

Anemia aplásica asociada a hepatitis durante la pandemia por SARS-CoV-2

Hepatitis associated aplastic anemia during SARS-CoV-2 pandemic

Anemia aplástica associada a hepatite durante a pandemia de SARS-CoV-2

Ignacio Martín Santarelli^{1,2}, Pedro Oscar Manzella¹, Francisco Gasco González¹, Julián José Ingold¹, Melissa Alejandra Olivieri¹, Sofía Isabel Fernández¹, Marcelo José Melero¹

La anemia aplásica asociada a hepatitis es una forma de presentación de la anemia aplásica adquirida, enfermedad que se caracteriza por la disminución de al menos 2 de los 3 componentes de la sangre (glóbulos rojos, blancos plaquetas). Se cree que es causada por un mecanismo autoinmune, por lo que su tratamiento consiste en inmunosupresión cuando el paciente no puede recibir un trasplante de células madre. No obstante, esto puede predisponer a formas graves de la enfermedad por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2, por lo que se han recomendado cambios en el tratamiento, como presentamos en este caso.

Conceptos clave:

- A) Qué se sabe sobre el tema:** La anemia aplásica asociada a hepatitis es una entidad definida que en algunos casos requiere inmunosupresión con globulina antitímocítica, tratamiento que extingue los linfocitos T. Los pacientes en estas condiciones están en mayor riesgo de sufrir formas graves de la enfermedad por SARS-CoV-2.
- B) Qué aporta este trabajo:** Se revisan las características de la anemia aplásica asociada a hepatitis y cómo se ha recomendado adaptar el tratamiento específico durante la pandemia por el nuevo coronavirus, para evitar la linfopenia que probablemente ensombrecería el pronóstico de una infección por SARS-CoV-2.

Resumen:

La anemia aplásica asociada a hepatitis es uno de los síndromes de fallo medular adquirido. Es una forma estereotipada de presentación de la anemia aplásica adquirida y representa el 2 - 5 % de los casos en occidente. Su tratamiento, que no difiere del de la anemia aplásica adquirida, consiste en inmunosupresión cuando el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas no es posible. Sin embargo, durante la pandemia por SARS-CoV-2 se han publicado recomendaciones mediante las cuales se restringe el uso de globulina antitímocítica para aquellos casos con riesgo de muerte porque el pronóstico de la CoViD-19 tiende a ser peor con su uso. Presentamos el caso de un varón de 18 años previamente sano a quien se le diagnosticó una anemia aplásica asociada a hepatitis y se le personalizó el tratamiento acorde a estas recomendaciones.

Palabras claves: anemia aplásica; hepatitis; infecciones por coronavirus

Abstract:

The hepatitis-associated aplastic anemia is one of the acquired bone marrow failure syndromes. It is a stereotyped form of presentation of aplastic anemia and accounts for 2 - 5 % of the cases in the West. Its treatment, which does not differ from that of aplastic anemia, consists of immunosuppression when bone marrow transplant is not possible. Nonetheless, during the SARS-CoV-2 pandemic, recommendations restricting the use of antithymocyte globulin to those cases with the highest risk of death have been issued, since the prognosis of CoViD-19 tends to be worse if administered. We present an otherwise-healthy 18-year-old male who was diagnosed with a hepatitis-associated aplastic anemia and received a personalized treatment following these recommendations.

Key words: anemia, aplastic; hepatitis; coronavirus infections

Resumo

A anemia aplástica associada à hepatite é uma das síndromes de insuficiência medular adquirida. É uma forma estereotipada de apresentação da anemia aplástica adquirida e representa 2 a 5% dos casos no Ocidente. Seu tratamento, que não difere da anemia aplástica adquirida, consiste na imunossupressão quando o transplante de células progenitoras hematopoéticas não é possível. No entanto, durante a pandemia de SARS-CoV-2, recomendações foram publicadas restringindo o uso de globulina antitímocítica para os casos com risco de morte, pois o prognóstico do CoViD-19 tende a ser pior com seu uso. Apresentamos o caso de um homem de 18 anos, previamente hígido, que foi diagnosticado com anemia aplástica associada a hepatite e o tratamento foi personalizado de acordo com essas recomendações.

Palavras chaves: anemia aplástica; hepatite; infecções por coronavirus.

