

ANEMIA APLÁSICA ASOCIADA A HEPATITIS E INFORME DE UN CASO

MARCELO ZYLBERMAN¹, KARINA TURDÓ², ANDREA ODZAK¹, FLORENCIA ARCONDO¹,
NANCY ALTABERT³, SILVINA MUNNÉ³

¹Servicio de Clínica Médica, ²Sección Hematología, Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich, ³Departamento Virología, Laboratorio Nacional de Referencia INEI – ANLIS Dr. Carlos G. Malbrán, Buenos Aires, Argentina

Resumen La aplasia medular asociada a hepatitis (HAAA) es una reconocida entidad clínica donde la falla medular es precedida de una hepatitis; se observa hasta en el 5% de las aplasias en Europa occidental y América del Norte y hasta en el 10% de ellas en el Este asiático. Se ha sospechado de los virus hepatotropos y otros virus como responsables de HAAA, pero esta asociación raramente se ha confirmado. La hepatitis por virus E es la causa más frecuente de hepatitis viral en el mundo. Su genotipo 3, de mayor circulación en la Argentina y otros países de Latinoamérica, puede presentar complicaciones extrahepáticas (renales, neurológicas, pancreáticas y hematológicas). Hasta aquí, en nuestro conocimiento solo se ha publicado un caso de HAAA por virus de la hepatitis E en Pakistán; el que ahora presentamos sería el primero comunicado en la Argentina. La paciente fue tratada con timoglobulina, ciclosporina, corticosteroides, filgrastim y soporte transfusional. Desarrolló fungemia por *Candida tropicalis* que respondió a equinocandinas, y luego infiltrados pulmonares e imagen nodular cerebral con galactomananos en suero (índice DO > 1.0 ng/ml) que resolvieron con voriconazol. Fue dada de alta independiente de transfusiones, tres meses después de su admisión, con hepatograma normal. Teniendo en cuenta este caso, sería conveniente investigar la hepatitis E como causa de HAAA en la Argentina.

Palabras clave: anemia aplásica, virus de hepatitis E

Abstract *Hepatitis E virus-associated aplastic anemia. Report of a case.* Hepatitis-associated aplastic anemia (HAAA) is a well-recognized clinical syndrome in which marrow failure follows the development of hepatitis; it can be observed in up to 5% in the aplastic anemia in West Europe and North American countries and 10% in the East Asia. Although hepatotropic and other viruses were suspected of causing HAAA, this hypothesis was rarely confirmed. Currently, the infection with hepatitis E virus represents the first cause of acute hepatitis in the world. Its genotype 3, the most frequent in Argentina and other Latin American countries, was associated with extrahepatic complications (renal, pancreatic, neurologic and hematologic). To our knowledge, only one case of hepatitis E virus-associated aplastic anemia has been previously reported, in Pakistan; the case presented here would be the first in Argentina. The patient was treated with thymoglobulin, cyclosporine, corticosteroids, filgrastim and transfusional support. She developed fungemia due to *Candida tropicalis* that remitted with equinocandins and therefore fever, pulmonary infiltrates and a solitary nodular cerebral image with serum galactomannan (DO index > 1.0 ng/ml) that resolved with voriconazol. She was discharged three months after her admission without transfusion requirements and normal hepatic values. With this in mind, it would be advisable to investigate hepatitis E (HEV) as a cause of HAAA in Argentina.

Key words: aplastic anemia, hepatitis E virus (HEV)

La anemia aplásica asociada a hepatitis (HAAA) es una variante de anemia aplásica en la cual un episodio de hepatitis precede a la pancitopenia¹. Según el Registro Europeo, el 5% de las aplasias medulares están asociadas a hepatitis². Los primeros casos de HAAA no lograron

vincularse a virus hepatotropos³; posteriormente, otros virus relacionados a transfusión como el virus *Torque Teno* (VTT) y parvovirus B19 fueron hallados en pacientes con HAAA⁴. El virus de hepatitis E es actualmente la causa más frecuente de hepatitis viral en el mundo⁵. Se trata de un virus ARN, pequeño, no capsulado, perteneciente a la familia *Hepeviridae*⁶. Puede causar desde hepatitis autolimitada hasta hepatitis crónica (persistencia por más de 3-6 meses del virus en sangre o materia fecal) o formas fulminantes en ciertas regiones endémicas en pacientes trasplantados, oncohematológicos, embarazadas, con

Recibido: 3-XII-2014

Aceptado: 24-III-2015

Dirección postal: Marcelo Zylberman, Servicio de Clínica Médica, Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich, Pi y Margall 750,1155 Buenos Aires, Argentina

e-mail: mzyberman@fibertel.com.ar

hepatopatías o HIV⁷. Hasta el momento, se ha publicado solo un caso de HAAA por el virus de hepatitis E, en Pakistán⁸. Presentamos el que, en nuestro conocimiento, sería el primer caso de HAAA por virus E en la Argentina.

