

**Caso 161****Mujer con artritis reumatoide y anemia**

YUMI GÓMEZ, GABRIELA; PENA VIÑA, IRENE  
Hospital Clínico San Carlos. Madrid

**HISTORIA CLÍNICA**

Paciente mujer de 59 años, con antecedentes personales de artritis reumatoide seronegativa, hipertensión arterial, dislipemia, cefalea migrañosa y alergia al enalapril. Fractura de húmero derecho y escápula izquierda, apendicectomía, reducción de mamas y hallux valgus de pie izquierdo. Tiene antecedentes de anemia crónica por déficit funcional de hierro en relación con enfermedad inflamatoria y toxicidad por MTX. En el último año mantenía Hb en torno a 12 g/dL.

**ENFERMEDAD ACTUAL**

La paciente acude a urgencias desde su MAP por hallazgo en analítica de control de Hb de 7 g/dL. Dos semanas antes se había aumentado la dosis de metotrexato ante brote de artritis. En los días sucesivos presentaba astenia importante, debilidad y episodios de lipotimia, con una Hb de 8,4 g/dL. Dos noches presentó fiebre > 38°C sin focalidad infecciosa. Niega clínica de sangrado, respiratoria, digestiva, ni artralgias ni otra sintomatología.

**EXPLORACIÓN FÍSICA**

TA: 130/70, FC: 101 lpm, T<sup>a</sup>: 35,5°, Sat.O<sub>2</sub>: 97%

Consciente y orientada en las 3 esferas. Eupneica. Bien hidratada, nutrida y perfundida. Palidez de piel y mucosas. Mucosa oral hidratada. Sin eritema ni exudado en faringe.

C y C: PVY normal. Carótidas rítmicas y simétricas. No se palpan adenopatías.

AP: MVC. AC: Rítmico sin soplos ni extratonos. Abdomen: Blando, depresible, no doloroso a la palpación superficial ni profunda, sin signos de irritación peritoneal, RHA normales, no se palpan masas ni megalias. Ext: no serositis ni signos de inflamación articular. Resto sin alteraciones significativas.

**PRUEBAS COMPLEMENTARIAS**

**Radiografía de tórax:** Sin alteraciones significativas.

**Pruebas analíticas:**

- SS: Hb 6.7, Htíes 2.18, Hcto 19.9, VCM 91.3, Leucos 8.0 (N 58.6%, L 23.4%), Plaquetas 157.000, Reticulocitos 0.65%, Prot. C reactiva 3.58, VSG 49
- Coagulación: APTT 35.3, INR 1.2, TP 71%
- BQ: Glucosa 96, Urea 24, Cr 0.73, Na 140, K 3.9, Cl 110, LDH 826, GOT 28, GPT 31, GGT 25, F.alcalina 50, BR total 0.5, directa 0.58, Amilasa 32, Lipasa 19  
Ferritina 769 ng/mL, Hierro 118 ug/dL, Ac.fólico 15, Vit B12 295  
Factor reumatoide <10 UI/mL

**Pruebas Hematológicas:** Estudio microscópico de un frotis de sangre periférica (FSP). Aspirado de Médula osea, indicado ante la disminución súbita aislada de Hb y recuento de reticulocitos bajos (<1%)

Pruebas Microbiológicas: Test rápido de detección del VIH y Paul Bunnell.

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL EN URGENCIAS**

Causas no infecciosas:

1. Sangrado oculto.
2. Anemia hemolítica autoinmune (AHAI).
3. Anemia de trastorno crónico (ATC) por artritis reumatoide / enfermedad autoinmune / tumor.
4. Artritis reumatoide.
5. Toxicidad por fármacos.

Causas infecciosas:

1. Virus.
2. Parásitos.

**DISCUSIÓN**

En esta paciente, que presenta un cuadro de anemia normocítica-normocrómica severa de instauración rápida sin presentar un sangrado visible, habría que tener en cuenta posibles patologías no infecciosas e infecciosas.

Dentro de las patologías no infecciosas destacan:

- **Sangrado oculto (digestivo, urinario).** Se debería de apreciar, por el tiempo de la anemia,