1Hospital de Clínicas "José de San Martín", Universidad de Buenos Aires. Ciudad de Buenos Aires,

2 E-mail de contacto: jsantarelli@fmed.uba.ar

Recibido: 2021-10-09 Aceptado: 2022-02-21

DOI: <http://dx.doi.org/10.31053/1853.0605.v79.n2.35138>



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

©Universidad Nacional de Córdoba

INTRODUCCION

La anemia aplásica adquirida (AAA) es uno de los síndromes de fallo medular. Existe una variante de la AAA que se caracteriza por ser precedida por una hepatitis aguda. La anemia aplásica asociada a hepatitis (AAH) es una forma independiente de presentación de la AAA y representa el 2- 5 %⁽¹⁾ de los casos en occidente. Su tratamiento no difiere del de la AAA en general. No obstante, debido a la pandemia por SARS-CoV-2, se han emitido recomendaciones desaconsejando el uso de globulina antitrombocítica (GAT), uno de los pilares del tratamiento, por la profunda inmunosupresión que genera⁽²⁾.

Presentamos el caso de un varón joven, previamente sano, que desarrolló una AAH y se le adaptó el tratamiento específico a la situación epidemiológica vigente al momento del diagnóstico.

CASO CLÍNICO

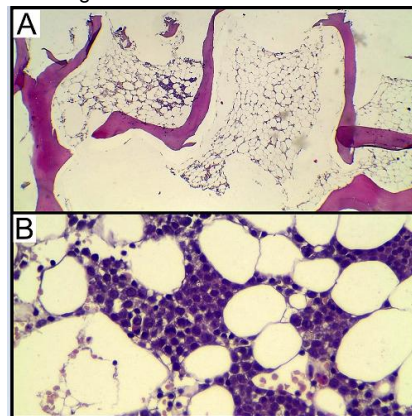
Un varón de 18 años estuvo internado desde agosto hasta noviembre de 2020 en otra institución del interior del país con diagnóstico de hepatitis aguda. Había consultado por dolor abdominal epigástrico e ictericia progresivos de 1 semana de evolución.

No tenía antecedentes médicos. Vivía en una casa con todos los servicios básicos en una ciudad. No consumía medicaciones, drogas recreativas ni alcohol. Estudiaba, no tenía exposición laboral ni ambiental a tóxicos y era jugador semiprofesional de fútbol.

Estaba lúcido, con ictericia, el abdomen era blando, depresible, algo doloroso en epigastrio y en hipocondrio derecho, sin defensa ni reacción peritoneal, y no se palpaban visceromegalias ni adenomegalias. Los valores máximos de laboratorio fueron: Bilirrubina total: 23,7 UI/l, bilirrubina directa: 21,5 UI/l, GOT: 2.186 UI/l, GPT: 3.041 UI/l, FAL: 320 UI/l, RIN: 1,3; bilirrubinemia total: 23,7 mg/dl; creatininemia: 1,1 mg/dl (MELD máximo: 22). Nunca desarrolló encefalopatía hepática. Serologías virales: Hepatitis A IgG e IgM negativos; anti-HBsAg, anti-HBcAg, HBsAg negativos; anti-hepatitis C negativo. FAN, anti-DNA, ENA, anti-LKM, ASMA, ANCA negativos; ceruloplasmina: 43 mg/dl (valor de referencia: 15-30 mg/dl). Proteínas totales: 6,1 g/dl, albúmina: 3,80 g/dl, alfa-1 globulinas: 0,34 g/dl, alfa-2 globulinas: 0,63 g/dl, beta-1 globulinas: 0,44 g/dl, beta-2 globulinas: 0,28 g/dl, gamma globulinas: 0,62 g/dl, relación albúmina/globulina: 1,65. Se obtuvieron también: VCA-EBV IgG positivo, VCA-EBV IgM positivo débil (43 U/ml; límite de corte 40 U/ml), carga viral para EBV no detectable, CMV-IgG positivo, CMV-IgM negativo. La ecografía abdominal y Doppler esplenoportal fueron normales. La biopsia hepática informó espacios porta levemente expandidos por infiltrado inflamatorio mononuclear y signos de colestasis hepatocitaria y canalicular. Fue tratado con corticoides (meprednisona 0,5 mg/kg/día) y dado de alta con un hepatograma normal, excepto por una ligera elevación de la FAL y GGT (145 UI/l y 74 UI/l; límites superiores de referencia: 129 y 50 UI/l respectivamente). Permaneció con una dosis de mantenimiento de meprednisona 4 mg/día. En febrero de 2021 se le detectó una trombocitopenia aislada (Hematocrito: 39 %, hemoglobina: 13,7 g/dl, leucocitos: 5.700/μl, plaquetas: 38.000/μl). En mayo contrajo enfermedad leve por SARS-CoV-2, por la que no requirió internación, y resolvió sin secuelas. Un mes después, la alteración del hemograma evolucionó a tricitemia y fue derivado a nuestro hospital para su estudio. Ingresó con una nueva prueba de reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR) para SARS-CoV-2 en hisopado nasofaríngeo no detectable.

