

11237

2ej

224

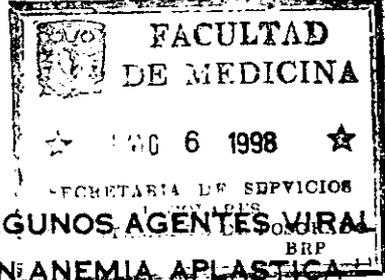


UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

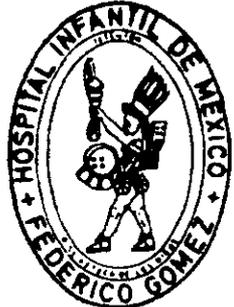
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ



DETECCION DE ALGUNOS AGENTES VIRALES EN PACIENTES CON ANEMIA APLASTICA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO EN: LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA MEDICA PRESENTA EL DR. HECTOR RAUL FEVERO ESCALANTE



DIRIGIDO POR DR. ABEL BELLO SUBDIRECCION DE ENSEANZA

MEXICO, D. F. 1998

1998

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

262788



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

Introducción	1
1. Antecedentes	4
2. Objetivos	10
3. Metodología	11
4. Resultados	13
5. Discusión	19
6. Conclusión	21

Anexos

Bibliografía

AGRADECIMIENTOS

A mis padres...

Fco. Rogelio Rivero Alvarado

Gloria R. Escalante Rivero

Por su ejemplo, apoyo y cariño que han sido la base para la culminación de mis estudios de especialidad.

A mis hermanos...

Rogelio, Anibal y Gloria

Por ser como son.

A las familias...

Cárdenas Escalante

González Escalante

Lugo Escalante

Rivero Coronado

Jallath Hernández

Gracias por estar siempre conmigo.

A mis asesores...

Dr. Abel Bello

Dr. Jesús Casasola

Dr. Pedro Valencia

Dr. Stanislaw Sadowinski

Por su invaluable ayuda para la terminación de este proyecto.

A Tere Sobrino

Por brindar luz a mi camino.

INTRODUCCIÓN

La anemia aplásica (AA) fue descrita por primera vez en 1888 por Paul Ehrlich (1) y hasta 1904 fue denominada así por Vázquez y Aubertin quienes reconocieron a la anemia aplásica como una falla en la producción de células sanguíneas por la médula ósea.

DEFINICIÓN: La anemia aplásica es un síndrome caracterizado por la presencia de pancitopenia acompañado por hipocelularidad de la médula ósea (1,2,3). Típicamente todas las cuentas celulares hemáticas se encuentran bajas. Los síntomas de anemia, tales como fatiga, palpitaciones y disnea; o de hemorragias mucocutánea, como equimosis, gingivorrea y epistaxis son las causas más frecuentes de consulta médica; debido a la neutropenia, el paciente tiene problemas para manejar procesos infecciosos (1,3).

Histopatológicamente se caracteriza por una médula ósea con infiltración grasa y presencia en el frotis de escasos linfocitos, células plasmáticas y fibroblastos, macrocitosis en la sangre periférica de apariencia megaloblástica, precursores eritrocitarios de la médula; en algunas ocasiones la hemofagocitosis es prominente (1).

EPIDEMIOLOGÍA: La incidencia anual de anemia aplásica en Europa e Israel fue establecida en un estudio internacional de 2.2 por millón (4). La incidencia en Bangkok y Tailandia se estima en 4 por millón (1). En la ciudad de México uno de cada 1,000 niños hospitalizados por más de 48 h tiene anemia aplásica, y existen de seis a doce pacientes nuevos por año en algunos hospitales del D.F. (3).

FISIOPATOLOGIA: La actividad hematopoyética se encuentra disminuida en todos los pacientes con anemia aplásica, lo que refleja la histología medular; hay una dramática disminución en los precursores celulares del aspirado medular, progenitores de colonias formadoras de granulocitos maduros, megacariocitos, células eritroides, células unidoras de antígenos CD34 y células progenitoras verdaderas, ésta pérdida de células progenitoras puede ser irreversible (1).

La anemia aplásica puede ser resultado de la destrucción directa o indirecta de las células hematopoyéticas, un ataque de células inmunes en las células progenitoras de la médula ósea parece preceder a la mayoría de las anemias aplásicas de la comunidad; la hipótesis inmunológica fue inferida de la respuesta de los pacientes a suero antilinfocítico y de experimentos que demostraron supresión de la proliferación normal de células medulares por las células de los pacientes (1). La falla hematopoyética es mediada por células T citotóxicas en la sangre y en la médula; éstas células producen interferón gamma y fracción-beta del factor de necrosis tumoral (FNT), los cuales inhiben in vitro a los progenitores primarios y secundarios, y en cultivos celulares a largo plazo; las citocinas son destructoras y producen muerte celular en los compartimientos CD34+, probablemente a través de apoptosis mediada por Fas, el RNAm del interferón gamma no es detectado en la médula ósea normal, pero el gen se expresa en la médula ósea de la mayoría de los pacientes con anemia aplásica adquirida (1,2,5).

