

REPORTE DE CASO: SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO, MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

CASE REPORT: HEMOPHAGOCYTIC SYNDROME, CLINICAL MANIFESTATIONS AND DIAGNOSIS

Massiel Jane Sifuentes Mota ()*. *Cesia Jemima Matos Pilco (*)*.

RESUMEN

El Síndrome hemofagocítico es una inflamación con respuesta inmune ineficaz, excesiva y prolongada. Se caracteriza por fiebre, citopenias, esplenomegalia, hemofagocitosis en médula ósea, hipertrigliceridemia e hipofibrinogenemia resultado de la disfunción de las células natural killer (NK) que lleva a sobreestimulación, proliferación y migración ectópica de células T.

Se describe el caso de un adolescente varón de 13 años de edad natural de Huancavelica, pérdida de peso de seis kilos en tres meses, ictericia, fiebre, hepatoesplenomegalia y pancitopenia. Se obtuvo en el aspirado de médula ósea mostrando grandes cantidades de histiocitos con hemofagocitosis, carga viral para virus Epstein Barr positivo, debido a contraposición cultural de familiar existió retraso en el diagnóstico etiológico y el tratamiento fue iniciado tardíamente con evolución desfavorable, falla multiorgánica, ingresa a ventilación mecánica, falleciendo a los 28 días de hospitalización.

PALABRAS CLAVE: síndrome hemofagocítico, criterios diagnósticos, HLH-2004, HScore para HLH

SUMMARY:

Hemophagocytic syndrome is an inflammation with an inefficient, excessive and prolonged immune response. Characterized by fever, cytopenias, splenomegaly, bone marrow hemophagocytosis, hypertriglyceridemia and hypofibrinogenemia resulting from dysfunction of natural killer cells (NK) that leads to overstimulation, proliferation and ectopic migration of T cells.

The case of a 13-year-old male teenager from Huancavelica is described, with clinical manifestations: weight loss of six in three months, jaundice, a history of fever, hepatosplenomegaly and pancytopenia. Large amounts of histiocytes with hemophagocytosis, positive viral load for EBV, relatives with family cultural contrast that delayed the etiological diagnosis and late treatment onset, unfavorable evolution, multiorganic failure, enter to mechanical ventilation and death at 28 days of hospitalization.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome hemofagocítico, también conocido como linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH por sus siglas en inglés) es un síndrome potencialmente fatal. Se caracteriza por una inflamación causada por una respuesta inmune ineficaz, excesiva y prolongada ⁽¹⁾HLH. Los síntomas y signos son resultado de la disfunción de las células *natural killer* (NK) que genera una sobrestimulación, proliferación y migración ectópica de células T, generando una sobreproducción de citosinas ^(2,3).

El SH puede ser primario o secundario, las formas primarias o genéticas se dividen en dos subgrupos, uno es la familiar que se presentan el 80% de los casos antes del año de edad y el otro son los síndromes asociados a deficiencias inmunes. Las formas adquiridas o secundarias se encuentran las malignas como leucemias y linfomas, las infecciones siendo las más importantes las virales,

(*) Médico Pediatra. Servicio de Hospitalización de Especialidades Pediátricas-Instituto Nacional de Salud del Niño de San Borja. Lima- Perú.

Correspondencia: msifuentesm@insnsb.gob.pe - 992246218

además las bacterianas, parasitarias o fúngicas. Entre los virus más frecuentes está el virus Epstein-Barr (VEB), el virus de citomegalovirus, virus herpes simplex, virus herpes humano-8 y VIH ^(4,5). Entre ellos el más destacado el VEB hasta en un 70 %, con una incidencia mayor en la población asiática por lo que posiblemente tenga antecedentes genéticos⁽⁶⁾.

La mayoría de casos mortales son consecuencia del retraso a inicio de tratamiento, debido a la poca prevalencia de esta enfermedad y falta de especificidad de signo-sintomatología y datos de laboratorio. Por tal razón, el inicio temprano del tratamiento es esencial para la supervivencia ⁽⁷⁾

Es difícil evaluar la verdadera epidemiología de la HLH. En general, se estima que en niños menores 18 años en todas las etnias y razas la incidencia es de aproximadamente 1 en 100,000. Se cree en gran medida que la condición no se reconoce, ya que la hemofagocitosis a menudo no es patológicamente evidente hasta la autopsia⁽⁸⁾.