Ingresó lúcido, hemodinámicamente estable, sin hallazgos positivos en el examen físico. El laboratorio de ingreso era el siguiente: Hematocrito: 19,4 %, Hemoglobina: 6,8 g/dl, VCM: 105 fL, leucocitos: 2.710/μl (neutrófilos: 1.030/μl, linfocitos: 1.540/μl), plaquetas: 12.000/μl, reticulocitos 53,1x10³/μl. Los parámetros de hemólisis eran negativos y las determinaciones de ácido fólico y vitamina B12 estaban dentro de los rangos normales (18,1 ng/ml y 362 pg/ml,

respectivamente). La tomografía de tórax, abdomen y pelvis fue normal. Se repitieron las serologías virales, FAN, anti-DNA y complementemia con iguales resultados. La identificación en sangre periférica para CMV, EBV y parvovirus B19 mediante qPCR fueron no detectables. La biopsia de médula ósea informó 5 % de celularidad constituida por elementos inmaduros y médula adiposa del 95 % (**figura 1**). Citometría de flujo (CMF) de médula ósea: Ligero bloqueo en la maduración neutrófila a nivel de metamielocito, sin compromiso por linfoma no Hodgkin o blastos. Estudio citogenético de médula ósea: 30 metafases analizadas, resultado: 46, XY[30], línea celular con cariotipo masculino sin anomalías citogenéticas numéricas ni estructurales mayores. CMF de sangre periférica: Pequeño clon de HPN (hemoglobinuria paroxística nocturna) entre los eritrocitos (0,21 %), monocitos (0,91 %) y granulocitos neutrófilos (0,27 %). No hubo desarrollo microbiológico en la médula ósea.



El cuadro fue interpretado como una AAH. Se inició tratamiento con ciclosporina (CsA), eltrombopag (ELT), pero no se administró globulina antitrombocítica (GAT). El paciente no tenía donantes para trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH). Requirió transfusión de glóbulos rojos y plaquetas en 2 oportunidades.

En un control posterior a los 3 meses, se encontraba en buen estado general, había estado asintomático y su hemograma era el siguiente: Hematocrito: 28 %, hemoglobina: 9,7 g/dl, leucocitos: 3.890/μl (neutrófilos: 1.040/μl, linfocitos: 2.490/μl), plaquetas: 62.000/μl. Las pruebas de función hepática persistían normales, excepto por una elevación de la FAL. Pudimos hacer seguimiento hasta el sexto mes desde el inicio del tratamiento (**tabla 1**).

Evolución de los valores de laboratorio

Determinación	Primer laboratorio (agosto 2020)	Diagnóstico de anemia aplásica (junio 2021)	A los 3 meses de tratamiento	A los 6 meses de tratamiento
Hematocrito (%)	38	19,4	28	32
Hemoglobina (g/dl)	12,3	6,8	9,7	11,5
Leucocitos (x10 ³ /μl)	4.800	2710	3.890	4.370
Neutrófilos	2.736	1.030	1.040	2.080
Plaquetas	274.000	12.000	62.000	71.000
Bilirrubina total (mg/dl)	23,7	0,9	0,6	0,8
Bilirrubina directa (mg/dl)	21,5	0,2	0,3	0,2
GOT/ASAT (UI/ml)	2.186	17	17	25
GPT/ALAT (UI/ml)	3.041	32	26	33
Fosfatasa alcalina (UI/l)	320	158	152	160

DISCUSIÓN

El síndrome de falla medular implica la producción disminuida de uno o más de los linajes hematopoyéticos principales. Sus causas pueden clasificarse en congénitas o adquiridas⁽³⁾.