Existe gran variedad de agentes clínicos ligados a la anemia aplásica como drogas, virus, embarazo, enfermedad de injerto contra huésped, sugiriendo que diversos eventos pueden activar el sistema inmune para causar destrucción medular y falla hematopoyética (1).

CLASIFICACIÓN: La anemia aplásica se evalúa de acuerdo con el criterio de Camitta y cols. (6), y los enfermos se clasifican en función al número de neutrófilos, de reticulocitos y de células residuales presentes en la biopsia de hueso, así, el grupo de anemia aplásica grave corresponde a aquellos pacientes con menos de 500 neutrófilos/ul, menos de 2% de reticulocitos y menos del 30% de las células residuales de médula ósea y el de gravedad moderada corresponde a aquellos pacientes con más de 500 neutrófilos/ul, más del 2% de reticulocitos y más del 30% de células residuales de médula ósea, este criterio se basa fundamentalmente en la respuesta del padecimiento a los tratamientos que actualmente se emplean y que incluyen andrógenos, globulina antilinfocitos, ciclosporina A, y trasplante de médula ósea en los pacientes con donador HLA compatible (2).

TRATAMIENTO: La fisiopatología de esta enfermedad sugiere dos acercamientos para el manejo de estos pacientes, el remplazamiento de las células progenitoras deficientes y coincidentemente del sistema inmune por medio del trasplante de médula ósea, y la supresión del proceso destructivo inmune. Desafortunadamente, ni la medición del número de células progenitoras, ni la disfunción del sistema inmune son datos clínicos útiles para la selección de tratamientos en los pacientes (5).

ANTECEDENTES

La etiología de la anemia aplásica ha permanecido en un enigma, recientes estudios clínicos y observación clínica amplia indican una mediación inmunológica como una hipótesis atractiva en la falla hematopoyética (2); éstas anomalías inmunológicas pueden ser el reflejo de una patogénesis viral, ya que varios virus pueden afectar la producción de la médula ósea (8).

La médula ósea se encuentra llena de células mitóticamente activas y son rápidamente accesibles por medio de la circulación sanguínea, por lo tanto, existe una moderada depresión de la cuenta celular durante infecciones virales comunes (8). Diferentes tipos de virus han demostrado infectar la médula ósea en pacientes con anemia aplásica en experimentos de laboratorio:

Familia viral	Modelo animal	Enfermedades hematológicas humanas
Parvovirus	Felino.	Parvovirus B-19: agudo, crisis aplásica transitoria crónica, aplasia pura de la serie roja.
Herpes virus	Murino.	Epstein-Barr virus: mononucleosis infecciosa con anemia aplásica, síndrome hemofagocítico Citomegalovirus: falla medular posterior al trasplante de médula ósea.
Flavivirus	Bovino.	Dengue y otros: enfermedad tropical hematodepresiva Hepatitis C: anemia aplásica
Retrovirus	Felino. Murino.	Virus de la inmunodeficiencia humana tipo I: citopenias en el síndrome de inmunodeficiencia humana.

PARVOVIRUS Y APLASIA

El parvovirus B-19, es el agente etiológico de la quinta enfermedad, un padecimiento exantemático frecuente en niños y en el síndrome de poliartralgias en adultos; sin embargo, en personas con hemólisis subyacente, la infección aguda resulta en una crisis aplásica transitoria y un decremento temporario del nivel de hemoglobina. La aplasia transitoria resulta de una abrupta cesación de producción eritrocitaria debido a el efecto citotóxico de las células progenitoras eritroides; la disminución de reticulocitos y células eritroides ocurre en cada infección de parvovirus B-19, pero es clínicamente benigna en ausencia de una demanda incrementada por eritrocitos (6,8). Ordinariamente, la infección por parvovirus B-19 se termina al producir anticuerpos neutralizantes, pero, en huéspedes inmunocomprometidos el virus puede persistir y causar anemia crónica (8).

Algunos estudios recientes continúan reportando la asociación del parvovirus B-19 y la anemia aplásica en pacientes con hemoglobinopatías de base como la anemia drepanocítica (9,10), el síndrome de Evans (11), etc. Lanngnas y cols (12), asocian al parvovirus B-19 como el agente causal de falla hepática fulminante asociada a anemia aplásica.

