

Eritroblastopenia transitoria en el contexto de infección por el virus de Epstein-Barr

M. Sameiro Barreirinho^a, M. Lopes Guerra^a, E. Sousa Costa^a, A. Manuel Couceiro^b, E. Rodrigues Neves^c y J. Morais Barbot^a

^aServicio de Hematología. ^bLaboratorio de Anatomía Patológica (Dr. Pereira Guedes).

^cServicio de Patología Clínica. Hospital Central Especializado de Crianças Maria Pia.

(An Esp Pediatr 2002; 56: 459-461)

Los autores describen el caso clínico de un niño varón de 5 años de edad, previamente sano que, 1 mes después de una amigdalitis, presentó una anemia arregenerativa grave con macrocitosis y hemoglobina F aumentada, asociada a una trombocitopenia ligera. El frotis de la sangre periférica no presentaba alteraciones significativas y el aspirado de medula ósea revelaba una hipoplasia eritroide marcada. La investigación etiológica reveló la presencia de un título elevado de anticuerpos anti-viral capsid antigen IgM para el virus Epstein-Barr. En la biopsia ósea, sin criterios de aplasia medular, se comprobó la presencia intracelular del virus por hibridación *in situ*.

El día 17 de seguimiento fue posible documentar la aparición de reticulocitosis y el incremento del valor de hemoglobina. El volumen globular medio y el porcentaje de hemoglobina F se normalizaron a los 2 meses.

El estudio inmunológico reveló un déficit parcial de IgG₃, que mantiene después de 1 año de seguimiento.

Palabras clave:

Eritroblastopenia transitoria. Infancia. Virus de Epstein-Barr. Déficit de IgG₃

TRANSIENT ERYTHROBLASTOPENIA IN THE CONTEXT OF EPSTEIN-BARR VIRUS INFECTION

The authors report the case of a previously healthy 5-year-old boy who, 1 month after tonsillitis, presented severe aregenerative anemia, macrocytosis, and increased hemoglobin F associated with mild thrombocytopenia. Peripheral blood smear showed no significant alterations and bone marrow aspirate revealed markedly decreased red blood cell precursors. Etiological investigation showed elevated titers of Epstein-Barr virus antibodies (IgM anti-viral capsid antigen). Bone marrow biopsy showed no criteria for red cell aplasia and *in situ* hybridization revealed intracellular Epstein-Barr virus. Reticulocytosis emerged from days 10-17 of follow-up, together with ris-

ing hemoglobin. Mean corpuscular volume and hemoglobin F returned to normal 2 months later. Immunological study revealed partial IgG₃ deficit that persisted after 1 year of follow-up.

Key words:

Transient erythroblastopenia. Children. Epstein-Barr virus. IgG₃ deficiency.

INTRODUCCIÓN

La mononucleosis infecciosa es una enfermedad causada por el virus de Epstein-Barr (VEB) que desencadena una linfoproliferación aguda y autolimitada. Su incidencia en los primeros años de vida se consideraba poco significativa; sin embargo, el desarrollo de pruebas serológicas y virológicas específicas ha demostrado que se trata de un proceso más frecuente de lo que se suponía en este grupo de edad, a pesar de ser algunas veces asintomática o con una presentación clínica indistinguible de otras infecciones virales^{1,2}. Los estados de inmunodeficiencia hereditaria pueden explicar las respuestas anormales a la infección por el VEB; en este sentido, la enfermedad linfoproliferativa ligada al cromosoma X (XLP) es la mejor caracterizada³.

La eritroblastopenia transitoria de la infancia se caracteriza por una anemia degenerativa adquirida, grave y autolimitada que aparece en un niño previamente sano^{1,4,5}. La etiología no está bien definida, pero algunos autores piensan que es resultado de una infección viral que, en un individuo genéticamente predispuesto, provoca inhibición de los precursores eritroides y supresión de la eritropoyesis. Las manifestaciones clínicas surgen tardíamente, debido al carácter insidioso del establecimiento de la anemia. El recuento de leucocitos y de plaquetas a menudo es normal, pero cerca del 19% de los enfermos pueden presentar neutropenia y el 5% trombocitopenia.

Correspondencia: Dr. J. Morais Barbot.