Caso clínico

Mujer de 59 años con antecedentes de consumo de alcohol (50 g/día) que en mayo 2014 fue internada en otra institución por astenia, pérdida de peso e ictericia. Su hemograma era normal. Se le realizó una biopsia hepática, serologías para HIV, HCV, HBV, ANCA (P y C), FAN y AMA que fueron negativas, y una colangiografía por RMN que fue normal. En julio, se constataron citopenias con neutropenia febril: se le indicaron antibióticos y fue derivada a nuestro hospital. Al ingreso se hallaba afebril; PA: 95/60 mmHg, FC: 84 lpm, SatO₂: 96% (21%); lúcida, sin *flapping*; abdomen distendido con matidez desplazable. Hto:36%, GB: 1500/mm³ (N: 40%), plaquetas 61000/μl, TP 63 %, KPTT 32", BT: 21mg/dl, BD: 16 mg/dl, GOT: 1685 UI/l, GPT 1135 UI/l, FAL: 311 UI/l, albúmina: 2.8 g/dl, LDH: 310 UI/l, factor V: 104%, función renal normal. Líquido ascítico: glucosa 111 mg/dl, proteínas 1.1 g/dl, LDH: 96 UI/l, albúmina 0.6 g/dl, amilasa 110 UI/l, células 130/mm³ (75% PMN). Cultivo negativo. Gradiente sero/ascítico de albúmina: 2.2.

La ecografía abdominal mostró hepatomegalia heterogénea, ascitis, vía biliar no dilatada y bazo normal. La biopsia de médula ósea informó 100% de reemplazo por tejido adiposo. No se observó celularidad hematopoyética. El diagnóstico fue aplasia medular. Se revisó la biopsia hepática (realizada en junio 2014) que mostraba infiltrado inflamatorio crónico en espacios porta e intersticio con escasos neutrófilos y eosinófilos sin depósito graso ni fibrosis, diagnosticándose hepatitis crónica de moderada a grave intensidad.

Las serologías para HIV, HAV, HBV y HCV (por MEIA) y EBV del 2 de julio resultaron negativas, así como los tests por PCR para CMV, parvovirus B19 y HHV 6. El 11 de julio se envió muestra de suero para IgM de HEV (por ELISA, *Beijing Wantai Biological Pharmacy Enterprise.Co.Ltd.*) y suero y materia fecal para el estudio de RT-*nested* PCR para ARN HEV; para la región ORF2 se obtuvo un resultado POSITIVO en la muestra de suero, siendo "no detectable" en materia fecal para ORF 2 y para la región ORF 2-3 tanto en suero como en materia fecal. El fragmento de la región ORF2 de 98 bases obtenido por secuenciación pudo asignarse al Genotipo 3a. (Lab. Nacional de Referencia. Depto. Virología, INEI ANLIS Dr. Carlos Malbrán).

Con progresión a anemia aplásica grave (Hto 20%, neutrófilos 200 mm³ y plaquetas < 10000/μl) asociada a hepatitis, inicia tratamiento con ciclosporina, timoglobulina IV, metilprednisolona y flogastrim bajo soporte transfusional. Requiere diuréticos por ascitis y edema.

Se repitió RT-*nested* PCR para ARN HEV en suero y materia fecal el 2 de setiembre, siendo no detectables. Se objetiva normalización del hepatograma y resolución de la ascitis.

Luego de un mes de tratamiento, los recuentos son superiores a 1500 neutrófilos y se independiza de transfusiones plaquetarias (43 000/μl) bajo ciclosporinemias entre 200 y 250 ng/ml.

Intercurrió con fungemia por *Candida tropicalis* que resolvió bajo tratamiento con caspofungina; un nuevo episodio febril se acompañó de infiltrados pulmonares e imagen nodular en SNC con galactomananos (índice DO > 1.0 ng/ml) en dos muestras de suero, por lo que recibió anfotericina liposomal y posteriormente voriconazol por 8 semanas. Fue dada de alta y permanece en control.