HEPATITIS Y ANEMIA APLASTICA

La hepatitis viral es la causa más común asociada a la anemia aplásica ya que frecuentemente produce moderados grados de neutropenia, pero ocasionalmente, una hepatitis leve puede ser seguida de una anemia aplásica. La anemia aplásica asociada a hepatitis ocurre aproximadamente uno o dos meses posterior a dicha infección y se caracteriza por su severidad y su

predilección por hombres jóvenes (8). Estudios serológicos apuntan hacia un agente viral de hepatitis no A, no B como el tipo que precede a la falla de la médula ósea. este virus clonado molecularmente ha sido llamado hepatitis C (HCV) y comparte muchas características con los miembros de la familia de los flavivirus (8,13). Los flavivirus son patógenos importantes en Asia, África y América Latina, la gran mayoría son arbovirus transmitidos por insectos como vectores y son los responsables de encefalitis epidémicas y fiebre hemorrágica. La infección por virus del dengue comúnmente produce diverso grados de neutropenia y trombocitopenia, la cuenta de células hemática cae durante la fase temprana febril de la enfermedad, cuando el virus puede ser recobrado de la sangre; en los pacientes infectados por dengue es posible cultivar al virus de muestras de médula ósea más frecuente que de la sangre periférica y la hipoplasia de la MO es un hallazgo típico (8).

Recientes estudios apuntan hacia un nuevo agente causal de la anemia aplástica-asociada a hepatitis, un virus no A, no B, no C (14,15,16). Aunque la prevalencia de anticuerpos anti-VHC es mucho más alta en pacientes con anemia aplástica asociada a hepatitis, ésta no difiere de pacientes con anemia aplástica sin evidencia bioquímica o historia de hepatitis (17); más aún, se ha demostrado que la frecuencia de anticuerpos es proporcional a la cantidad de transfusiones previas. Pol y cols. (15), demostraron que cuando fueron estudiados los pacientes con anemia aplástica asociada a hepatitis de acuerdo al número de transfusiones previas, no existieron diferencias entre la prevalencia de anticuerpos anti-VHC entre estos pacientes y aquellos con anemia aplástica de otras etiologías. Hibbs y cols (16), encontraron que el 58% de los pacientes con anemia aplástica asociada a hepatitis que recibieron 21 o más transfusiones

fueron positivos al PCR para RNA del VHC, comparado con el 19% de los pacientes que recibieron menor número de transfusiones ($p < 0.5$).

EPSTEIN BARR VIRUS Y ANEMIA APLÁSTICA.

El virus del Epstein Barr es capaz de inducir anemia aplástica (8,18,19), y puede ser encontrado en la médula ósea de algunos pacientes, en especial, en varones afectados con síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X (SLP-X) (20); El daño en la MO parece estar relacionado a una respuesta patogénica inmune, más que a daño citotóxico directo (8). El virus del Epstein Barr produce activación de los linfocitos (21) , los cuales, pueden producir linfocinas con capacidad para inhibir la hematopoyesis; por otro lado, existe evidencia de que los virus pueden también afectar la proliferación de las células hematopoyéticas (22).

OTROS VIRUS ASOCIADOS A ANEMIA APLÁSTICA.

El efecto hematológico principal de varios virus es la trombocitopenia ya que la infección de megacariocitos es usualmente reportada por ser un sitio fácil para la replicación viral. Aunque la morfología de los megacariocitos puede ser anormal, los aspirados de médula ósea durante la infección viral usualmente no demuestran decremento en el número de megacariocitos; sin embargo, la trombocitopenia amegacariocítica ha sido observada en casos de rubéola congénita y en el dengue (8). El virus de la rubéola ha sido cultivado de la médula ósea en la autopsia de los neonatos afectados. La vacuolización, degeneración nuclear y el decremento en el número de megacariocitos ocurre posterior a la vacunación con virus vivos de la rubéola; estructuras virales pueden ser observadas en megacariocitos en la varicela diseminada y en la infección

congénita por citomegalovirus ya que los virus son absorbidos o ingeridos por los megacariocitos cumpliendo su papel de inmobilizadores de patógenos (6,8).

Una asociación entre la infección viral y las formas más generalizadas de falla en la médula ósea puede implicar un efecto en las células madres hematopoyéticas; algunas infecciones virales tropicales causan pancitopenia, pero los mecanismos fisiopatológicos rara vez han sido estudiados. Un número de virus de la familia de los togavirus causan leucopenia y trombocitopenia en el curso temprano de la infección y es común la neutropenia e hipoplasia transitoria de la médula ósea durante la infección por virus del Epstein-Barr, el cual es también una causa frecuente de disfunción hepática. (8)

MECANISMO DE INTERACCIÓN VIRAL CON CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS.

La infección con parvovirus humano produce una forma aguda de falla en la médula ósea en los huéspedes susceptibles, un patrón de rápido desarrollo de anemia, trombocitopenia o leucopenia, seguido de recuperación hematológica es compatible con un efecto en los precursores de la médula ósea cercanos al nivel de diferenciación de células circulatorias; un efecto más generalizado y permanente de falla en la médula ósea, como el que sigue a la hepatitis, puede ser debido a un efecto agudo en las células progenitoras de la médula ósea o a la persistente disrupción del desarrollo de las células medulares (6).

