

Síndrome Hemofagocítico Reactivo en Lactante Mayor. Reporte de Caso

Reactive Hemophagocytic Syndrome in Greater Infant. Case Report

Izaguirre-González A¹,
Luis Enrique Sánchez-Sierra²,
Cerrato-Castro A³,
Flores-Irías J⁴ and Peña A⁵

Resumen

El Síndrome hemofagocítico (SH) llamado también linfocitosis hemofagocítica (LHH) o Síndrome de activación macrófaga (SAM), es un trastorno poco frecuente, que se define como una activación inmuno-patológica que lleva a la alteración reactiva del sistema inmune-mononuclear, provocando sobre estimulación, proliferación y migración ectópica de linfocitos T, dando como resultado la producción excesiva de citocinas y activación de histiocitos con la subsecuente hemofagocitosis. La incidencia anual se estima en 1.2 casos por cada millón de individuos. Presentamos el caso de una lactante de 2 años de edad, atendida en el servicio de medicina pediátrica del Hospital Materno Infantil, ubicado en la ciudad de Tegucigalpa, Honduras, por historia de fiebre de 5 días de evolución, acompañado de rash generalizado y tinte icterico. Al examen físico febril, con soplo sistólico grado II/VI, y hepatoesplenomegalia dolorosa. Se realizó biometría hemática que reportó pancitopenia; A su vez, frotis de sangre periférica evidenció la presencia de hemofagocitosis. Diagnóstico que se confirmó con aspirado de medula ósea y una serie completa de estudios laboratoriales. El diagnóstico del SH se establece por la presencia de cinco de los ocho criterios diagnósticos aceptados actualmente, propuestos por la Histiocyte Society, de los cuales la paciente presento 6/8. Los síntomas de esta patología suelen confundirse con procesos infecciosos, neoplásicos y autoinmunitarios, por lo que se requiere una alta y exhaustiva sospecha clínica, para iniciar el tratamiento de forma inmediata, evitando la presencia de complicaciones potencialmente mortales y mejorando la calidad de vida en estos pacientes.

Palabras claves: Síndrome hemofagocítico; Linfocitosis; Hemofagocítica; Pancitopenia; Lactante

- 1 Médico General, Clínicas Médicas Emanuel, Comayagua, Honduras
- 2 Médico en Servicio Social, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional Autónoma de Honduras
- 3 Estudiante quinto año de medicina, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional Autónoma de Honduras (UNAH), Tegucigalpa, Honduras
- 4 Médico General, Hospital María de Especialidades Pediátricas, Tegucigalpa, Honduras
- 5 Jefe Servicio Hematooncología, Hospital Escuela Universitario, Profesor titular III, Universidad Nacional Autónoma de Honduras (UNAH), Tegucigalpa, Honduras

Correspondencia:

Allan Izaguirre-González

✉ a1_izaguirre@hotmail.com

Abstract

Hemophagocytic syndrome also known as Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) or macrophage activation syndrome (MAS) is an uncommon, life-threatening hyperinflammatory syndrome caused by severe hypercytokinemia with excessive activation of T-Lymphocytes and macrophages due to a highly stimulated but ineffective immune process causing hemophagocytosis. The annual incidence is estimated in 1.2 cases per million individuals. We report a case of hemophagocytic lymphohistiocytosis in a 2-year-old female toddler in a pediatric hospital in Tegucigalpa, Honduras (Hospital Materno Infantil) presenting fever for 5 days with rash and Jaundice. Physical examination with fever, systolic GII/VI murmur, and painful hepatoesplenomegaly. Laboratory test included CBC showing pancytopenia

and peripheral blood smear with hemophagocytosis. The Bone marrow aspiration and complementary tests confirmed diagnosis. HLH Diagnosis is established by five out of eight criteria provided by the histiocyte society, this Toddler had 6/8. Infectious, neoplastic or autoimmune diseases may confuse symptomatology; therefore this could delay a proper Diagnosis. It's imperative to think of this pathology early in our diagnostic approach. This could avoid fatal complications and give a dramatic increase in the average life expectancy in these patients.