REPORTE DE CASO

Paciente varón de 13 años natural de Pampas Tayacaya – Huancavelica. Ingresa al Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja (INSNSB) por emergencia, referido del Hospital Regional Huancayo. Dos meses antes de su ingreso presentó un cuadro de diarrea aguda y decaimiento que remitió con sales de rehidratación oral, pero persistió el decaimiento, un mes antes “sufre caída en el lodo” cursando con dolor abdominal, hiporexia y sensación de alza térmica por lo que es llevado a centro de salud evidenciándose palidez y pancitopenia motivo por el cual por es referido al hospital de Huancayo donde permaneció hospitalizado 1 mes, cursó con fiebre cuantificada por 4 días, ictericia, pérdida de peso, lesiones equimóticas y deterioro clínico, por sospecha de infección por citomegalovirus (IgG positivo) recibió Ganciclovir, además múltiples transfusiones (15 veces), posteriormente es referido para ampliar estudios al INSNSB.

Antecedentes: Sin antecedentes patológicos de importancia, sexto hijo de 7 hermanos todos aparentemente sanos y padres sanos. Vacunas completas. No contacto con tuberculosis, ni exposición a contaminantes ambientales.

Examen físico: Peso: 25 kilos, FC: 72 latidos por minuto, FR: 24 respiraciones por minuto, T°: 36.2°C. Piel: palidez, lesiones equimóticas

en brazos, piernas y espinas iliacas, escasas petequias en miembros inferiores, ictericia en escleras. Abdomen se palpaba hígado a 4 cm por debajo del reborde costal derecho y punta de bazo, no doloroso. Limitación a la deambulaci3n, caminaba s3lo y en ocasiones con apoyo.

Evoluci3n: El paciente permaneci3 en el servicio de hospitalizaci3n de Especialidades Pediátricas del INSNSB por 4 semanas, los últimos 4 días en la unidad de cuidados intensivos.

Primera semana: El adolescente ingres3 con diagnóstico de pancitopenia y falla hepática, hemodinámicamente estable. Al ingreso se realiza tomografía toraco-abdomino-pélvica evidenciándose derrame pleural discreto a predominio derecho, hígado de 21 cm, y bazo de 16 cm)(Figura 1) sus exámenes de laboratorio mostraban bilirrubina total: 5.79 mg/dl, bilirrubina directa: 5.14, Hemograma: Hb: 9.6, leucocitos: 820, plaquetas: 47 000; Triglicéridos: 630 mg/dL, fibrin3geno: 90 mg/dl, ferritina: 51 ng/L, PCR: negativo, INR: 1.25, tiempo protrombina: 12.4 seg, albúmina: 2 g/dL, TGO: 271 U/L, TGP: 188 U/L, DHL: 2025. Inmunología lo evalúa por hipogammaglobulinemia (Ig G: 387, Ig M: 21, Ig A: 39, Ig E: 114) y concluye que es secundaria a la pancitopenia. Hematología sugiere realizar aspirado de médula ósea y biopsia de hueso para descartar de proceso linfoproliferativo. Se inici3 antibióticoterapia con Ceftriaxona (1.3 gr ev c/24 hrs) y luego de 4 días se rot3 a piperacilina/tazobactam (2.5 gr ev c/ 8 hrs) por neutropenia severa (410 10³/UL). Se realiz3 transfusiones (paquete globular, plaquetas y plasma fresco congelado). Se tom3 Bk en orina, esputo y heces todos negativos.

Segunda semana: se realiz3 aspirado de médula ósea, buscándose etiología probable de HLH, obteniéndose pancultivos negativos, serológicos negativos, aglutinaciones negativos, brucella negativo, VEB (EBNA) Ig G (+) 20.1 U/ml, cargas virales de CMV y VHS-6 negativos, TORCH Ig G y M negativos, Ig G y M parvovirus B19 negativos, Dimero D 0.88 ug/mL, Factor VIII: 129.5 %. (Normal). Se decidi3 iniciar corticoterapia (prednisona 1 mg/kg/día) por la sospecha de síndrome hemofagocítico, se continu3 con antibióticoterapia y soporte transfusional según requerimientos.