No es bien comprendido cómo los virus establecen una infección latente o persistente, pero, ésta puede producir cambios en el huésped y en el virus. En algunas enfermedades el defecto en los sistemas de defensa local y sistémico

parecen jugar un papel importante; sin embargo, en otras, aún una respuesta inmunológica normal puede ser inefectiva para eliminar el virus de células permisivas. Las mutaciones virales que producen decremento en la patogenicidad o en la producción de material genético pueden ser necesarias para continuar el desarrollo o ser el fenómeno asociado con infecciones crónicas. Estas alteraciones pueden dificultar la detección de agentes virales en los ensayos inmunológicos o en los cultivos tisulares (6,8).

El daño producido por una infección viral persistente puede ser resultado de un efecto inmunológico coindirecto o pueden ser consecuencia de resistencia del huésped, y no sólo por citotoxicidad directa; la infección por virus del Epstein Barr produce una activación policlonal de linfocitos, algunos de los cuales pueden inhibir la hematopoyesis posterior a una mononucleosis infecciosa. Los linfocitos de algunos pacientes con anemia aplásica unen antígenos activadores (DR al receptor de interleucina 2) e in vitro, las células T liberan linfocinas, especialmente interferón gamma en grandes cantidades, sugiriendo que esta citocina puede ser el mediador responsable de la supresión hematopoyética. Estas y otras anormalidades del sistema inmune en aplasia son comunes a muchas infecciones virales: linfocitos atípicos circulantes, disminución en la actividad de las células asesinas y un aumento en la proporción de células CD-8 positivas, CD8 circulante soluble y receptores moleculares circulantes de interleucinas tipo dos (2,8).

Todas estas anormalidades inmunológicas y los efectos producidos por los virus sugieren una vía común en la patogénesis de la anemia aplásica mediada por los efectos inmunológicos desencadenados por una infección viral.

OBJETIVOS

1.- Detectar la presencia de agentes virales en la médula ósea de pacientes pediátricos con diagnóstico reciente de anemia aplásica.

METODOLOGÍA

Diseño: Es un estudio observacional, prospectivo, transversal y descriptivo.

Sujetos: Las biopsias de médulas óseas en pacientes con anemia aplásica de recién diagnóstico que acudieron al Departamento de Hematología del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" durante 1995 y 1996.

Criterios de inclusión:

- 1) Se incluyeron todas las biopsias de médula ósea de pacientes con diagnóstico de anemia aplásica realizado por el Departamento de Hematología del HIMFG y clasificados en base a los criterios de Camitta y cols (2,7).
- 2) Pacientes con diagnóstico reciente de anemia aplásica de menos de dos meses de evolución.
- 3) Pacientes en edad pediátrica de uno a dieciséis años.
- 4) Cualquier sexo.

Criterios de exclusión:

- 1) Se excluyeron muestras mal tomadas o con material insuficiente.
- 2) Pacientes con enfermedades hematológicas concomitantes aplásicas.
- 3) Pacientes que recibieron tratamiento previo antiviral o antianemia aplásica.

A) Se realizó biopsia de médula ósea a los pacientes con diagnóstico reciente de anemia aplásica en forma convencional como parte del estudio hematológico rutinario con agujas de Jamshidi del tamaño apropiado para la edad.

B) La biopsia obtenida se dividió en dos fragmentos, un fragmento que sirvió para evaluar la histología de la médula ósea mediante tinción de PAS, Masson, Retículo, Peerls y Hematoxilina-Eosina; y un segundo fragmento al cual se realizaron cortes que se montaron "en blanco" para ser incubadas respectivamente para PCR-VCA para EBV, Hibridación in situ para PVB-19 (Biotrin International, Holland) y para Inmunofluorescencia directa en Citomegalovirus (Chemicon, Tamekula, Cal) de acuerdo a la técnica señalada por los productores.

C) En todos los casos se revisaron antecedentes virales de acuerdo a la historia clínica y serología viral para hepatitis A (Sanofi Diagnostic Pasteur, Chaska MN), B (Sanofi Diagnostic Pasteur, Chaska MN) y C (Embrabio Sao Paulo, Brasil), virus del Epstein Barr, CMV y parvovirus B-19; así mismo, se realizó estudio citogenético a todos los pacientes para detectar anemia aplásica congénita.

D) Se correlacionó el número de transfusiones de paquete globular y concentrados plaquetarios con los resultados de detección viral de los pacientes con anemia aplásica.

RESULTADOS.

