipergammaglobulinemia, sin hallazgos compatibles en la biopsia hepática), las secundarias a tóxicos o drogas (sin datos positivos en la anamnesis exhaustiva, ni hallazgos compatibles en la biopsia hepática). La falta de antecedentes personales positivos y heredofamiliares del paciente, en conjunto con la falta de hallazgos patognomónicos en el examen físico y la analítica, alejan del diagnóstico etiológico las causas metabólicas.

Igualmente, en nuestro paciente, por su medio epidemiológico: afectado por inundaciones, por lo que podría haber consumido agua no potabilizada, estado expuesto a condiciones poco higiénicas y saneamiento deficiente, y habiendo consumido alimentos derivados del cerdo poco cocidos, sospechamos infección por VHE. Además, se reconocen las hepatitis no A, no B, no C como causa secundaria de la AM adquirida. Se solicitaron PCR en suero y materia fecal, y serología, que resultaron negativas, aproximadamente en

el quinto mes de inicio del cuadro. Puede tratarse de un caso de falso negativo, pues se superaría el período óptimo para el diagnóstico por método directo y, a la vez, la aplasia medular podría llevar a la falta de producción de anticuerpos, por lo que los métodos indirectos también resultaron negativos.

Ante la etiología desconocida del cuadro se interpreta el cuadro como SHAA, se instauro tratamiento para la AM idiopática con medidas de sostén, atención de complicaciones como neutropenias febriles, transfusiones, y terapia inmunosupresora con metilprednisolona, ciclosporina A, con gammaglobulina antitimocito, con normalización del hepatograma, y mejoría parcial del cuadro hematológico, sin requerimientos transfusionales, a la espera de realización de TMO, ya que cuenta con un hermano histocompatible. [RAM](#)

## Referencias bibliográficas

1. Drelichman G, Elena G, Fernández Escobar N y col. Guía 2012 de síndromes de fallo medular. Sociedad Argentina de Hematología
2. Rauff B, Idrees M, Amjad S, et al. Hepatitis-associated aplastic anemia: A review
3. Iturrioz Mataa R, Guerrero Peredaa M, Palacio Pinaa J y col. Hepatitis y anemia aplásica. Servicios de Pediatría y Anatomía Patológica. Hospital Donostia. San Sebastián, España
4. Lai M, Chopra S. Hepatitis A virus infection in adults: An overview. *UpToDate* Sep 2016. [https://www.uptodate.com/contents/hepatitis-a-virus-infection-in-adults-an-overview?source=search\\_result&search=hepatitis%20a&selectedTitle=1~150](https://www.uptodate.com/contents/hepatitis-a-virus-infection-in-adults-an-overview?source=search_result&search=hepatitis%20a&selectedTitle=1~150)
5. Lok ASF. Clinical manifestations and natural history of hepatitis B virus infection. Sep 2016. [https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-natural-history-of-hepatitis-b-virus-infection?source=search\\_result&search=hepatitis%20b&selectedTitle=4~150](https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-natural-history-of-hepatitis-b-virus-infection?source=search_result&search=hepatitis%20b&selectedTitle=4~150)
6. Adrover R, Alessio A, Ameigeiras B. Consenso Argentino de Hepatitis B. Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado. 2011. [http://www.aaeeh.org.ar/img-noticias-portada/aaeeh\\_consenso\\_hb.pdf](http://www.aaeeh.org.ar/img-noticias-portada/aaeeh_consenso_hb.pdf)
7. EASL. Clinical practice guidelines. <http://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines/detail/management-of-hepatitis-c-virus-infection-revised-version/report/2>
8. Reggiardo MV, Tanno F, Mendizábal M, Galdame O. Consenso Argentino de Hepatitis C 2013. Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado (AAEEH). *Acta Gastroenterol Latinoam* 2014;44:154-73
9. García Buey L, García Monzón C. Manifestaciones extrahepáticas de la hepatitis C. Servicio de Gastroenterología. Hospital Universitario de la Princesa. UAM. Madrid. Unidad de Hepatología. Hospital Universitario Santa Cristina. UAM. Madrid. GH Continuada. Ene-feb 2001 1(2):64-9
10. Rodríguez-Frías F, Jardi R, Buti M. Unidad de Proteínas Hepatitis, Servicio de Bioquímica, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España. Revisión Hepatitis E: virología molecular, epidemiología y patogénesis. Elsevier. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2012;30(10). doi:10.1016/j.eimc.2012.01.014
11. Ruiz Argüelles GJ. *Fundamentos de hematología*. Panamericana 4ª. ed. 2009; p. 120-1
12. Aristi Urista G. Parvovirus B19. *Revista Médica del Htal Gral de Mexico* 2002;65(1):30-5
13. Sanbonmatsu Gámez S, Pérez Ruiz M, Navarro Marí JM; Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España. Infección por citomegalovirus humano. *Enfermedades Infecciosas Microbiol Clin* 2014;32(Supl. 1):15-22
14. Sullivan JL. Clinical manifestations and treatment of Epstein-Barr virus infection. May 4, 2015. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-treatment-of-epstein-barr-virus-infection>
15. Schrier S. Aplastic anemia: Pathogenesis; clinical manifestations; and diagnosis. Aug 2016. <https://www.uptodate.com/contents/aplastic-anemia-pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis>
16. Millán Jiménez A, Ruiz Moreno M. Enfermedad de Wilson. *Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica*. Ed. Ergon. 2ª ed. España. 2010 p. 189-96
17. Ortiz Polo I, Paredes Arquiola JM, López Serrano A, Moreno-Osset E; Servicio de Medicina Digestiva. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia. España. Universidad de Valencia. Hemocromatosis: etiopatogenia, diagnóstico y estrategia terapéutica. *Medicine* 2012;11(19):1153-61