Servicio de Hematología. Hospital de Crianças Maria Pia.
Rua da Boavista, 827. 4050 Oporto. Portugal.

Correo electrónico: hematologia@hmariapia.min-saude.pt

Recibido en mayo de 2000.

Aceptado para su publicación en enero de 2002.

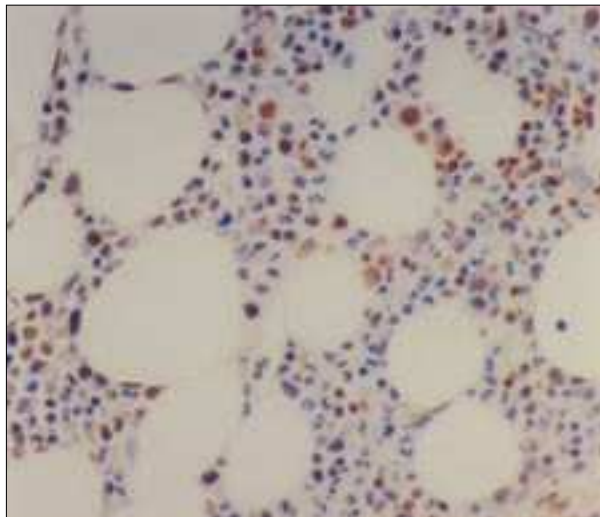


Figura 1. Presencia del virus de Epstein-Barr en las células de medula ósea demostrada por hibridación *in situ*.

El volumen globular medio (VGM) y los valores de hemoglobina F antes de la fase de recuperación son habitualmente normales. La vigilancia clínica y analítica es la actitud recomendada en la actualidad, necesitando soporte transfusional de glóbulos rojos en el 60% de los niños. En la mayoría de los casos la recuperación se produce de forma espontánea, en 1 o 2 meses. El pronóstico es excelente^{1,4}.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Se trataba de un niño de raza blanca, de 5 años de edad, que ingresó por anemia grave. Entre los antecedentes familiares de interés constaban litiasis vesicular y esplenectomía por enfermedad hemorrágica desconocida en una tía materna.

Los antecedentes personales eran irrelevantes, presentando un excelente desarrollo psicomotor y estatoponderal (percentil 75). Los antecedentes patológicos mencionables eran las infecciones respiratorias de repetición desde los primeros meses de vida. Sin antecedentes de ictericia. El hemograma efectuado a los 4 años de edad reveló valores normales para el grupo de edad. Un mes antes del ingreso se le diagnosticó una amigdalitis. Quince días después, inició cuadro de palidez y fatiga progresiva. Al examen objetivo presentaba un óptimo estado nutricional, palidez cutaneomucosa marcada y ausencia de ictericia, sin dismorfias destacables. Ausencia de dificultad respiratoria. Afebricitad. Taquicardia. Ausencia de adenomegalias y de organomegalias palpables.

El hemograma reveló anemia grave (hemoglobina, 4,7 g/dl) macrocítica (VGM, 95,8 fl; valor medio para el grupo etario, 81 fl) e hipoproliferativa (reticulocitos, 1,5%), leucocitos normales (1% de linfocitos atípicos) y plaquetas ligeramente disminuidas ($97 \times 10^9/l$). La he-

moglobina F estaba ligeramente aumentada (3,5%). El frotis de sangre periférica no presentaba alteraciones. La deshidrogenasa láctica, la bilirrubina total y directa y la haptoglobina eran normales, así como el análisis de orina. Las pruebas de Coombs directa e indirecta resultaron negativas. Electroforesis de la hemoglobina, resistencia globular y la dosificación de enzimas eritrocitarias normales. Aspartato-aminotransferasa ligeramente elevada (AST, 79 U/l; valores normales para el grupo de edad, 23-58 U/l). La función renal era normal. El mielograma reveló hipoplasia eritroide marcada (relación mielóide/eritroide, 9/1) con eritropoyesis normoblástica. La biopsia de medula ósea reveló celularidad ligeramente disminuida, en particular en las líneas eritroide y megacariocítica, aunque con una maduración normal. Los títulos de anticuerpos anti-viral capsid antigen (VCA) para VEB realizados por inmunoanálisis enzimático estaban aumentados (IgM, 1,513 UA/l; IgG, 748 UA/l; normal < 20 UA/l). Las serologías para el Parvovirus B19, los virus de hepatitis A, B, C, de la inmunodeficiencia humana (VIH₁ y VIH₂) fueron negativas. Se demostró la presencia del VEB en las células de la medula ósea por hibridación *in situ* (Epstein-Barr Virus Probe ISH Kit NCL-EBV-K®, Novocastra Laboratories, Ltd.) (fig. 1). El estudio inmunológico mostró déficit parcial de la subclase IgG₃ (16,6 mg/dl; normal, 21-111 mg/dl), sin otras alteraciones en el estudio humoral y celular. La determinación de la expresión de la *signaling lymphocyte-activating molecule* (SLAM)-associated protein (SAP) efectuada por Gilmour Kimberly en el laboratorio Camelia Botnar, Great Ormond Street for Children NHS Trust, London, no reveló alteraciones.