Se diagnosticaron 23 casos nuevos de anemia aplásica en el Departamento de Hematología del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" durante el periodo correspondiente de enero de 1995 a septiembre de 1996, de los cuales sólo se incluyeron en este estudio doce casos cuyas características clínico-epidemiológicas se describen en el siguiente cuadro:

Paciente	Sexo	Edad	Procedencia	Exposición a mielotóxicos	Grado de A A*
1	M	12 años	Tlaxcala	Fertilizantes	Grave
2	M	11 años	Guerrero	Fertilizantes	No Grave
3	M	14 años	Edo México	No	Grave
4	M	14 años	Edo México	No	Muy Grave
5	F	5 años	Puebla	Fertilizantes	No Grave
6	M	8 años	Tlaxcala	No	Muy Grave
7	M	11 años	Guanajuato	No	No Grave
8	M	12 años	Edo México	No	No Grave
9	M	12 años	Querétaro	Fertilizantes	Muy Grave
10	M	9 años	Edo México	No	Grave
11	M	9 años	Puebla	No	Muy Grave
12	F	10 años	Hidalgo	No	Grave

* Clasificación de gravedad según Camita y cols.

En esta serie se encontró predominio del sexo masculino 5:1, con mayor frecuencia en edad escolar (10/12). La procedencia de los pacientes fué de entidades federativas distintas al DF y sólo cuatro de doce pacientes refirieron exposición a fertilizantes.

Según el criterio de Camita y cols., se encontraron ocho de doce pacientes con anemia aplásica grave y de éstos 50% fueron pacientes con anemia aplásica muy grave.

Uno de los doce pacientes estudiados tuvo antecedente familiar de una hermana con anemia aplásica tipo Fanconi. Dos de los doce pacientes con estudio citogenético resultaron con anemia aplásica tipo Fanconi.

En cuanto a los antecedentes clínicos de infecciones virales probablemente relacionados con anemia aplásica, sólo dos tuvieron historia de hepatitis, uno dos meses previos al inicio de la sintomatología de la anemia aplásica y cuya serología fué IgM positiva para Hepatitis A (caso 7); y el segundo siete años antes y cuya serología sólo demostró memoria para Hepatitis A (caso 11).

Los resultados de antecedente serológico se expresan en la siguiente tabla:

Pacientes	No . transfusión*	Serología EBV**	Serología PVB19**	Serología CMV**	Serología Hepatitis A	Serología Hepatitis B	Serología Hepatitis C
1	11	Positivo	Negativo	Negativo	--	--	--
2	--	--	--	--	--	--	--
3	153	Negativo	--	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
4	2	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
5	4	Negativo	--	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
6	3	Negativo	--	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7	150	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo
8	3	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
9	12	Negativo	--	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
10	24	--	--	--	Positivo	Negativo	Negativo
11	25	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
12	5	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo

* A la fecha de la toma de serología

**Se consideró positivo a serología IgM positivas.

En relación a los resultados de PCR realizado en la biopsia de médula ósea de los pacientes, se expresa en la siguiente tabla lo encontrado:

Pacientes	No. de Transfusion*	PCR EBV	PCR PVB19	PCR CMV
1	14	Negativo	Negativo	Positivo
2	12	Positivo	Negativo	Positivo
3	92	Negativo	Negativo	Positivo
4	9	Positivo	Negativo	Negativo
5	4	Negativo	Negativo	Positivo
6	2	Negativo	Positivo	Positivo
7	150	Negativo	Negativo	Positivo
8	3	Negativo	Negativo	Positivo
9	12	Negativo	Positivo	Negativo
10	3	Positivo	Negativo	Negativo
11	0	Negativo	Positivo	Negativo
12	5	Negativo	Negativo	Positivo

*A la fecha de la toma de biopsia de MO.

Todas las serologías para EBV fueron negativas excepto una con once transfusiones previas, al igual todas las serologías para hepatitis B fueron negativas. En otras palabras, en estos dos casos no parece haber una relación entre la positividad de la prueba y el número de transfusiones.

Con respecto al PVB-19 se efectuaron seis serologías, cinco fueron negativas y una positiva; con estas observaciones no es posible evaluar la relación entre las variables.

Se realizó serología en diez pacientes y se determinó el número de transfusiones previas a la toma de la misma; estos resultados fueron extremos con transfusiones de dos hasta 153 en algunos pacientes, por lo que se determinó tomar la mediana como valor de corte. La mediana del número de transfusiones fue de 11.5.