Keywords: Hemophagocytic syndrome; Lymphohistiocytosis; Hemophagocytic; Pancytopenia; Infant

Fecha de recepción: Jul 09, 2016; **Fecha de aceptación:** Aug 24, 2016; **Fecha de publicación:** Aug 29, 2016

Introducción

El Síndrome hemofagocítico (SH) llamado también Linfocitosis hemofagocítica (LHH) o Síndrome de activación macrófaga (SAM), es un trastorno poco frecuente, que se define como una activación inmuno-patológica que lleva a la alteración reactiva del sistema inmune-mononuclear, provocando sobre estimulación, proliferación y migración ectópica de linfocitos T, que lleva a la producción excesiva de citocinas (interferón-gamma, factor de necrosis tumoral alfa, interleucinas (IL-1, IL-6, IL-10, IL-12, IL-18) y factor estimulante de colonias de macrófagos), resultando en la activación de histiocitos con la subsecuente hemofagocitosis [1,2]. La incidencia se estima en 1.2 casos por millón de individuos al año, aunque probablemente es una cifra subestimada, ya que en muchas ocasiones es un diagnóstico que no se sospecha. Se ha identificado que no tiene predilección por edad, raza o género, pero sigue un patrón estacional, ocurre más frecuentemente en verano [3].

La LHH se caracteriza por signos y síntomas clínicos de un proceso inflamatorio excesivo. Se reconoció por primera vez como un trastorno inmunológico desregulatorio familiar de la infancia a la llamada "Reticulosis Hemofagocítica Familiar" esto en 1,952. Más tarde, fue descrita la LHH como un trastorno familiar y esporádico, este último asociado con infecciones, neoplasias malignas o trastornos reumatológicos. La base inmunológica se sospechó debido a su naturaleza inflamatoria y el hallazgo de deficiencias de citotoxinas y otras anomalías inmunes en pacientes con LHH [4]. La primera visión genética en la etiología de LHH fue en 1,999 con el descubrimiento de mutaciones de las perforinas en algunos pacientes afectados [5].

Se ha descrito una forma primaria o genética (familiar) y una forma secundaria o adquirida (reactiva). La forma familiar es de herencia autosómica recesiva, por lo que la historia familiar a menudo es negativa. La forma secundaria es el resultado de una reacción inmunológica intensa e incontrolable causada por procesos infecciosos, neoplásicos y autoinmunitarios (Tabla 1) [1,6,7].

Presentación de caso

Se presenta el caso de lactante mayor femenina de 2 años de

edad, procedente de zona rural del departamento de Lempira, Honduras, con antecedente de fiebre de 5 días de evolución no cuantificada, subjetivamente elevada, intermitente, de predominio nocturno, con escalofríos. Acompañado de rash de 3 días de evolución y tinte icterico que inició en escleras y mucosa oral, y que posteriormente se generalizó. Afirmó coluria, astenia, adinamia e hiporexia de 2 semanas de evolución. Al examen físico, presentó signos vitales de P/A:96/55 mmHg, PAM:70, FC:135x', pulso:135x', FR:22x', T°:39°C. Cardiovascular: soplo sistólico grado II/VI, abdomen: hepatomegalia ± 5 cm por debajo del reborde costal derecho, y esplenomegalia ± 3 cm por debajo del reborde costal izquierdo dolorosa a la palpación profunda. Piel con tinte icterico generalizado (+++). Resto del examen físico sin alteraciones.

Se realizó hemograma que reportó pancitopenia (leucopenia, trombocitopenia y anemia). La química sanguínea reportó: hipertransaminasemia, hiperbilirrubinemia a expensas de bilirrubina directa, fosfatasa alcalina aumentada, hiperuricemia, hiperferritinemia, hipoproteinemia, hiperlipidemia mixta, prolongación de los tiempos de coagulación, trastornos hidroelectrolíticos (hiponatremia, hipokalemia, hipocalcemia), reactantes de fase aguda positivos (PCR, VES), hipoinmunoglobulinemia (IgG), urocultivo que reportó la presencia de *E. Coli*>105 Unidades formadoras de colonia/ml, y aspirado de medula ósea que se evidenció datos de hemofagocitosis (Tabla 2).

A su vez se realizó ultrasonido abdominal total que evidenció: hepato-esplenomegalia y vesícula contraída sin presencia de litos en su interior. Resto de ultrasonido dentro de parámetros normales (Figura 1).

El tratamiento inicial consistió en cobertura antibiótica con cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona) y betalactámicos (oxacilina) por un periodo de 10 días. Pese a los resultados del urocultivo positivo y antibiograma específico, la paciente persistió con episodios febriles, por lo que se realiza cambio de cobertura antibiótica a carbapenémicos (imipenem). Asimismo, se inició tratamiento inmunomodulador con corticoides (pulsos de metilprednisolona) y se administró gammaglobulina intravenosa (por 48 hrs). Se realizaron transfusiones con glóbulos

Tabla 1 Clasificación: Formas de síndrome hemofagocítico (Kumakura 2005).

