

Aplasia medular secundaria a la infección por el virus del dengue

Medullary aplastic anemia secondary to dengue virus infections

**Francisco Valdés Cabrera, Mildrey Gil Agramonte, Jesús Serrano Mirabal,
Andrea Menéndez Veitia, Sergio Machin García, Alejandro González Otero**

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

La aplasia medular es una enfermedad hematológica caracterizada por citopenia periférica y una marcada hipocelularidad medular. Esta es una rara complicación de infecciones como la fiebre hemorrágica del dengue. Se presentan 2 pacientes en edad pediátrica que fueron atendidas en el servicio de Pediatría del Instituto de Hematología e Inmunología con el diagnóstico de aplasia medular en el transcurso de una infección por dengue (IgM+). Ambos casos tuvieron diagnóstico histológico de aplasia medular muy grave con una evolución tórpida.

Palabras clave : aplasia medular, dengue, infecciones.

ABSTRACT

Aplastic anemia is a blood disorder characterized by peripheral cytopenia and marked marrow hypocallearity. This is a rare complication of infections, such as dengue hemorrhagic fever. Two pediatric patients were referred to our center with the diagnosis of aplastic anemia in the course of infection by dengue (IgM +), both with severe pancytopenia.

Keywords: aplastic anemia, dengue, infections.

INTRODUCCIÓN

La aplasia medular (AM) es una enfermedad hematológica caracterizada por citopenia periférica y marcada hipocelularidad medular sin evidencias de infiltración o mielodisplasia.¹

La incidencia es de 2 a 6 casos por millón de personas. La edad más frecuente de comienzo es entre los 20 y 25 años, sin diferencias en cuanto al sexo.²

Según la etiología puede ser congénita ó adquirida, esta última es la más frecuente. El 70-80 % de las adquiridas son idiopáticas y el resto son secundarias al daño de la médula ósea producido por agentes físicos, químicos o infecciosos.²⁻³

Los virus de diferentes familias taxonómicas se han implicado en los síndromes de insuficiencia de la médula ósea y parecen causar mielosupresión por desregulación del sistema inmune. Entre los virus descritos se encuentra el parvovirus B19, el virus de Epstein Barr, el citomegalovirus, el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis C y el virus del dengue.⁴

En esta ocasión se informa de la experiencia clínica en dos pacientes adolescentes que fueron remitidas al Instituto de Hematología e Inmunología (IHI) por antecedentes de una infección confirmada por el virus del dengue (IgM dengue positivo) y la aparición concomitante de una pancitopenia en sangre periférica.

PRESENTACIÓN DE CASOS

Caso 1

Adolescente de 15 años de edad con antecedentes de salud que tras un episodio febril con petequias en piel se le diagnosticó una infección por el virus del dengue con prueba de IgM dengue positivo. A los 7 días de evolución apareció en sangre periférica una pancitopenia por lo que fue remitido al IHI para completar estudios. Ingresó con fiebre de difícil manejo, sangramiento vaginal, petequias y equimosis diseminadas. En el hemograma se encontró: hemoglobina de 66 g/dL, plaquetas en $6 \times 10^9 /L$, conteo global de leucocitos en $1.5 \times 10^9 /L$ y conteo global de neutrófilos en $10 \times 10^9 /L$; La lámina periférica mostró hipocromía, normocitosis y la presencia de gránulos tóxicos, sin otras alteraciones.

En el medulograma se evidenció una médula ósea hipocelular con depresión de los tres sistemas, sin elementos de infiltración tumoral. La biopsia de médula ósea confirmó el diagnóstico de una aplasia medular con menos del 10 % de celularidad. Además, se le realizaron estudios genéticos (rupturas cromosómicas espontáneas) para descartar diagnóstico de anemia de Fanconi los cuales fueron negativos.

Evolutivamente apareció una amigdalitis úlcero-necrótica acompañada de manifestaciones respiratorias bajas con persistencia de la fiebre y empeoramiento del estado general. Se le realizó una radiografía de tórax donde se corroboró la presencia de una neumopatía inflamatoria bilateral. Se impuso tratamiento con múltiples antibióticos, inmunomoduladores pero el cuadro progresó a un shock séptico con disfunción múltiple de órganos que provocó la muerte de la paciente.

Caso 2

Adolescente de 17 años de edad que comenzó con fiebre, mialgias y sangramiento dental sin alteraciones en el hemograma. Se le diagnosticó una infección por el virus del dengue, IgM positivo. Sin embargo, la paciente continuó con manifestaciones hemorrágicas en piel y mucosas y, un absceso molar. Se le repitieron los estudios a los 7 días y se encontró la presencia de una pancitopenia en sangre periférica por lo que se trasladó al IH.