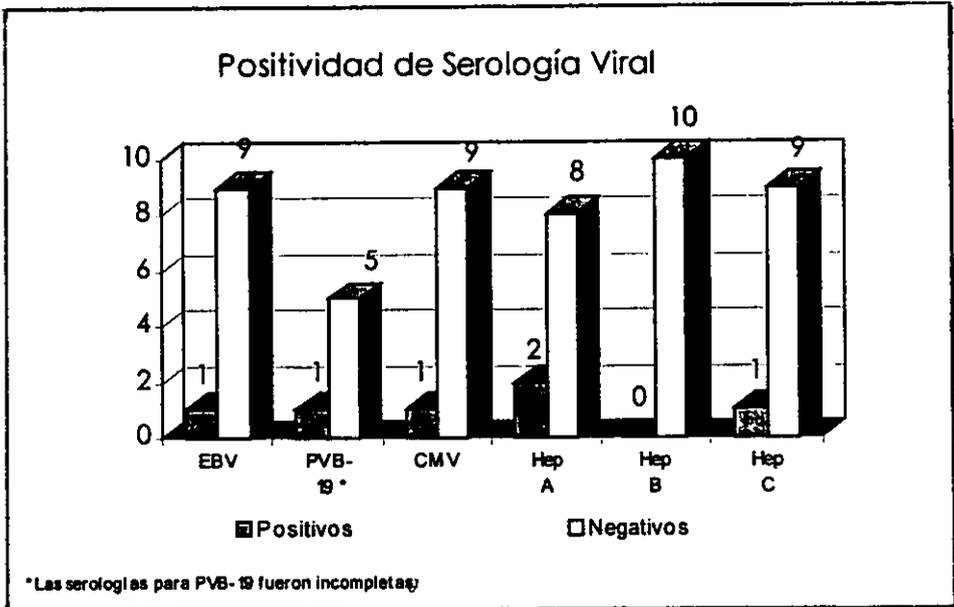
Para determinar si el número de transfusiones está relacionado con el resultado de la prueba serológica se formó una tabla de contingencia de 2 x 2 y se aplicó la prueba exacta de Fisher (ver anexos). La variable número de transfusiones se consideró como cualitativa con 2 categorías: A) Pacientes con menos de 11.5 transfusiones y B) Pacientes con más de 11.5 transfusiones.

La serología para CMV fué positiva en uno de diez casos, para hepatitis A en dos de diez y para hepatitis C uno de diez; los datos no mostraron evidencia de que el resultado de la prueba serológica para CMV ($p = 0.4$), Hepatitis A ($p = 0.27$) y Hepatitis C ($p = 0.5$) estuviera relacionado con el número de transfusiones.

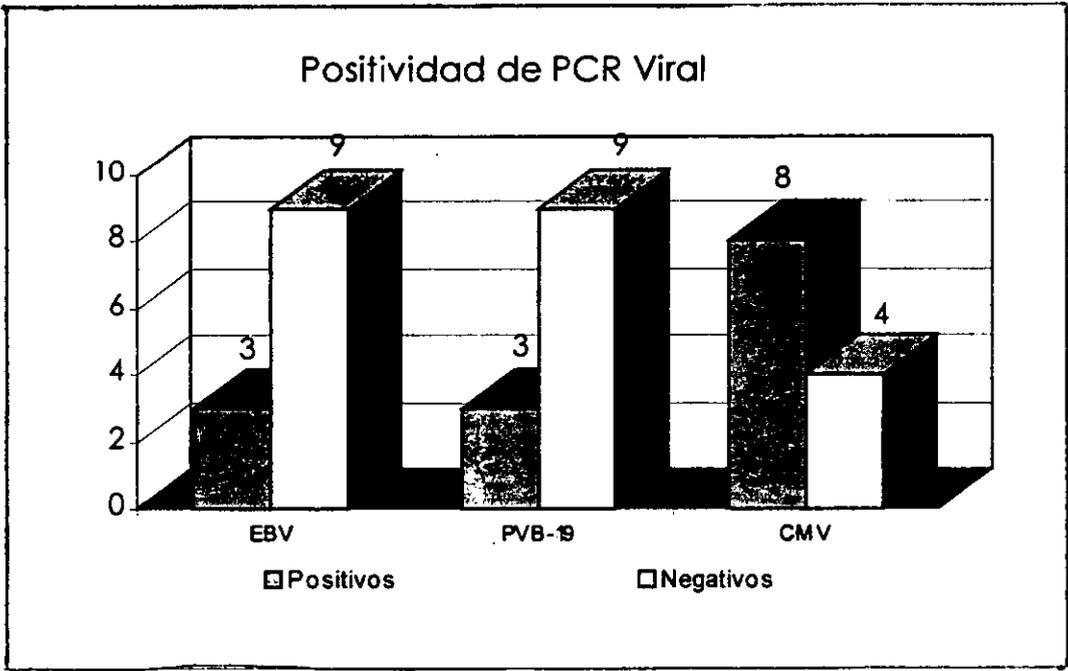
A los todos los pacientes se les realizó PCR en la biopsia de la médula ósea para EBV con positividad en tres de doce casos, para PVB-19 con tres de doce y para CMV con ocho de doce; la mediana del número de transfusiones fue 7, un niño tuvo 92 transfusiones y otro 150.

