

## Anemia aplásica y embarazo

### Aplastic anemia and pregnancy

Luis Carlos Álvarez Barranco<sup>1</sup>, José Barros<sup>2</sup>, Michele Ladrón de Guevara<sup>3</sup>

#### Resumen

*Se presenta el caso de una paciente femenina de veintiún años de edad, la cual presentó cuadro de quince días de evolución caracterizado por sangrado por genitales externos, que amerita ecografía transvaginal, evidenciándose aborto retenido que requiere legrado uterino instrumental. Persiste con el sangrado, el cual se asocia a pancitopenia, por lo que se decide aspirado medular, y se halla hipocelularidad. La anemia aplásica durante el embarazo es un evento raro, asociado a una alta morbilidad y mortalidad materna y fetal.*

**Palabras claves:** Anemia, anemia aplásica, embarazo, restos ovulares.



#### Abstract

*There is presented the case of a feminine patient twenty one years old, which presents bleed by external genitalia of fifteen (15) days of evolution, that deserved transvaginal ultrasound scan, where is demonstrated retained abortion, that makes necessary uterine curetage. She persists with the bleed, which is associated to pancitopenia that's why is decided bony marrow biopsy fundamentally being situated hipocelularidad. The aplastic anemia during pregnancy is a rare event associated with a high morbidity and mortality mother and foetal.*

**Key words:** Anemy, aplastic anemia, pregnancy, ovulary remains.

Fecha de recepción: 6 de marzo de 2007  
Fecha de aceptación: 4 de abril de 2007

<sup>1</sup> Médico internista, Hospital Universidad del Norte. Docente del programa de Medicina, Universidad del Norte.

Correspondencia: Hospital Universidad del Norte, Calle 30 vía al aeropuerto, Barranquilla (Colombia).  
lbarranco@uninorte.edu.co

<sup>2</sup> Estudiante de Internado I, Hospital Universidad del Norte, Barranquilla (Colombia).

<sup>3</sup> Estudiante VI semestre de Medicina, Universidad del Norte, Barranquilla (Colombia).

## INTRODUCCIÓN

La anemia aplásica es una pancitopenia más una hipocelularidad de la médula ósea (1), inclusive otros autores la catalogan como pancitopenia progresiva asociada con el embarazo (2). La causa del fallo de cualquiera de las tres líneas hematopoyéticas en la anemia aplásica parece ser multifactorial, y entre eso se ha invocado la teoría de la ausencia o defectos de los precursores hematopoyéticos que habla de alteraciones cromosómicas y el defecto en las tres líneas celulares en el síndrome de hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN)/aplasia (3,4) se ha reportado una relación entre la HPN y el embarazo, de los cuales se han encontrado ocho casos relacionados donde durante el embarazo se presentan crisis hemolíticas agudas, complicaciones tromboticas y se ha encontrado que el número de células CD34+ y otros precursores hematopoyéticos disminuyen (5). La naturaleza de esta alteración no es bien conocida, pero se plantean tres observaciones clínicas en la que se demuestra un patrón clonal de inactivación del cromosoma X con reordenamiento genético de los inmunoreceptores de tipo policlonal y oligoclonales de las células T (6, 7).

Según la Sociedad Americana de Hepatología, se define como pancitopenia como al menos dos de los siguientes criterios requeridos: Hemoglobina menor de 10g/dl, plaquetas menores de  $100'000 \text{ mm}^3/\text{sangre}$  y un conteo de neutrófilos menor de  $1.5 \cdot 10^9/\text{L}$ . e hipocelularidad como los hallazgos de conteo menor al 25%, con reemplazo de células grasas, en ausencia de infiltrado (8). La incidencia de esta enfermedad no ha sido demostrada, pero muchos estudios muestran cifras desde 0.6 hasta 6.1 casos por millón de habitantes (9), sus picos son más en la adolescencia y en personas de la quinta o sexta década de la vida (1, 9).