Primaria
Linfohistiocitosis hemofagocítica familiar (con sus 4 subtipos: LHHF 1-4)
Secundarias
Infecciones
Víricas: Citomegalovirus, virus herpes, adenovirus, parvovirus, coxsackie, virus Epstein-Barr, VIH, varicela zóster, hepatitis A,B,C.
Bacterianas: <i>Salmonella</i> , <i>enterobacterias</i> , <i>Rickettsia coronii</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Coxiella burnetti</i> , espiroquetas (<i>leptospira spp</i> , <i>Treponema pallidum</i>).
Parasitarias: <i>Leishmania spp</i> , <i>Plasmodium falciparum</i> , <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Babesia microti</i> .
Fúngicas: <i>Aspergillus</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> .
Enfermedades Autoinmunitarias
Artritis reumática juvenil idiopática, Lupus eritematoso sistémico, paniculitis histiomacroesofágica.
Enfermedades Malignas
Leucemias o Linfomas T o NK, tumores germinales mediastinales.
Fármacos
Emulsiones lipídicas de nutrición parenteral, sales de oro, salazopirina, ácido acetilsalicílico, indometacina.
LHHF: Linfohistiocitosis Hemofagocítica Familiar.

Tabla 2 Hallazgos de laboratorio.

Hallazgo Laboratorial	Resultado	Valor normal
Glóbulos rojos (x 10 ⁶ /ul)	4.1	(4.2-5.4)
Hemoglobina (g/dl)	7.3	(12-16)
Hematocrito (%)	21.5	(37-47)
Plaquetas (x 10 ³ /ul)	1,35,000	(150-500)
Glóbulos blancos (x 10 ³ /ul)	1,290	(5.2-12.4)
Neutrófilos (x 10 ³ /ul)	0.27	(1.9-8)
Linfocitos (x 10 ³ /ul)	0.72	(0.9-5.2)
TSGO (U/L)	315	15-37
TSGP (U/L)	170	12-78
Fosfatasa alcalina (U/L)	1154	48-116
Bilirrubina Total (mg/dl)	9.7	0.2-1.0
Bilirrubina directa (mg/dl)	8.4	0.0-0.2
Bilirrubina indirecta (mg/dl)	1.3	0.0-0.2
Ácido úrico (mg/dl)	1.3	3.5-7.2
Ferritina (ng/dl)	>1500	28-397
Colesterol total (mg/dl)	247	0-200
Triglicéridos (mg/dl)	522	30-150
Tiempo protrombina (seg)	20	10-15
Tiempo trombotoplastina parcial (seg)	80	30-35
Sodio (mmol/L)	129	135-145
Potasio (mmol/L)	4.1	3.4-5.1
Calcio (mmol/L)	6.9	8.5-10.1
PCR (mg/dl)	48	0.1-1
VES (ml/hr)	10	0-10
Inmunoglobulina G (mg/dl)	41	47-180

TSGO: Aspartato-aminotransferasa; TSGP: Alanino-aminotransferasa; PCR: Proteína C reactiva; VES: Velocidad de eritrosedimentación

rojos empacados para corregir anemia microcítica hipocrómica y se aplicó vitamina k por 3 días para corregir el defecto de los tiempos de coagulación. La paciente curso con mejoría muy significativa, continuando ingresada hasta culminar su cobertura antibiótica y posteriormente egresar a su domicilio.

Discusión

Las principales manifestaciones clínicas que acompañan al SH son: fiebre prolongada que no responde a antibióticos, citopenias, esplenomegalia, hepatomegalia, hemofagocitosis,



Figura 1 Ultrasonido abdominal que evidencia la presencia de: (A) Hepatomegalia (9.73 cm) (B) Esplenomegalia (7.16) y presencia de vesícula contraída con engrosamiento de pared de 1.38 cm, sin presencia de litos en su interior.

hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia [1], puede acompañarse también con coagulopatía e hiperferritinemia [1,3,8-10]. Otras manifestaciones clínicas menos frecuentes son las adenopatías, el rash, los edemas y la ictericia. Signos y síntomas que presentó nuestra paciente, además de la presencia de síntomas constitucionales (astenia, adinamia, hiporexia). Los hallazgos de laboratorio incluyen citopenias, generalmente comienza con trombocitopenia que evoluciona a pancitopenia, hiperferritinemia, elevación de transaminasas, hipofibrinogenemia, hipertrigliceridemia, hipoalbuminemia e hiponatremia. Datos que en este caso fueron confirmados mediante laboratorio [1,6,9].