Con el resultado del PCR y la mediana del número de transfusiones como punto de corte se formó una tabla de contingencia de 2 x 2 y se aplicó la prueba exacta de Fisher (ver anexos). Los datos no mostraron evidencia de que el resultado de los estudios con PCR para EBV ($p = 0.5$), PVB-19 ($p=0.5$) y CMV ($p = 0.72$) estuvieran relacionado con el número de transfusiones.

GRAFICA I



GRAFICA II



DISCUSION.

El predominio del sexo masculino en esta serie de casos probablemente es el resultado del azar, ya que no refleja lo que se ha observado en series mayores de niños aplássticos en México en las que la relación femenino-masculino se aproxima uno a uno. La edad de los pacientes corresponde a la de mayor incidencia de anemia aplásstica ya que fueron diez escolares y dos adolescentes y la mayor frecuencia de este padecimiento se encuentra en edad escolar. Al analizar la procedencia se encontró que todos los casos de esta serie llegaron de entidades diferentes del D.F.

La exposición a mielotóxicos tiene un papel importante en el desencadenamiento de la aplasia de la médula ósea, en especial la exposición a insecticidas domésticos o agrícolas y a solventes benzólicos; en esta serie de pacientes sólo se documento exposición a fertilizantes agrícolas en 4 de 12 casos, por cercanía a los campos de cultivo.

La anemia aplásstica es una enfermedad que pone en riesgo la vida de los enfermos independientemente de la variante de gravedad de la misma, sin embargo, las variantes no graves tienen un menor índice de eventos hemorrágicos de riesgo para la vida y de procesos febriles de mas de 48 h de evolución, comparados con la variantes graves y muy graves. Por esto, es de interés que en esta serie dos terceras partes de los casos (8 de 12) fueron anemia aplásstica grave o muy grave.

De los resultados obtenidos inferimos que todos los casos en esta serie estuvieron expuestos a algún agente viral de los que se han relacionado con A A. No es posible afirmar que la enfermedad hematológica tenga relación con los agentes virales, pero, existe información previa que fundamenta un mecanismo patogénico que determina A A como consecuencia de la acción de varios

factores, uno de los cuales es agresión viral a las células del sistema inmunológico. La inhibición de la hematopoyesis que caracteriza a la A A posiblemente esta mediada por citocinas tales como el interferón gamma y FNT, y así mismo, activación del receptor de IL-2 entre otros, de manera tal que en el momento actual es altamente probable que la A A pueda considerarse una desregulación de la hematopoyesis condicionada por anormalidades del sistema inmunológico, especialmente de los linfocitos T; dicha anormalidad podría iniciarse por la invasión de las células hematopoyéticas y de los Linfocitos T por agentes virales.

La mayor positividad para CMV obtenido por el método de PCR en la médula ósea de los pacientes de esta serie, pudiese ser debido a dos factores: A) Que los pacientes estudiados se encuentran en la edad de mayor incidencia de infección natural por CMV, y B) que la positividad este relacionada con las transfusiones previas, pero, que en este momento no presente expresión viral probablemente por disminución de su expresión por el paso de interleucinas de las transfusiones.

CONCLUSION.

En esta serie se encontró que todos los pacientes estuvieron expuestos a algún agente viral relacionado con aplasia de la médula ósea, particularmente el CMV.

ANEXOS I

TABLA DE CONTINGENCIA DE 2 X 2 PARA SEROLOGIA VIRAL

Número de transfusiones vs positividad prueba serológica (IgM +)

		C.M.V.	
		> 11.5	< 11.5
+		1	0
	-	3	6

$P = 0.4$

		HEP A	
		> 11.5	< 11.5
+		2	0
	-	3	4

$P = 0.27$

		HEP C	
		> 11.5	< 11.5
+		0	1
	-	5	4

$P = 0.5$

TABLA DE CONTINGENCIA DE 2 X 2 PARA PCR DE MEDULA OSEA

Número de transfusiones vs positividad PCR

		E.B.V.	
		> 11.5	< 11.5
+		2	1
	-	4	5

$P = 0.5$

		PVB19	
		> 11.5	< 11.5
+		1	2
	-	5	4

$P = 0.5$

		C.M.V.	
		> 11.5	< 11.5
+		4	4
	-	2	2

$P = 0.72$

ANEXOS II

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre: _____

Registro: _____

Edad: _____

Peso: _____

Talla: _____

F nacimiento: _____

Procedencia: _____

Dirección: _____

Fecha de Ingreso: _____

Fecha Diagnóstico: _____

ANTECEDENTES:

Exposición a mielotóxicos: Rx (s) (n), Teratogénicos (s) (n), insecticidas (s) (n),
benzeno (s) (n), otras:

Antecedentes de enfermedades virales (s) (n).