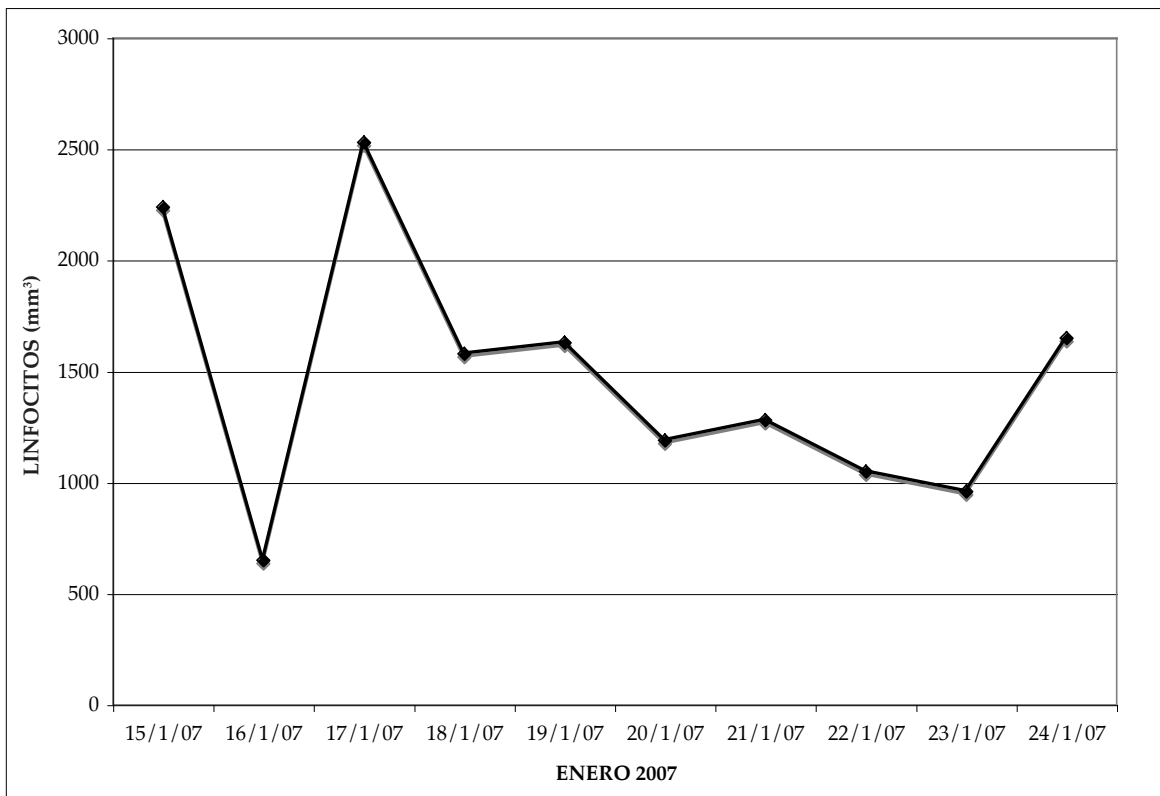
Como tal, la anemia es una de las complicaciones más frecuentes del embarazo, debido a cambios fisiológicos del mismo, pero las anemias severas tienen un efecto adverso tanto para el feto como para la madre, y niveles menores de 6 gr/dl se han asociado a mal pronóstico (10). Pero la anemia aplásica durante el embarazo es un evento raro, asociado con altas tasas de mortalidad y morbilidad tanto materna como fetal, tanto que su pronóstico es pobre en aquellos pacientes que la desarrollan durante el embarazo, con resultados no satisfactorios para éste (11). Apenas demostrándose en la literatura como la mejor descripción de casos un reporte europeo de 66 pacientes (12), seguido de un estudio retrospectivo donde analizaron 35 pacientes (14), y un estudio por coreanos donde hablan de un reporte de 32 pacientes durante 10 años (13).