Dentro de los hallazgos histológicos se encuentran células hemofagocíticas en la biopsia de medula ósea, bazo y ganglios linfáticos [11]. En este caso, se confirmó la presencia de hemofagocitosis mediante frotis de sangre periférica y aspirado de medula ósea.

El diagnóstico del SH se establece por la presencia de cinco de los ocho criterios diagnósticos aceptados actualmente, propuestos por la Histiocyte Society (Tabla 3) [1,12,13]. La sospecha precoz es fundamental, en especial si existe causa potencial. La concurrencia de ≥ 5 criterios, puede no ocurrir inmediatamente e ir apareciendo de forma paulatina [7,14]. En este caso la paciente presentó 6 criterios diagnósticos, los cuales se confirmaron mediante la evaluación clínica, exámenes laboratoriales y de gabinete.

Tabla 3 Criterios diagnósticos del síndrome hemofagocítico.

Enfermedad familiar o defecto genético conocido de SH familiar, o presentar 5 de los 8 siguientes:

- Fiebre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$
- Esplenomegalia
- Citopenia que afecte a 2 o más series (Hb <9 g/dl [niños <4 semanas, Hb <10 g/dl], plaquetas $<100.000/\text{L}$, neutrófilos $<1.000/\text{L}$)
- Hipertrigliceridemia (>265 mg/dl) y/o Hipofibrinogenemia (<150 mg/dl)
- Hemofagocitosis en médula ósea, bazo, hígado o ganglios, sin evidencia de malignidad.
- Actividad citotóxica de células NK baja o ausente
- Hiperferritinemia (> 500 ng/ml)
- sCD25 soluble elevado (sIL-2R >2.400 U/ml)

Fuente: HLH-2004, en Janka

En la mayoría de los casos se reporta una activación anómala y persistente de los macrófagos, así como una alteración importante de la inmunidad por parte de los linfocitos Natural Killers (NK) y T, en especial, una inadecuada respuesta de los linfocitos Th1 con una mayor producción de citocinas pro inflamatorias. Esto conduce a un daño tisular de rápida progresión y finalmente al fracaso multiorgánico [7]. Esto se presenta con mayor frecuencia en la forma secundaria o reactiva, como es ejemplo este caso, debido a una respuesta inmune exagerada frente a un antígeno.

Dentro de las causas secundarias de SH reactivo se encuentran las infecciones bacterianas, entre las cuales se mencionan: *Salmonella*, *enterobacterias*, *Rickettsia Coronii*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Coxiella burnetti*, espiroquetas (*Leptospira* sp, *Treponema pallidum*) [7]. Un estudio de 16 casos clínicos realizado en el Hospital de Cabueñes (Gijón) evidenció que la etiología más habitual fue la infecciosa (viral: VIH, bacteriana: *Mycobacterium avium intracellulare*, *staphylococcus aureus*, *legionella* y *mycoplasma*). A su vez se demostró la presencia de coinfección confirmada por urocultivo evidenciando a *klebsiella* como agente causal [15]. Pese a que se realizaron múltiples serologías en busca de antígenos virales, las cuales se reportaron negativas, se atribuyó a que la causa desencadenante se debía una infección del tracto urinario por *Escherichia coli*, resultado que se confirmó por urocultivo. Debido a que el examen general de orina no reportó anormalidades en dos ocasiones.

El diagnóstico diferencial es fundamental para el tratamiento, pronóstico y consejo genético [16]. El SH se puede presentar como fiebre de origen desconocido, hepatitis, falla hepática

aguda, enfermedad de Kawasaki y anormalidades neurológicas. Tiene una alta mortalidad, con una supervivencia de 2 meses sin tratamiento, por lo que es prioritario iniciar manejo en cuanto se establezca el diagnóstico. 1 Se han descrito entre los factores de mal pronóstico: edad >30 años, hiperferritinemia $>10,000$ ng/dl, trombocitopenia y presencia de Coagulación intravascular diseminada (CID) [4]. En este caso encontramos la presencia de hiperferritinemia >1500 ng/dl y trombocitopenia.