En la tercera semana se obtiene resultado de mielograma: “Médula ósea hipoplásica y grandes cantidades de histiocitosis con hemofagocitosis a determinar primaria o secundaria”, (Figura 2) no se logró obtener muestra para biopsia de hueso.

Se inicia ciclosporina, se suspende prednisona y se continúa con dexametasona endovenosa. Se realiza junta médica donde se decide ampliar estudios para buscar etiología autoinmune, neoplásica o infecciosa (viral y hongos), previos al inicio de terapia según protocolo HLH – 2004, se decide suspender corticoterapia y ciclosporina para realizar biopsia de hueso.

Madre se niega a nuevos controles séricos, biopsia de hueso y a la probabilidad de inicio de quimioterápicos, alegando que su niño tiene “Mal de cerro” por lo que en la cosmovisión andina requiere realizar como tratamiento un “pago a la tierra”, debido a ello se acordó y autorizo realizar dicho ritual en las instalaciones del hospital pero madre se negó, refería que dicho pago se debía realizar en el lugar de los hechos (Huancavelica), pero por el estado del paciente no era posible el alta médica. Solicitó retiro voluntario e intentó fugarse con niño, notificándose a la fiscalía encargada.

Figura 1

Tomografía toraco-abdomino-pélvica (29/3/19):
Hígado de 21 cm, y bazo de 16 cm.



Figura N°2

Aspirado de Médula Ósea
Médula Ósea hipoplásica, se aprecia grandes cantidades de histiocitosis con hemofagocitosis a determinar primaria o secundaria.



Durante la última semana de hospitalización, se le realiza nuevos controles: microglobulina: 5.93 (elevado), Complemento C3 y C4 normales. ANA: negativo. PCR para aspergillus: positivo, carga viral VEB: (+) 2884 copias log10 3.46 del virus. Se inicia voriconazol por infección por aspergillus probablemente oportunista y no etiológico. Paciente presenta nuevamente con picos febriles (38.5°) y escasa gingivorragia, recibe politransfusiones antes de la biopsia de hueso, pero posterior al procedimiento en recuperación presenta signos de insuficiencia respiratoria, por lo que se realizó radiografía de tórax encontrándose derrame pleural derecho (figura N°3), se coloca tubo de drenaje retirando 500 ml de líquido amarillo seroso, y pasa a la Unidad de Cuidados Intensivos, observándose piel con ictericia y palidez, murmullo vesicular disminuido en hemitórax derecho, hígado a 5 cm x debajo del reborde costal derecho (aumentó 1 cm desde su ingreso), bazo aún palpable y quejumbroso. Se reinició dexametasona 9 mg/día y ciclosporina 72 mg c/12 horas, se inicia anfotericina B 24 mg c/ 24 horas, meropenem 900 mg c/ 8 horas y vancomicina 360 mg c/6 horas; se realiza tomografía (figura 4) y radiografía controla los 2 días (figura 5). Al examen se agregan edemas en miembros inferiores, se evidencia retracciones subcostales, murmullo vesicular disminuido en ambos hemitórax. Se agrega furosemida. A pesar de tratamiento presenta mayor dificultad respiratoria por lo que se decide

Figura N°3
Infiltrado parenquimal



Figura N°4
TEM toracoabdominal

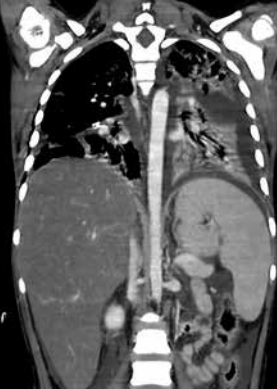
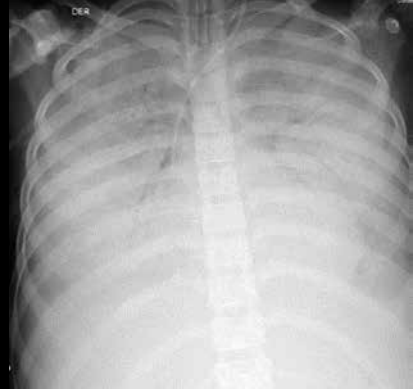