## PRESENTACIÓN DE CASO

Paciente femenina de raza negra, de 21 años de edad, procedente de zona rural, quien fue remitida el 15 de enero del 2007 de un hospital de segundo nivel por presentar inestabilidad hemodinámica. Cuadro clínico de aproximadamente un mes y medio de evolución, caracterizado por sangrado crónico moderado de color rojo rutilante por genitales externos. A los 15 días del sangrado se le realiza una ecografía transvaginal, y se encuentran restos ovulares, motivo por el cual se le realiza legrado uterino instrumental. Luego de este procedimiento fue dada de alta. Debido a la persistencia del sangrado consulta a facultativo, quien decide remitirla a hospital de segundo nivel para consulta hematológica. En este centro aumentó el sangrado, además presentó fiebre intermitente no cuantificada, acompañada posteriormente por inestabilidad hemodinámica, por lo cual

requirió servicios de cuidados intensivos, razón de su remisión al Hospital Universidad del Norte. Ingresó con diagnóstico de pancitopenia en estudio, respuesta inflamatoria sistémica. Con antecedentes positivos de madre diabética y menarquia de 14 años, P:0, A:1, C:1, G:2, M:0, NV: 1., última menstruación el 11/11/2006. Paciente que ingresa a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) con datos de respuesta inflamatoria sistémica asociado a alteraciones hemodinámicas (taquicardia, taquipnea, fiebre, con alteración de la perfusión), por lo cual se enfocó como un shock séptico secundario a un aborto séptico, hemorragia uterina anormal y pancitopenia en estudio. Al inicio de su estancia en UCI presentó convulsiones tónico-clónicas, las cuales respondieron satisfactoriamente al tratamiento; posterior a esto su evolución fue favorable, y es trasladada a sala general,

donde no presentó fiebre, hemorragia o inestabilidad hemodinámica. Durante su estancia en nuestra institución la paciente persistió con alteración de las 3 líneas medulares, evidenciadas en los hemogramas, mejoría de los datos de respuesta inflamatoria sistémica y de alteraciones hemodinámicas. En nuestro centro se le realiza un aspirado de médula ósea, donde se encontró: celularidad disminuida, megacariocitos ausentes con diferencial de blastos 0%, granulocitos 0%, células plasmáticas 10%, linfocitos 89-90% (gráfica 1). Se observó abundante linfocito maduro con escaso citoplasma, núcleo con cromatina compacta, además se observa con abundantes linfoblastocitos, lo cual confirma el diagnóstico de aplasia medular. Después de este procedimiento fue trasladada a una unidad de cuarto nivel para posible trasplante de médula ósea.



Fuente: Historia Clínica.

**Gráfica 1.** Comportamiento de los Valores de Linfocitos

## DISCUSIÓN DE CASO

La anemia aplástica puede ocurrir durante el embarazo, siendo un proceso raro desde su primer reporte en el año 1888 por Erilich (15). En la actualidad, el 0.735% de los casos se explican por las siguientes 3 teorías planteadas por Lee (16): la primera es por un desequilibrio entre el lactógeno placentario humano y la eritropoyetina, asociación que ha sido sugerida como posible mecanismo de supresión de la hematopoyesis, teoría propuesta por Aitchison et al. en 1989, soportada bajo la observación de resolución espontánea en un tercio de las embarazadas después del parto y con presencia de recaídas en embarazos posteriores (17).

Deepika Deka (11) sugiere que el embarazo causa la anemia aplástica por mecanismos hormonales, debido a que los niveles altos de estrógenos inhiben la hematopoyesis canina, patogénesis similar que se plantea para los humanos, al igual que Mandal (12); ambos estudios evidenciaron que después del embarazo sólo algunas pacientes se recuperaron.

Pero ambas teorías han demostrado que no son la etiología de todas las anemias aplásticas en el embarazo, ya que de las dos descripciones sólo una parte de su población tiene resolución del cuadro cuando termina el embarazo, hipótesis que no sería aplicable con el curso de otras pacientes que, según otros estudios, un porcentaje de ellas, aun después de haber terminado el embarazo, persisten con el cuadro, llevándolas a un final fallido. Se aclara en este caso que a la fecha la paciente se mantiene estable.