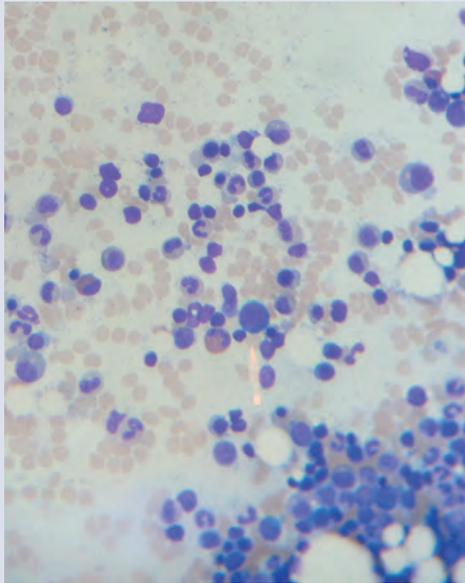


Figura 1: Mo normocelular

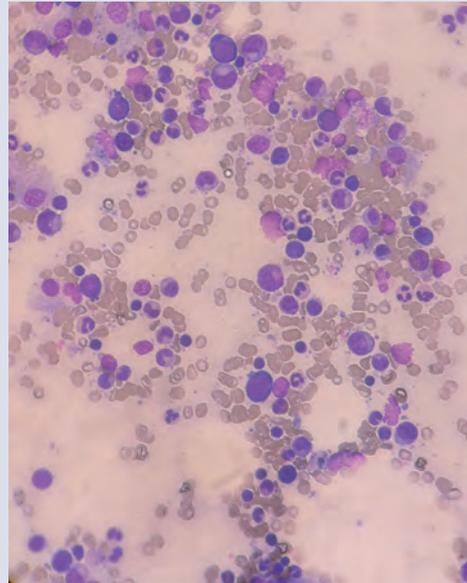


Figura 2: Mo eritroblastopenia

un aumento de reticulocitos y ferropenia. Esta posibilidad se descarta debido a que la paciente presenta reticulocitos disminuidos y ausencia de parámetros de ferropenia.

- **AHAI.** En esta patología, los reticulocitos deberían de estar aumentados y bioquímicamente presentar una elevación de la LDH y de la bilirrubina indirecta. En un FSP se observarían esferocitos. En el caso de esta paciente, sólo se encuentra elevada la LDH (lo que podría estar relacionado con su enfermedad de base) con ausencia de esferocitos en el FSP y reticulocitos bajos además de un test de COOMBS directo e indirecto negativos, por lo que se descarta una AHAI.
- **ATC por artritis reumatoide / enfermedad autoinmune / tumor.** En estas situaciones, la ferritina estaría elevada y la sideremia. Si un tumor estuviera infiltrando la médula ósea produciría alteración en las 3 series hematopoyéticas, que en la paciente los leucocitos y las plaquetas presentan valores normales. Además, se observaría un cuadro leucoeritroblástico en el FSP, que en este caso no se vió.
- **Artritis reumatoide.** Puede producir anemia per sé, por el tratamiento (el metotrexato deprime las otras líneas hematopoyéticas, no solo la línea roja) o en la enfermedad de Still del adulto, que cursa entre otras cosas con ferritina alta (>10.000 mm<sup>3</sup>), rash, artralgias, fiebre, anemia

N-N y leucocitosis, disfunción hepática, factor reumatoide y ANA negativo. En el caso de la paciente solo presentaba la ferritina y FR negativo.

- **Toxicidad por fármacos.** Está descrito que ciertos fármacos pueden producir anemia sin alteración de las otras series hematopoyéticas, ya sea actuando como haptenos o como tóxicos directos como por ejemplo cotrimoxazol, zidovudina, indometacina, fenitoína... los cuales no tomaba la paciente.

Dentro de las patologías infecciosas destacan:

- **Parásitos.** Dado que la paciente no ha viajado fuera de España, se descartaron las infecciones por los siguientes parásitos: *Plasmodium* spp., Uncinarias, *Trypanosoma brucei* y *T. gambiense*. Así mismo, también se descartaron las infecciones por *Babesia* spp., *Diphyllobothrium latum* y *Leishmania donovani infantum*, parásitos que aunque se pueden adquirir en España, la analítica de la paciente no se corresponde con la infección por ninguno de ellos.
- **Virus:** parvovirus B19, herpesvirus (VEB, CMV, HHV-6), VIH. Como las pruebas rápidas Paul Bunnell y VIH fueron negativas, se descartó en urgencias la infección por VEB y VIH. Los virus hemorrágicos del dengue y de la fiebre amarilla se descartaron porque la paciente no viajó a países endémicos, mientras que el virus Chikungunya se descartó por no presentar una clínica

compatible. La serología se solicita en la Urgencia tras el resultado de el aspirado de MO, para la detección del resto de los virus para la detección del resto de los virus, encontrándose una IgM positiva para el parvovirus B19.

El parvovirus B19 es un virus con ADN monocatenario, pequeño, sin envuelta que presenta una cápside icosaédrica, cuyas proteínas estructurales (VP1 y VP2) y no estructurales (NS1) son útiles para la detección serológica. Este virus tiene tropismo hacia los precursores eritroides, por lo que es característica una ausencia de reticulocitos y abundantes proeritroblastos gigantes vacuolados en la médula ósea, ambas características presentes en el aspirado de MO de la paciente.

**FSP de urgencia:** hipersegmentación de los neutrófilos con frecuentes linfocitos activados.

**Aspirado de MO de urgencia:** MO con bloqueo madurativo de serie roja con proeritroblastos grandes compatible con eritroblastopenia selectiva por Parvovirus B19.

Al reevaluarla, trabaja de enfermera y esta en contacto con niños, pero solo sus nietos habían padecido exantema, fiebre y B.E.G. unas semanas antes, clínica compatible con la "quinta enfermedad" o "eritema infeccioso" por parvovirus B19.