Discusión

Nuestra paciente cursó una hepatitis E que evolucionó con ascitis, descrita hasta en el 10% de los pacientes con hepatitis E⁹. La aplasia se diagnosticó dos meses después de la hepatitis, tiempo similar al promedio del Registro europeo de HAAA, que fue de 54 días². Luego de la observación de dos casos de aplasia medular precedida por hepatitis en 1955, y de más de 200 en 1975, Brown y col. en 1997 intentaron sin éxito asociar la HAAA a los virus hepatotropos³. Series posteriores de HAAA no identificaron los virus supuestamente responsables en la gran mayoría de los pacientes, aun incluyendo el virus de hepatitis E (HEV)¹⁰. La presencia de ARN HEV en suero detectada a través de RT-*nested* PCR, como en nuestro caso, es clave para el diagnóstico e indispensable para el seguimiento de la hepatitis E¹¹. Para HEV se reconocen cuatro genotipos mayores (del 1 al 4) que infectan humanos principalmente a través de la transmisión fecal-oral; el genotipo 3, que también infecta a cerdos, podría adquirirse por alimentos contaminados, aunque no exclusivamente¹². Este genotipo ha sido responsable de complicaciones hepáticas y extrahepáticas; entre ellas, neurológicas (síndrome de Guillain-Barré, mielitis), pancreáticas, renales y hematológicas⁵; dentro de las últimas, se han comunicado un caso de trombocitopenia, uno de aplasia pura de células rojas¹³ y un caso de HAAA en Pakistán⁸. El genotipo 3 es el de mayor circulación autóctona en Latinoamérica¹⁴ y el único comunicado al momento en nuestro país^{15, 16}. El tratamiento de la hepatitis E es controvertido; la ribavirina parece tener utilidad, especialmente en pacientes trasplantados¹⁷. El tratamiento de la HAAA no difiere del tratamiento de la aplasia medular y su pronóstico es similar al de las aplasias sin hepatitis². Ante una entidad compleja como las HAAA, no debería omitirse la búsqueda de la infección por virus de la hepatitis E.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

- Gonzalez-Casas R, García-Buey L, Jones E, Gisbert J, Moreno Otero R. Systematic review: hepatitis-associated aplastic anaemia. A syndrome associated with abnormal immunological function. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 436-43.
- 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 Hematol* 2010; 149: 890-5.
- Brown K, Tisdale J, Barrett A, Dunbar C, Young N. Hepatitis-associated aplastic anaemia. *N Engl J Med* 1997; 336: 1059-64.
- Rauff B, Idrees M, Shah S, et al. Hepatitis associated aplastic anemia: a review. *Virology* 2011; 8: 87.
- Kamar N, Bendall R, Legrand-Abrevant F, et al. Hepatitis E. *Lancet* 2012; 30: 2477-88.
- Pérez-Gracia MT, Suay B, Mateos-Lindemann ML. Hepa-

- titis E: an emerging disease. *Infect Genet Evol* 2014; 22: 40-59.
7. Kamar N, Izopet J, Dalton H. Chronic hepatitis E virus infection and treatment. *J Clin Exp Hepatol* 2013; 3:134-40.
 8. Shah SA, Lal A, Idrees M, et al. Hepatitis E virus-associated aplastic anaemia: the first case of its kind. *J Clin Virol* 2012; 54: 96-7.
 9. Debing Y, Neyts J. Antiviral strategies for hepatitis E virus. *Antiviral Research* 2014; 102: 106-18.
 10. Safadi R, Or R, Ilan Y, et al. Lack of known hepatitis virus in hepatitis-associated aplastic anemia and outcome after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27: 183-90.
 11. Kamar N, Dalton HR, Abravanel F, Izopet J. Hepatitis E virus infection. *Clin Microbiol Rev* 2014; 27:116-38.
 12. Kumar S, Subhadra S, Singh B, Panda B. Hepatitis E virus: the current scenario. *Int J Infect Dis* 2013; 4: 228-33.
 13. Li C, Wang H. Hepatitis E virus-related acute liver failure associated with pure red cell aplasia. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2011; 10: 557-8.
 14. Echevarría JM, González JE, Lewis-Ximenez LL, et al. Hepatitis E virus infection in Latin America: a review. *J Med Virol* 2013; 85: 1037-45.
 15. Munné MS, Altabert N, Vladimirovsky S, et al. Identifications of polyphyletic variants in acute hepatitis suggest an under diagnosed circulation of hepatitis E virus in Argentina. *J Clin Virol* 2011; 52: 138-41.
 16. Munné MS, Altabert N, Otegui M, et al. Updating the knowledge of hepatitis E: new variants and higher prevalence of anti-HEV in Argentina. *Ann Hepatol* 2014; 13: 496-502.
 17. Kamar N, Izopet J, Tripon S, et al. Ribavirin for chronic hepatitis E virus infection in transplant recipients. *N Engl J Med* 2014; 370: 1111-20.

[...]

Ha de saber que el Dotor
era dentrao en edá,
asina es que estaba ya
bichoco para el amor.

Por eso al dir a entregar
la contrata consabida,
dijo: “-¿Habrà alguna bebida
que me pueda remozar?”

Yo no sé qué brujería,
misto, mágica o polvito
le hechó el Diablo, y...¡Dios bendito!
¡Quién demonios lo crearía!

¿Nunca ha visto usted a un gusano
volverse una mariposa?
Pues allí la misma cosa
le pasó al Dotor, paisano.

Canas, gorro y casacón
de pronto se vaporaron,
y en el Dotor ver dejaron
a un donoso mocetón.

[...]

Estanislao del Campo. FAUSTO.

En: Humorismo argentino. Buenos Aires: EUDEBA, 1964, p 45