La AAA es un síndrome caracterizado por una médula ósea hipocelular junto con el compromiso de al menos 2 líneas celulares en sangre periférica⁽⁴⁾. A pesar de la terminología, quienes sufren esta enfermedad generalmente tienen pancitopenia y no sólo anemia. Por el otro, la aplasia no se refiere a la incapacidad de generar células hematopoyéticas (de hecho la médula ósea, en grados variables, puede mantener la hematopoyesis), sino al aspecto "vacío" que exhibe en el estudio histológico. Tres mecanismos pueden generar esta enfermedad: daño químico, farmacológico o radiante, defectos genéticos constitucionales, y la destrucción inmune, que es responsable de casi todos los casos de AAA esporádica. En esta última categoría se han reconocido como causas el timoma, la fascitis eosinofílica, la idiopática, y la hepatitis seronegativa⁽⁵⁾. El diagnóstico diferencial debe hacerse con las otras entidades que causan el síndrome de insuficiencia medular: exposición a drogas citotóxicas, radiación y tóxicos como el benceno, los síndromes constitucionales de falla medular (enfermedad de los telómeros, anemia de Fanconi, deficiencia de GATA2 y de CTLA4), el síndrome mielodisplásico hipoplásico, y HPN⁽⁶⁾. La AAA puede asociarse a pequeños clones de HPN (entendidos como <1 %) en hasta el 59 % de los casos. Esto predice una mayor probabilidad de respuesta al tratamiento inmunosupresor y mejor pronóstico^(6,7).

La AAH es una variante bien establecida de la AAA en la que un ataque agudo de hepatitis lleva a insuficiencia medular y pancitopenia en el plazo de 14 a 255 días⁽⁸⁾. El primer reporte se describió en 1955⁽⁹⁾ y su prevalencia dentro de todas las AA en Europa en el año 2007 era del 6 % según el Grupo Europeo de Sangre y Trasplante de médula Ósea (EBMT). La patogenia propuesta es la infiltración hepática por linfocitos T, y la supresión de la médula ósea por células CD8 activadas⁽¹⁰⁾. La respuesta inmune parece ser desencadenada por distintos virus: hepatitis A, B, C, E y G, parvovirus B19, virus herpes humano 6, virus de Epstein-Barr, y los virus no A-E. En el año 2015 se reportó el segundo caso de AAH causada por virus de hepatitis E⁽¹¹⁾.

El tratamiento específico de la AAH, potencialmente letal si es dejada a su libre evolución, no difiere del de la AAA idiopática⁽¹²⁾. Las opciones terapéuticas son: 1) TCPH de donante relacionado: es de primera línea en pacientes pediátricos o adultos hasta 50 años, en ausencia de comorbilidades significativas y presencia de familiar histoiéntico; 2) Tratamiento inmunosupresor con GAT y ciclosporina (CsA), cuando no tiene indicación de TCPH o no cuenta con donante histoiéntico relacionado⁽⁴⁾. El agonista de la trombopoyetina eltrombopag (ELT) mejora las tasas de respuesta⁽⁵⁾.

No obstante, desde el comienzo de la pandemia por el virus SARS-CoV-2, ha habido una preocupación creciente por las implicancias clínicas que la infección puede tener en estos pacientes. Los que reciben GAT tienen un alto riesgo de infección por SARS-CoV-2. El Grupo Europeo de Sangre y Trasplante de Médula Ósea (EBMT, por sus siglas en inglés) recomendó limitar el tratamiento con agentes que extinguen las células T, como GAT, sólo a los pacientes con citopenias graves con riesgo inmediato de muerte, y diferirlo en los que pueden quedarse seguros en sus domicilios⁽²⁾. La CsA, paradójicamente, podría ejercer un efecto beneficioso en la evolución de la enfermedad por el nuevo coronavirus⁽¹³⁾.

Dado que el paciente logró la independencia transfusional, pero no alcanzó los recuentos celulares que establecen la respuesta completa (hemoglobina > 11 g/dl, plaquetas > 100.000/µl y neutrófilos > 1.500/µl), la respuesta terapéutica hasta ese momento se define como parcial⁽⁴⁾.

Si bien en la otra institución hubo una coincidencia temporal entre el inicio de corticoides y la mejoría progresiva de la hepatitis, el cuadro no reunía las características serológicas (marcadores de

autoinmunidad), histológicas (hepatitis de interface) ni séricas (hipergamaglobulinemia) de la hepatitis autoinmune⁽¹⁴⁾, pero no podemos excluir este diagnóstico. Una limitación del estudio de este caso fue no poder descartar hepatitis E y G como agentes etiológicos. Sin embargo, el término AAH seronegativa suele emplearse en los casos de AAH en los que no se logra demostrar la presencia de virus de hepatitis A, B y C⁽¹⁰⁾.