El siguiente mes mantuvo valores de Hb nuevamente en torno a 12 g/dL.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Williams. Hematología. 6ta Ed. Aplasia pura de células rojas (p 305-310).
2. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 7 Ed. United States: Churchill Livingstone Elsevier; 2010.
3. Morinet F, Leruez-Ville M, Pillet S, Fichelson S. Concise Review: Anemia caused by viruses. Stem Cells 2011;29:1656-60.
4. García AM, Lozano MC, Fernandez C. Infección por *Erythrovirus* B19. Enferm Infecc Microbiol Clin 2006;24 Supl 1:24-9.
5. Schrier SL. Acquired pure red cell aplasia. Up to date; 2004 ONLINE 12-2-05. Disponible en <http://www.uptodate.com>.

**COMENTARIO EDITORIAL**

Comentamos este caso de una paciente con anemia, fiebre e inmunodepresión, con un desarrollo diagnóstico adecuado en urgencias, en los cuales las claves clínicas y analíticas derivan en un diagnóstico de certeza, destacando, a juicio del editor, la necesidad de los facultativos de urgencias en la valoración de pacientes inmunodeprimidos y sospecha infecciosa donde los patógenos a tener en cuenta pueden ser infrecuentes y con una semiología clínica diferente por la propia inmunosupresión, excelente e ilustrativo caso de parvoviriasis con anemia por el virus B19.

Los parvovirus, miembros de la familia Parvoviridae, son microorganismos pequeños sin cubierta, icosaédricos, con un genoma de DNA monocatenario lineal que tiene en promedio 5 000 nucleótidos. Estos virus dependen de las células del hospedador en fase de división rápida o de virus auxiliares, para su réplica. Se conocen como mínimo cuatro tipos de parvovirus que infectan a humanos: parvovirus B19, dependovirus (antes adenoasociados) (*adeno-associated virus*, AAV); el virus PARV4/5 y los bocavirus humanos (*human bocavirus*, HBoV). Hasta la fecha solo se ha demostrado que el B19 es el único que actúa como patógeno para humanos. El parvovirus B19 es el miembro del género *Erythrovirus*.

El virus B19 muestra réplica predominantemente en progenitores eritroides. Esta especificidad en parte se debe a la escasa distribución histórica del receptor de B19, un antígeno del grupo P en la sangre (globósido). La infección ocasiona viremia en grado extraordinario (concentración elevada) donde en el punto más intenso se detectan en la sangre más de 10<sup>12</sup> partículas víricas/ml y la citotoxicidad inducida por el virus hace que cese la producción de la línea eritroide. En personas inmunocompetentes, la viremia y la detención de la eritropoyesis son transitorias y muestran resolución en la medida en que surge una respuesta a base de anticuerpos IgM e IgG. En personas con eritropoyesis normal aparece sólo una disminución mínima en los valores de hemoglobina; sin embargo, en el caso de que haya mayor eritropoyesis (especialmente si hay anemia hemolítica), esta interrupción de la eritropoyesis puede inducir una crisis transitoria con anemia intensa, esta es la razón por la cual esta infección puede provocar una anemia, como en el caso del paciente comentado. Respecto a la clínica que puede ocasionar básicamente provoca o eritema infeccioso y/o anemia por aplasia. En el eritema infeccioso, muchas veces pasa desapercibido siendo asintomático y cuando generan síntomas el signo principal es eritema infeccioso antes llamado quinta enfermedad o *quintana* o *enfermedad de carrillos abofeteados*. La infección inicia con un pródromo febril de poca intensidad y después viene el eritema inducido por B19 que es difícil de diferenciar de otros exantemas víricos. Es posible que los adultos no presenten el eritema. Respecto a la anemia se diferencian en: 1. Crisis aplásica transitoria que es frecuente, en los individuos afectados tienen trastornos hemolíticos, hemoglobinopatías, enfermedades enzimáticas eritrocíticas y anemias hemolíticas autoinmunitarias. La sintomatología inicial incluye manifestaciones de anemia profunda y en el estudio de la médula ósea se identifica ausencia de precursores eritroides y la presencia de pronormoblastos gigantes. 2. Aplasia eritrocítica pura/anemia crónica: Se ha señalado la presencia de infección crónica por B19 en pacientes inmunodeficientes, como los que tienen inmunodeficiencias congénitas, SIDA, trastornos linfoproliferativos y pacientes con trasplantes. En contadas ocasiones también hay ataque de las líneas hematológicas no eritroides.

El diagnóstico de infección por B19 en personas inmunocompetentes por lo general se basa en la detección de anticuerpos de tipo IgM contra el virus. La IgM se detecta en el momento en que aparece el eritema infeccioso y para el tercer día de la crisis aplásicas transitorias en personas con enfermedades hematológicas; el anticuerpo sigue siendo detectable durante tres meses, en promedio. La IgG contra B19 es detectable el séptimo día de la enfermedad y persiste toda la vida. No se cuenta con algún antivírico que sea eficaz contra B19 y el tratamiento de la infección se orienta solamente a los síntomas. La aplasia desencadenada por la infección por B19 obliga al tratamiento sintomático, con transfusiones de sangre.

Félix González Martínez.  
Urgencias del Hospital Virgen de la Luz de Cuenca