Se efectuaron dos transfusiones de concentrado de hematíes (en el primero y segundo día, 5 ml/kg) y se administró aciclovir oral durante 5 días, después de la información de la presencia del VEB en medula ósea (día 17).

La evolución fue favorable con normalización del número de plaquetas al día 13. A los 17 días se detectó reticulocitosis acompañada de incremento de la hemoglobina. Dos meses después se normalizaron los valores del VGM y de hemoglobina F. Los títulos de los anticuerpos anti-VCA IgM e IgG para el VEB evolucionaron como era de esperar en el contexto de una infección aguda. A los 10 meses el paciente mantiene el déficit parcial de IgG₃, observándose producción deficiente de anticuerpos IgG específicos para el polisacárido capsular del neumococo (IgG, 1,320 mg/dl; normal > 1,54; IgG₂, 0,280 mg/dl; normal > 0,54).

DISCUSIÓN

El diagnóstico diferencial entre una situación de carácter hereditario (anemia de Blackfan-Diamond) o adquirido (eritroblastopenia transitoria de la infancia) era obligado. La edad del niño, la ausencia de dismorfias y la evolución subaguda favorecían la hipótesis de una situación adquirida. La macrocitosis y el aumento de la hemoglobina F

son características de la anemia de Blackfan-Diamond, pero también pueden ocurrir en la eritroblastopenia transitoria de la infancia cuando el diagnóstico se efectúa en la fase de recuperación^{5,7}. La eritroblastopenia transitoria de la infancia es más frecuente en niños menores de 3 años; sin embargo, existe un 10% de los casos descritos con edad superior a ésta^{5,7}.

La referencia en la historia familiar de una tía materna con litiasis vesicular y esplenectomía haría sospechar una crisis aplásica en el contexto de un proceso hemolítico crónico, pero el estudio analítico realizado no corroboró esta hipótesis.

En la revisión bibliográfica efectuada no se encontró ninguna referencia a la asociación entre infección por VEB y eritroblastopenia transitoria de la infancia. Su asociación con aplasia pura de células rojas, anemia aplásica, trombocitopenia y neutropenia sí está descrita⁸⁻¹⁰. En este caso, el título elevado de los anticuerpos anti-VCA IgM y la comprobación del VEB en las células de la medula ósea hicieron sospechar fuertemente la relación entre una infección aguda y el cuadro hematológico. Los mecanismos para estas alteraciones no se han demostrado, pero la citotoxicidad directa o la hiperactivación de las células T supresoras pueden estar relacionadas^{4,8,9-11}.

Las complicaciones pancitopénicas de la infección por VEB son poco frecuentes, ocurriendo en menos del 1% de las infecciones^{9,10}. En nuestro caso, los resultados del hemograma y de la biopsia de medula ósea no apuntaban hacia la existencia de aplasia medular, pero no podía excluirse la evolución hacia ésta. Así, cuando tuvimos conocimiento de la existencia de VEB en la medula ósea se inició tratamiento con aciclovir, ya que existen estudios que refieren una disminución de la replicación viral durante el tratamiento, así como desaparición de los antígenos nucleares del VEB en las células de la medula ósea^{1,5,10}. Una vez iniciado el tratamiento con aciclovir, los reticulocitos empezaron a aumentar, aunque pensamos que pudiera tratarse de una coincidencia, ya que las plaquetas comenzaron a aumentar 10 días antes.