CONCLUSIÓN

A raíz del caso particular de un varón joven previamente sano, revisamos los diagnósticos diferenciales del síndrome de insuficiencia medular, identificamos a la AAH como una variante estereotipada de AAA y, por sobre todo, adaptamos su tratamiento a las recomendaciones actuales relacionadas con la pandemia por SARS-CoV-2. Somos conscientes de que es posible que, en el futuro, como muchas otras, sufran modificaciones.

Limitaciones de responsabilidad

La responsabilidad del trabajo es sólo de los autores

Conflictos de interés

Ninguno

Fuentes de apoyo

No hubo fuentes de financiación ni apoyo.

Originalidad del trabajo

Este artículo es original y no ha sido enviado para su publicación a otro medio de difusión científica en forma completa ni parcialmente.

Cesión de derechos:

Quienes participaron en la elaboración de este artículo, ceden los derechos de autor a la Universidad Nacional de Córdoba para publicar en la Revista de la Facultad de Ciencias Médicas y realizar las traducciones necesarias al idioma inglés.

Participación de los autores

Quienes participaron en la concepción del diseño, recolección de la información y elaboración del manuscrito, son públicamente responsables de su contenido y aprobando su versión final.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brown, KE, Tisdale J, Barrett AJ, Dunbar CE, Young NS. Hepatitis-associated aplastic anemia. *N Engl J Med*. 1997; 336:1059-64. Doi:10.1056/NEJM199704103361504
2. European Society for Blood and Marrow Transplantation. COVID-19 - Bone Marrow Failure and PNH Recommendations On behalf of the Severe Aplastic Anemia Working Party, European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT); Disponible en: https://www.ebmt.org/sites/default/files/2020-03/SAAWP_COVID_Recommendations.pdf.
3. Cook JR. Bone Marrow Failure Syndromes. In: His ED, Goldblum JR. *Hematopathology: A Volume in the Series: Foundations in Diagnostic Pathology*. Philadelphia: Elsevier; 2018.p. 167-83.
4. Sociedad Argentina de Hematología. Brodsky A, Elena G, Milovic V, Ramos A, Rossi BM, Watman N. *Síndromes de fallomedular*; Disponible en: http://www.sah.org.ar/docs/2019/Sindromes_de_Fallo_Medular.pdf
5. Young NS. *Aplastic Anemia*. *N Engl J Med* 2018; 379:1643-56.
6. Fattizzo B, Ireland R, Dunlop A, et al. *Clinical and prognostic significance of small paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in myelodysplastic syndrome and aplastic anemia*. *Leukemia*. 2021. Epub 2021 Mar 4. Doi:10.1038/s41375-021-01190-9
7. Rho H, Wells RA. *A game of clones: The complex interplay of aplastic anaemia, myelodysplastic syndrome, and paroxysmal nocturnal haemoglobinuria*. *EMJ* 2018; 3:108-15.
8. Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia

- Celular. Guía para el diagnóstico y tratamiento de las Insuficiencias Medulares; Disponible en: <https://www.sehh.es/servicios-para-los-socios/445-documentos/guias/123286-guia-para-el-diagnostico-y-tratamiento-de-las-insuficiencias-medulares>.
9. Lorenz E, Quaiser K. Panmyelophatienach hepatitis epidemica. *Wien Med Wochenschr* 1955; 105:19-22.
 10. Locasciulli A, Bacigalupo A, Bruno B, et al. Hepatitis-associated aplastic anaemia: epidemiology and treatment results obtained in Europe. A report of The EBMT aplastic anaemia working party. *Br J Haematol* 2010; 149:890-5.
 11. Zylberman M, Turdó K, Odzak A, Arcondo F, Altabert N, Munné S. Anemia aplásica asociada a hepatitis E. Informe de un caso [Hepatitis E virus-associated aplastic anemia. Report of a case]. *Medicina (B Aires)* 2015; 75:175-7.
 12. DeZern AE, Churpek JE. Approach to the diagnosis of aplastic anemia. *BloodAdv* 2021; 22:2660-71.
 13. Vallejo Llamas JC. Management of aplastic anemia during the phase of defervescence of the COVID-19 pandemic. Abordaje de la aplasia medular en la fase de defervescencia de la pandemia por COVID-19. *Med Clin (Barc)* 2021; 157:89-90.
 14. Gatselis NK, Zachou K, Koukoulis GK, Dalekos GN. Autoimmune hepatitis, one disease with many faces: etiopathogenetic, clinico-laboratory and histological characteristics. *World J Gastroenterol.* 2015;21:60-83. doi:10.3748/wjg.v21.i1.60