Al ingreso se encontró en el examen físico palidez cutánea mucosa, sangramiento gingival y vaginal, así como petequias y equimosis diseminadas.

En el hemograma se constató hemoglobina de 85 g/dL, conteo de plaquetas $2 \times 10^9/L$, conteo de leucocitos en $1 \times 10^9/L$ y conteo global de neutrófilos en $8 \times 10^9/L$; sin presencia de células inmaduras en la lámina periférica. Se le realizó un medulograma de urgencia sin presencia de material medular para evaluar celularidad, pero sin elementos de infiltración tumoral. La biopsia de médula confirmó el diagnóstico de aplasia medular muy severa. Los estudios genéticos para la anemia de Fanconi fueron negativos por lo que se concluyó como una aplasia medular adquirida secundaria a la infección viral por dengue.

Se le puso un primer ciclo con gammaglobulina anti-timocítica pero tuvo una reacción anafiláctica a la tercera dosis completa. Continuó con requerimientos transfusionales de glóbulos y plaquetas, con episodios de infecciones. Llevó tratamiento con trióxido de arsénico y gammaglobulina de conejo sin respuesta hematológica.

DISCUSIÓN

El dengue es una enfermedad febril aguda, producida por un virus ARN de cadena simple, de la familia *Flaviviridae*, de los que se conocen 4 serotipos, DEN 1, DEN 2, DEN 3 y DEN 4, transmitido por el mosquito del género *Aedes*, fundamentalmente el *A. aegypti*.⁴⁻⁵

Tiene diversas formas de expresión clínica que van desde una fiebre indiferenciada a una forma sintomática clásica caracterizada por fiebre, cefalea, malestar general, dolores osteomioarticulares, con o sin exantema, leucopenia y algún tipo de sangrado; hasta formas graves que cursan con choque hipovolémico por extravasación de plasma, trombocitopenia moderada o intensa, hemorragias en el aparato digestivo y otras localizaciones.⁶

Existen reportes de los posibles mecanismos fisiopatológicos que explican la insuficiencia medular en el dengue^{4, 7}.

La hematopoyesis es afectada tempranamente, con expresión de trombocitopenia y neutropenia en sangre periférica⁸. La trombocitopenia puede ser inducida por varios mecanismos de la fiebre por dengue: infección directa del virus a los megacariocitos y a las plaquetas, mielodepresión de tipo humorar y la depuración de plaquetas condicionada por anticuerpos contra las glicoproteínas de la membrana celular. Los

anticuerpos generados por los antígenos proteicos virales (NS-1) originan una reacción cruzada con antígenos plaquetarios, aumento de la adhesión plaquetaria a los endotelios vasculares infectados e inflamados (que forman microtrombos) con el consecuente consumo de plaquetas⁹⁻¹⁰.

En el estudio de la médula ósea (*in vivo* e *in vitro*) se observa una disminución de todas las líneas celulares pero principalmente la megacariocítica y la mieloide¹¹. Al cuarto día de la fiebre puede existir una disminución de la producción de las tres líneas celulares en la médula ósea con infiltración linfocitaria y al duodécimo día una depresión de la eritropoyesis con disminución de los proeritroblastos y los normoblastos y, posterior recuperación hematológica.¹²

En cultivos de médula ósea los anticuerpos actúan principalmente en la línea eritropoyética. El origen de la rápida disminución de las células y sus progenitores aún no está bien definido. Se plantea un mecanismo de citotoxicidad directa sobre la célula o la destrucción de estas por la acción autoinmune a nivel de la médula del hospedero. Además existe liberación de citoquinas como el interferón gamma, por la activación de las células T o los monocitos infectados, que favorecen la mielodrepresión a nivel medular¹³⁻¹⁴.

En los dos casos presentados no se recogieron antecedentes antes de la infección por dengue de alteraciones hematológicas, por lo que se concluyeron con el diagnóstico de aplasia medular adquirida secundaria a la infección por el virus del dengue. Además la evolución en ambos casos fue tórpida. La primera paciente falleció por complicaciones infecciosas y hemorrágicas antes de comenzar tratamiento específico para la aplasia medular. La segunda no ha tenido respuesta a ninguno de los tratamientos impuestos, con persistencia de los requerimientos transfusionales por anemia sintomática y sangramientos activos en piel y mucosas. Pese a que la literatura plantea una respuesta inicial favorable con los esteroides no fue así en los casos presentados¹⁵⁻¹⁷.