Cabe resaltar que la asociación de anemia aplástica con drogas que regularmente producen depresión de la médula ósea como principal efecto secundario no puede haber sido la causa de este caso, ya que ella no recibió

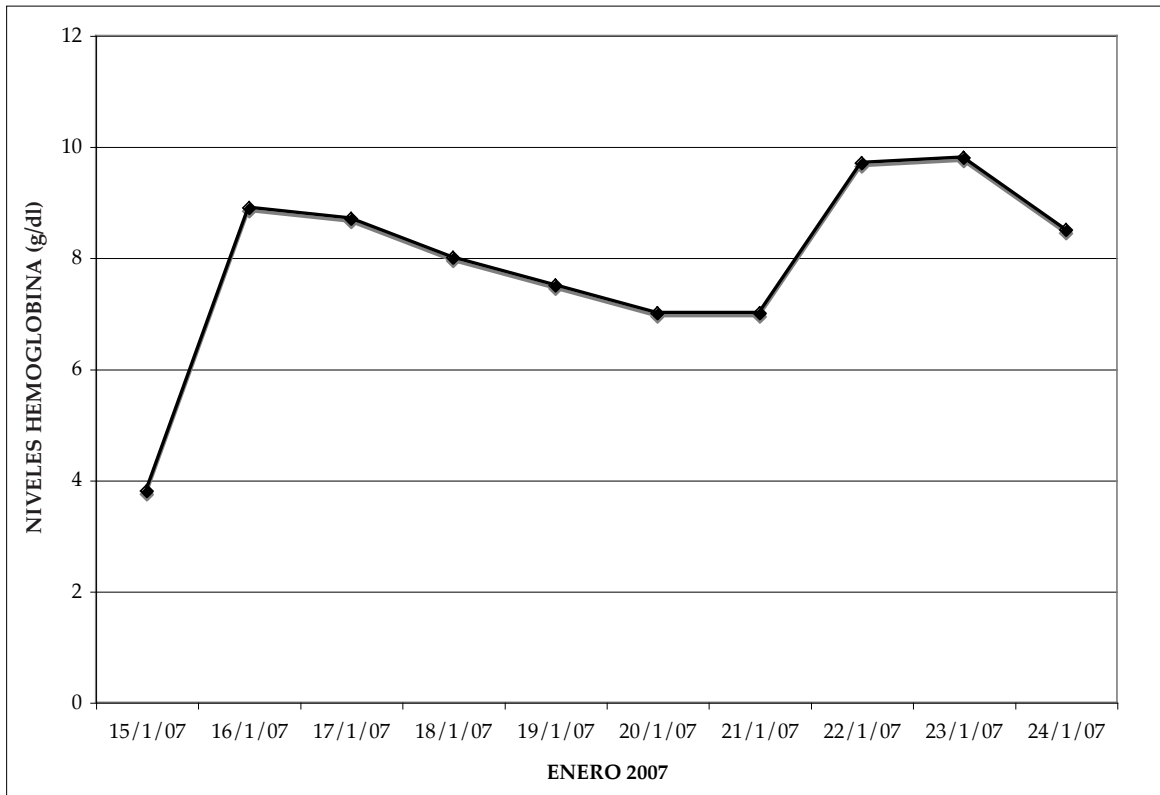
drogas citotóxicas usadas en la quimioterapia y no existen datos en su historia que confirmen el uso del benceno; incluso agentes con baja probabilidad de producir anemia aplástica no fueron usados, como el cloranfenicol, cloroquina, fenilbutazona, indometacina, carbamazepina (1).

Con respecto a la salud de la madre y el desarrollo fetal, según los resultados de Choudhry (12), el embarazo fetal a término fue de 39.4%, siendo éste el más común, y se halló en esta oportunidad un aborto de 4 semanas por fecha de última menstruación, que equivale, según los resultados de Choudhry (12) al 16.7% de los casos, y con una mortalidad materna del 20 al 60% (14); en nuestro caso, nuestra paciente sigue estable.

Los hemogramas de esta paciente muestran en promedio Hb de 8.1 (gráfica 2), Leu de 1.800 (gráfica 3), plaquetas de 16.000 y neutrófilos de  $0.173 \times 10^9/L$ , acompañado de hipocelularidad. Estos hallazgos son compatibles con los criterios de anemia aplástica severa, que son pancitopenia con al menos dos de las siguientes alteraciones: neutrófilos absolutos de  $<0.5 \times 10^9/L$ , un conteo de plaquetas de  $<20 \times 10^9/L$  y anemia con reticulocitos  $<1\%$ , en asociación tanto con celularidad de la médula ósea  $<25\%$  como  $<50\%$  más disminución de las células hematopoyéticas en un 30%, y por sus cifras de leucocitos, la paciente se encuentra en un estado muy severo de la anemia aplástica (18) (BTS británicos).