El tratamiento se basa en suprimir la activación exagerada del sistema inmune. En los casos de SHF familiar se basa en el protocolo HLH 043, un protocolo pediátrico, que se usa como puente para trasplante alogénico. En el sistema público de Honduras, esta alternativa terapéutica parece poco factible en vista de ser un país en vías de desarrollo [17]. Se han utilizado diferentes tratamientos inmunomoduladores en el SH secundario: corticoides (en especial dexametasona por su capacidad para inhibir la expresión de citocinas y por su habilidad de cruzar la barrera hematoencefálica, produciendo diferenciación de células dendríticas), inmunoglobulinas, globulina antitimocítica, ciclosporina A, etopósido (por su actividad frente a las células infectadas presentadoras de antígenos; con mejoría de la supervivencia) y alemtuzumab. Los primeros días/semanas del tratamiento pueden coincidir paradójicamente con los de mayor sintomatología, incluyendo el fracaso multiorgánico y la necesidad de soporte vital avanzado en unidades de críticos [1,4,17,18].

Conflicto de Interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés en la publicación del presente artículo.

Referencias

- 1 Bautista EKA, Fossas GP, Rodríguez LE (2013) Síndrome hemofagocítico. Conceptos actuales. *Gaceta Médica de México* 149: 431-437.
- 2 Dubuc ECA, Ecenarro UM, Villalba MC, Cáceres AV, Rubio HN, et al. (2014) Síndrome hemofagocítico como manifestación clínica inicial del lupus eritematoso sistémico. *Reumatol Clin* 10: 321-324.
- 3 Carrillo-Esper R, Rivero-Martínez JA, Zepeda-Mendoza AD (2014) Síndrome hemofagocítico asociado con virus de la influenza A H1N1. *Med Int Méx* 30: 738-744.
- 4 Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, Filipovich AH, McClain KL (2011) How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 118: 4041-4052.
- 5 Stepp SE, Dufourcq-Lagelouse R, Le Deist F, Bhawan S, Certain S, et al. (1999) Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Science* 286: 1957-1959.
- 6 Pérez-Martínez A (2013) Síndromes hemofagocíticos (I): concepto, clasificación, fisiopatología y clínica. *An Pediatr Contin.* 11: 237-244.
- 7 González FO, Fernández IM, Gómez RA, Redondo UC, García CML (2014) Síndrome hemofagocítico asociado a virus de Epstein-Barr. Descripción de un caso y tratamiento en la Unidad de Reanimación. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 61: 571-574.
- 8 Bacarreza NJJ, López ML, Alcoreza NPJR (2011) Síndrome hemofagocítico asociado a infección viral por citomegalovirus. *Med Intensiva* 35: 189-192.
- 9 Berdugo LP, Rodríguez ZN, Tordecilla CJ, Soto AV (2005) Síndrome hemofagocítico secundario en pediatría. Experiencia clínica en ocho casos. *Rev Chil Pediatr* 76: 397-403.
- 10 Urgellés SA (2002) Síndromes hemofagocíticos: pensar en ellos... porque existen. *An Esp Pediatr* 56: 95-98.
- 11 Dubuc EC, Cáceres AV, Ecenarro UM, Aguirre EN, Rubio HI, et al. (2015) Síndrome de activación macrófaga secundario a enfermedades autoinmunes, hematológicas, infecciosas y oncológicas. Serie de 13 casos clínicos y una revisión bibliográfica. *Reumatol Clin* 11: 139-143.
- 12 Henter JI, Elinder G, Ost A (1991) Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. The FHL Study Group of the Histiocyte Society. *Semin Oncology* 18: 29-33.
- 13 Henter JI, Horne A, Arico M, Egeler RM, Filipovich AH, et al. (2007) HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 48: 124-131.
- 14 García HR, Villena BP, Guilléna MS, Bernabéu PA. Síndrome hemofagocítico en paciente con polimialgia reumática. *Reumatol Clin* 12: 50-51.
- 15 Barbón SR, González-García ME (2009) Síndrome hemofagocítico. Estudio de 16 casos. *Med Clin (Barc)* 133: 74-75.
- 16 Martínez I, Fernández L, Valentín J, Castillo C, Chamorro C, et al. (2015) La actividad citotóxica de las células natural killer como herramienta diagnóstica en pacientes pediátricos críticos con sospecha de síndrome hemofagocítico. *Med Intensiva* 39: 213-221.
- 17 Peña C, Valladares X, Cabrera ME (2013) Síndrome hemofagocítico secundario: reporte de 5 casos. *Rev Med Chile* 141: 1475-1479.
- 18 Madkaikar M, Shabrish S, Desai M (2016) Current Updates on Classification, Diagnosis and Treatment of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH). *Indian J Pediatr* 1: 1-10.