¿Cuál? _____ Fecha= _____

Dengue=

Parvovirus B 19=

Mononucleosis=

Hepatitis=

Enf x CMV=

Antecedentes familiares de enfermedades hematológicas (s) (n)

¿Cuál?

Púrpura Trombocitopénica=

A. Hemolíticas=

Neutropenias=

Enfermedades genéticas=

CRITERIOS DIAGNOSTICO:

No neutrófilos: _____

No plaquetas: _____

No reticulocitos: _____

Médula ósea: No. Qx: _____ Fecha: _____

Celularidad: _____

SEROLOGIA VIRAL:

EBV:

PV B19: .

CMV:

Hepatitis A:

Hepatitis B:

Hepatitis C:

Fecha serología: _____

NUMERO DE TRANSFUSIONES (previas a serología viral): _____

NUMERO DE TRANSFUSIONES (previas a PCR): _____

BIBLIOGRAFIA

1. Young NS. Aplastic anemia. *Lancet* 1995; 346:228-32.
2. Björkholm M. Aplastic anemia: pathogenic mechanisms and treatment with special reference to immunomodulation. *J Int Med* 1992; 231:575-82.
3. Bello A. *Hematología Básica*, 2a. Ed. Ediciones Médicas del Hospital Infantil de México. México,DF 1988.
4. International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. Incidence of aplastic anemia: the relevance of diagnostic criteria. *Blood* 1987; 70:1718-21
5. Young NS, Barret AJ. The treatment of severe acquired aplastic anemia. *Blood* 1995; 85:3367-77.
6. Young NS, Mortimer P. Viruses and bone marrow failure. *Blood* 1984; 63:729-37
7. Camitta BM, Storb R, Thomas DE. Aplastic anemia: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *N Engl J Med* 1982; 305:654-652, 712-718.
8. Young NS. Flaviviruses and bone marrow failure. *JAMA* 1990; 263:3065-8
9. Mallouh AA, Qudah A. Acute splenic sequestration together with aplastic crisis caused by human parvovirus B 19 in patients with sickle cell disease. *J Pediatr* 1993; 122:593-5.
10. Serjeant GR, Serjeant BE, Thomas P y col. Human parvovirus infection in homozygous sickle cell disease. *Lancet* 1993; 341:1237-40.
11. Uike N, Miyamura T, Obama K y col. Parvovirus B-19 associated haemophagocytosis in Evans Syndrome: aplastic crisis accompanied by severe thrombocytopenia. *Br J Haematol* 1993; 84:530-2.
12. Langnas AN, Markin RS, Cattral MS y col. Parvovirus B19 as a possible causative agent of fulminant liver failure and associated aplastic anemia. *Hepatology* 1995; 22:1661-5.

13. Alter HJ. To C or not to C: these are the questions. *Blood* 1995; 85:1681-95.
14. Bachwich D, Dienstag J. Aplastic anemia and hepatitis C: molecular biology exonerates another suspect. *Hepatology* 1992; 267:2051-4.
15. Pol S, Thiers V, Driss F y col. Lack of evidence for a role of HCV in hepatitis-associated aplastic anemia. *Br J Haematol* 1993; 85:808-10.
16. Hibbs JR, Frickhofen N, Rosenfeld SJ y col. Aplastic anemia and viral hepatitis; Non-A, non-B, non-C? *JAMA* 1992; 267:2051-4.
17. Hibbs JR, Issaragrisil S and Young NS. High prevalence of hepatitis viremia among aplastic anemia in patients and controls from Thailand. *Am J Trop Med Hyg* 1992; 46:564-70.
18. Laruz KH, Baehner RL. Aplastic anemia complicating infectious mononucleosis: a case report and review of the literature. *Pediatrics* 1981; 67:907
19. Shadduck RK, Winkelstein A, Zeigler Z y col. Aplastic anemia following infectious mononucleosis: possible immune etiology. *Exp Haematol* 1979; 7:264.
20. Portillo DT, Sakamoto K, Bernabei V y col. Epstein Barr virus induced diseases in boys with Linked Lymphoproliferative syndrome (XLP). *Am J Med* 1982; 73-49.
21. Tosato G, Magrat I, Koski I y cols. Activation of suppressor T cells during Epstein Barr virus induced infectious mononucleosis. *N Engl J Med* 1979; 301:1133.
22. Dexter TM, Scott D, Teich NM. Infectious of bone marrow cells in vitro with FLV: effects on stem cell proliferation, differentiation, and leukemogenic capacity. *Cell* 1977; 12:355.

23. Inoue H, Shinohara K, Nomiyama J y col. Fatal aplastic anemia caused by Epstein-Barr virus infection after autologous transplantation for non-Hodgkin malignant lymphoma. *Int Med* 1994; 35: 303-7.
- 24 Phillips MJ, Poucell S, Patterson J, Valencia P. The liver. An Atlas and Text of Ultrastructural Pathology. Raven Press. N Ink 1987