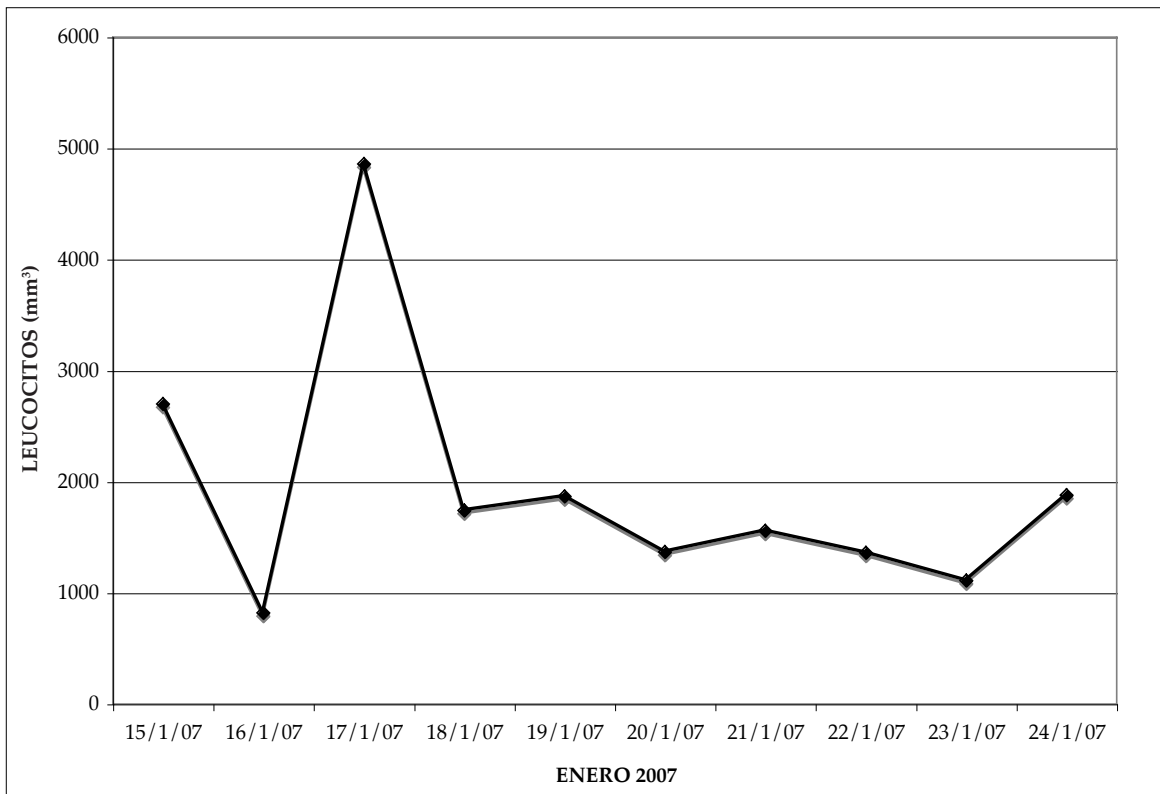
Se resalta que la paciente alcanzó valores de plaquetas de 0 (cero) (gráfica 4) en una ocasión, equivalente a menos del 0.1% de los casos de alternación hemática y embarazo<sup>14</sup>, dato significativo, pues en la literatura no se encontró referencia alguna entre los casos de anemia aplástica y embarazo, siendo la cifra más baja de 9.000 plaquetas (14).

Referente a las manifestaciones hemorrágicas, la paciente sólo presentó genitorragia



Fuente: Historia Clínica.

Gráfica 2. Comportamiento de los Niveles de Hemoglobina



Fuente: Historia Clínica.