La IgG₃ es la mediadora más eficiente para la neutralización viral. Su deficiencia se ha descrito en enfermos con infecciones recurrentes de las vías respiratorias superiores. El déficit hereditario de IgG₃ está relacionado con una mayor susceptibilidad para infecciones por Herpesvirus (familia a la que pertenece el VEB), pero no se ha documentado una relación clara entre su déficit y la gravedad de la infección por el virus^{4,12}. Por ello, no sabemos si la gravedad de la infección por el VEB podrá estar relacionada con la deficiencia en la respuesta inmunitaria humoral, pero consideramos que en los casos de complicaciones graves de infecciones por VEB se debe evaluar el sistema inmunológico del paciente.

La determinación de la proteína SAP fue efectuada para excluir el XLP. Se trata de una inmunodeficiencia hereditaria en la que típicamente surgen fenómenos de desregulación inmunológica (mononucleosis infecciosa grave, disgamaglobulinemia, linfoma, anemia aplásica, granulomatosis linfomatosa, vasculitis necrosante) después de la exposición al VEB. El diagnóstico de XLP antes del inicio de estas complicaciones es difícil, porque los individuos afectados son muchas veces asintomáticos, aunque estén descritas alteraciones mínimas de los valores de IgM y de las subclases de IgG³.

Dado que este niño presentó una complicación grave después de la infección aguda por el VEB y poseía alteración de la inmunidad humoral (disminución del nivel IgG₃ y de los anticuerpos específicos para el neumococo), encontramos conveniente realizar el estudio para el XLP, a través de la determinación de la expresión de la proteína SAP, que fue normal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jenson HB. Epstein-Barr virus. En: Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 15ª ed. Philadelphia: Saunders, 1996; 897-901.
2. Sumaya CV, Ench Y. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis in children. *Clinical and General Laboratory Findings. Pediatrics* 1985; 75: 1003-1010.
3. Gilmour KC, Cranstar T, Jones A, Davies EG, Goldblatt D, Thrasher A et al. Diagnosis of Xlinked lymphoproliferative disease by analysis of SLAM-associated protein expression. *Eur J Immunol* 2000; 30: 1691-1697.
4. Stockman JA, Ezekowitz RAB. Infectious mononucleosis. En: Nathan DG, Oski FA, eds. *Hematology of infancy and childhood*, 5ª ed. Philadelphia: Saunders, 1998; 1860-1866.
5. Lau YL, Srivastava G, Lee CW, Kwong KY, Yeung CY. Epstein-Barr virus associated aplastic anemia and hepatitis. *J Paediatr Child Health* 1994; 30: 74-76.
6. Alter BP, Young NS. Transient erythroblastopenia of childhood. En: Nathan DG, Oski FA, eds. *Hematology of infancy and childhood*, 5ª ed. Philadelphia: Saunders, 1998; 299-301.
7. Cherrick I, Karayalcin G, Lanzkowsky P. Transient erythroblastopenia of childhood. Prospective study of fifty patients. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1994; 16: 320-324.
8. Tourniaire B, Bertrand Y, Manel AM, Philippe N. L'érythroblastopénie transitoire de la petite enfance. *Arch Pediatr* 1995; 2: 124-129.
9. Kurtzman G, Young N. Virus and bone marrow failure. *Baillieres Clin Haematol* 1989; 2: 51-67.
10. Baranski B, Armstrong G, Truman JT, Quinnan GV, Strauss SE, Young NS. Epstein-Barr virus in the bone marrow of patients with aplastic anemia. *Ann Intern Med* 1988; 109: 695-704.
11. Sumaya CV. Infectious mononucleosis. En: Oski FA et al, eds. *Principles and Practice of Pediatrics*. Philadelphia: Lippincott, 1994; 1312-1319.
12. Linde A, Soderstro R, Smith CIE, Sallberg M, Dahl H, Grubb R et al. Herpes serology, aberrant specific immunoglobulin G₂ and G₃ subclass patterns and Gm allotypes in individuals with low levels of IgG₃. *Clin Exp Immunol* 1992; 90: 199-203.