La infección por dengue debe considerarse causa predisponente de aplasia medular y el conocimiento de su comportamiento clínico-hematológico resulta de vital importancia para identificar posibles complicaciones. Sobre todo ahora que la Organización Mundial de la Salud considera al dengue como el mayor problema de salud pública a nivel internacional, por la expansión geográfica del virus y el vector, el incremento de la frecuencia de epidemias, la circulación de múltiples serotipos y la emergencia del dengue hemorrágico en nuevas áreas^{4,18}.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Parikh S, Bessler M. Recent insights into inherited bone marrow failure syndromes. Curr Opin Pediatr. 2012 Feb; 24(1):23-32.
2. Hartung HD, Olson TS, Bessler M. Acquired Aplastic Anemia in Children. Pediatric Clinics of North America. 2013 Dec; 60(6):1311–36.

3. García Insausti C, Fuster Soler J, Gómez-Espuch J, Moraleda Jiménez J. Enfermedades leucocitarias. Medicine. 2012; 11(21):1259-67. DOI: 10.1016/S0304-5412(12)70449-3.
4. Rosenfeld SJ, Young NS. Viruses and bone marrow failure. Blood Rev. 1991; 5(2):71-7.
5. Taboada A, Insfrán I, Benítez G, Kunzle C. Nuestra experiencia en la última epidemia de dengue. Rev Inst Med Trop. 2007; 3(1):21-8.
6. Capeding R, Brion J, Caponpon M, Gibbons R. The Incidence, Characteristics, and Presentation of Dengue Virus Infections during Infancy. Am J Trop Med Hyg. 2010; 82(2): 330-6.
7. Araya S, Avalos C, Duarte M, Sanabria G, Apodaca S, Lovera D, et al. Clinical Behavior of Dengue in Children in Recent Years in Paraguay. Rev Inst Med Trop. 2010 Jul; 5(1):14-9.
8. Balmaseda A, Hammond SN, Rocha C. Serotype-Specific Differences in Clinical Manifestations of Dengue. Am J Trop Med. 2006; 74(3):449-56.
9. Townsley DM, Desmond R, Dunbar CE, Young NS. Pathophysiology and management of thrombocytopenia in bone marrow failure: possible clinical applications of TPO receptor agonists in aplastic anemia and myelodysplastic syndromes. Int J Hematol. 2013 jul; 98(1):48-55.
10. Velez Paez J. Volumen medio plaquetario predictor de mortalidad en sepsis en pacientes críticos. Trabajo de Titulación presentado como requisito para la obtención del título de Especialista en Medicina Crítica y Terapia Intensiva. Quito: Universidad San Francisco de Quito; 2014.
11. Campregher D, Campregher H, Tulian C. Causas más frecuentes de anemia en una población adulta de la ciudad de La Rioja. UNLaR Ciencia. 2013; 14(1):12-7.
12. Ramzan M, PrakashYadav S, Sachdeva A. Post-dengue fever severe aplastic anemia: a rare association. Hematol Oncol Stem Cell Ther. 2012; 5(2):122-4.
13. Ron-Guerrero C, Barrera-Chairez E, Ron-Magaña AL, Razón-Gutiérrez JE. Trombocitopenia persistente parecida a púrpura trombocitopénica inmune asociada al dengue hemorrágico: informe de tres casos. Rev Hematol Mex. 2013; 14:86-90.
14. Rand ML, Wright JF. Virus-associated idiopathic thrombocytopenia purpura. Transfus Sci. 1998; 19:253-259.
15. Scheinberg P, Young N. How I treat acquired aplastic anemia. Blood. 2012 120(6): 1185-96. doi: 10.1182/blood-2011-12-274019.

16. Song Y, Li N, Liu Y, Fang B. Improved outcome of adults with aplastic anaemia treated with arsenic trioxide plus ciclosporin. Br J Haematol. 2012.
DOI:10.1111/bjh.12110.
17. Brock K, Goldenberg N, Graham DK, et al. Moderate aplastic anemia in children: preliminary outcomes for treatment versus observation from a single institutional experience. J Pediatr Hematol Oncol. 2013; 35:148-52.
18. Samarasinghe S, Webb DK. How I manage aplastic anaemia in children. Br J Haematol. 2012;157:26-40.

Recibido: octubre 23, 2016.

Aceptado: mayo 13, 2016.

Dr. Francisco Valdés Cabrera . Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, La Habana, CP 10800, CUBA. Tel (537) 643 8695, 8268. Email:
rchematologia@infomed.sld.cu