Gráfica 3. Comportamiento de los Valores de Leucocitos

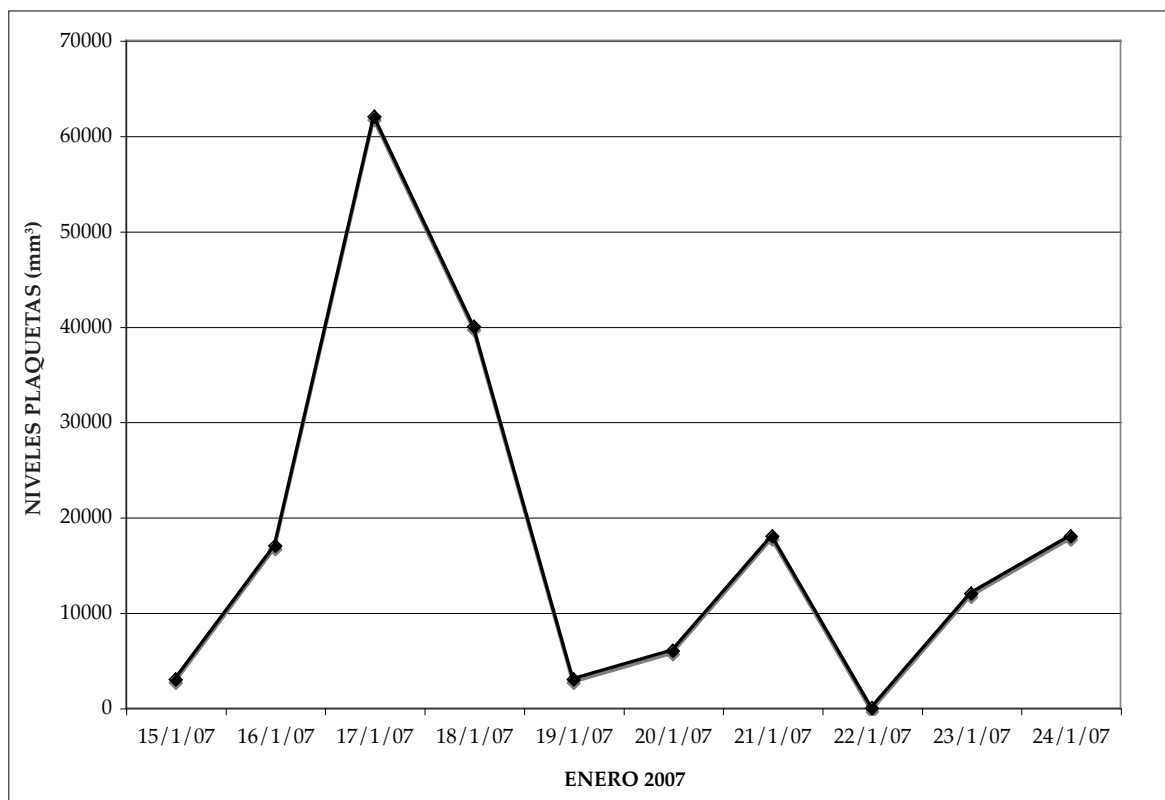
y gingivorragia al principio de su cuadro clínico, luego continuó con respuesta inflamatoria sistémica, que se resolvió, comparado con 3 de los 7 casos según Kwon (14), que también tuvieron Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) e inclusive sepsis puerperal.

El tratamiento conservador en la paciente fue adecuado debido a que en el nivel donde estaba hospitalizada no se encontraba disponible el trasplante de médula ósea. Su evolución demostró que ella obtuvo buenos resultados, debido a que no presentó durante su estancia en sala general signos de sangrado ni descompensación; el control riguroso de los hemogramas fue herramienta útil para mantener este equilibrio. Estudios como Kwon (14) demuestran un desarrollo favorable tanto materno como neonatal.

## CONCLUSIÓN

La anemia aplástica es una entidad que puede aparecer en el embarazo; su relación con este último no se ha aclarado del todo. Hasta la fecha, algunas teorías sugieren un proceso de inmunosupresión, mas no se ha comprobado en todos los casos.

Se confirma que en este caso la aparición de la anemia aplástica se evidenció al ingreso del servicio, un mes después del inicio de sus manifestaciones hemorrágicas. Su factor desencadenante pudo haber sido el embarazo, que no llegó a término, siendo un aborto de 4 semanas de gestación. No se puede asociar su etiología con los niveles altos de estrógenos que se presentan durante la gestación, ya que la paciente no estaba embarazada y persistió la pancitopenia; pero sí se descarta



Fuente: Historia Clínica.

Gráfica 4. Comportamiento de los Niveles de Plaquetas

que haya sido por efectos secundarios de su tratamiento; por ende, una hipótesis para este caso podría ser que desde sus inicios la gestación desarrolle un proceso autoinmune que una vez sucedido, independientemente de la evolución del embarazo, persiste, dato que se corrobora con pacientes que continúan con la anemia aplásica y ya no están embarazadas, o tuvieron pérdida de éste, incluso llevándolas a pronósticos muy reservados. Esta alteración sería confirmada con el efecto inmunosupresor, pues aumenta las posibilidades de un embarazo satisfactorio.

## REFERENCIAS

- (1) Pinto B, Kasper D cols. Insuficiencia de Médula Osea: Anemia Aplásica y otros trastornos primarios de Médula Osea. En Joel Rapoport y H Franklin Bunn Eds., Harrison: Principios de Medicina Interna. México, 14 ed. McGraw-Hill, 2006: 1818..
- (2) Burrows, RF. Disorders in pregnancy. Current opinion in obstetrics and gynecology. 2001 Apr;13(2):115-119.
- (3) Mikhailova N, Sessarego M, Fugazza G, Caimo A, De-fillippi S, Van-Lint MT. Cytogenetic abnormalities in patients with aplastic anemia. Rinsho Ketsueki 1996;37:604-9.
- (4) Hashino S, Imamura M, Tanaka J, Kobayashi S, Musashi M, Kasai M. Transformation of severe aplastic anemia into acute myeloblastic leukemia with monosomy 7. Ann Hematol 1996;72:337-9.
- (5) Manz CY, Nissen C, Wodnar-Filipowicz A. Deficiency of CD34+, c-Kit+ and CD34+ 38 - hematopoietic precursors in aplastic anemia after immunosuppressive treatment. Am J Hematol 1996;52:264-74.
- (6) Eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N. Engl. J. Med. 2006 December 28; 355(26)
- (7) Machín S, Svarch E, Dorticós E. Aplasia medular. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter 1999; 15(2):79-90.
- (8) Marsh J. Making therapeutic decisions in adults with aplastic anemia. American Society of Hematology. Hematology 2006.
- (9) Bakhshi S. Aplastic anemia. Disponible en: <http://www.emedicine.com/med/hematology.html>.
- (10) Sifakis A, Pharmakides G. Anemia in pregnancy. Annals of the New York Academy of Sciences 2000; 900:125-136.
- (11) Deepika D. Pregnancy associated aplastic anemia: Maternal and fetal outcome. J. Obstet. Gynaecol 2003 Apr; 29(2):67-72.
- (12) Choudhry V. Bone Marrow Failure Pregnancy Associated Aplastic Anemia –A Series of 10. Hematology 2002; (4):233-238.
- (13) Tichelli A. Outcome of Pregnancy and Disease Course among Women with Aplastic Anemia Treated with Immunosuppression. Annals of Internal Medicine 2002 August 6; 137(3).
- (14) Kwon J. Supportive management of pregnancy-associated aplastic anemia. International Journal of Gynecology and Obstetrics 2006; 95:115-120.
- (15) Ehrlich A. Über einen fall von Anämie, mit Bemerkungen über regenerative veränderungen des knochen marks. Charite Ann. 13, 300-309.
- (16) Je-Hwan L. Spontaneous remission of aplastic anemia: a retrospective análisis. Haematologica 2001; 86:928-933.
- (17) Mandal A. Case Report: A case of aplastic anaemia in pregnancy. Obstetric case reports.
- (18) British Committee for Standards in Haematology (BCSH) General Haematology Task Force. Guidelines for the diagnosis and management of acquired aplastic anaemia. British journal of haematology 2003; 123:782-801.
- (19) Machín García, S., Svarch, E y Dorticós Balea, E. Aplasia medular. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter 1999; 15(2):79-90.