Figura N°5
Infiltrado parenquimal
con derrame pleural derecho.
(hepatoesplenomegalia) bilateral.



conectarlo a ventilación mecánica. Se inicia inotrópicos (adrenalina y noradrenalina), sedantes (fentanilo y midazolam) en infusión, presenta dos paros cardiorespiratorios, se realiza maniobras de reanimación cardiopulmonar avanzada sin respuesta constatando el fallecimiento.

COMENTARIO

Según datos epidemiológicos la incidencia del síndrome hemofagocítico varía según regiones geográficas. En Suecia se reportaron 1 de cada 50 000 nacidos vivos ⁽⁹⁾, Turquía 7.5 de 10 000 nacidos vivos ⁽¹⁰⁾, en estados unidos de 1 por cada 100 000 nacidos vivos según un estudio en el hospital pediátrico de Texas ⁽¹¹⁾. Sin embargo en todo el mundo, se desconoce la incidencia de la FHL (familiar), e incluso hay menos datos epidemiológicos sobre los de tipo secundarios ⁽⁶⁾. Debido a ello se presenta este caso no sólo como aporte epidemiológico sino también con la finalidad de mostrar la diversidad de manifestaciones clínicas según la evolución de la enfermedad y la importancia de un inicio temprano al tratamiento.

La Sociedad de Histiocitosis ha desarrollado criterios para el estudio clínico de HLH-2004, la cual establece el diagnóstico a través del cumplimiento de 5 de los 8 hallazgos clínicos - laboratoriales, o por la presencia de mutaciones genéticas vinculadas a FHL⁽⁷⁾

El caso que presentamos, cumplió con cinco de los ocho criterios establecidos por la Sociedad de Histiocitosis, pancitopenia, hipertrigliceridemia, hipofibrinogenia, ferritina elevada,

esplenomegalia y el resultado del aspirado de médula ósea, hemofagocitosis.

Tabal N°1

Criterios diagnósticos HLH - 204 Sociedad de Histiocitosis (7)

Fiebre
Esplenomegalia
Citopenias:
- Hb < 9 g/dl
- Plaquetas < 100 000 elementos/mm ³
- Leucocitos < 1 000 elementos/mm ³
Triglicéridos > 265 mg/dl y/o fibrinógeno < 150 mg/dl Ferritina > 500 ug/L
Hemofagocitosis en médula ósea
Disminución o actividad de las natural killer
CD24 soluble > 2.400 U/ml

Los signos más frecuentes de HLH son fiebre que dura mayor a 7 días (75%), por lo que la ausencia hace muy poco probable el diagnóstico, hepatoesplenomegalia (60%), pancitopenia, linfadenopatía(50%), erupciones cutáneas en la mayoría de los pacientes, tenemos datos bioquímicos como hipertrigliceridemia y la hipofibrinogenemia (50%) sin embargo pueden no estar presentes o aparecer tardíamente, la hiperferritinemia dato que tiene un 90% de sensibilidad y 96% de especificidad o elevación de la deshidrogenasa láctica(DHL) en un 90%,datos de disfunción hepática e hipoproteinemia que en la mayoría son severas ⁽⁷⁾. No todos los criterios de HLH se encuentran presentes inicialmente, por lo que es necesario el seguimiento de los signos clínicos y de los marcadores de inflamación por laboratorio y patología. En nuestro reporte de caso en un inicio no estaba presenta la fiebre prolongada, no se evidenciaba lesiones dérmicas y la ferritina

presentó valores normales, posteriormente en los controles la ferritina se elevó (segunda semana de 51 a 2027 ng/L), la fiebre reapareció siendo persistente en los últimos 5 días.

El HLH es una enfermedad compleja que afecta a varios órganos diferentes, por lo tanto, los signos y los síntomas pueden ser extremadamente variables y no patognomónicos. Los criterios HLHL- 2004 tienen limitaciones y pueden ser difíciles de distinguir de una sepsis severa o brote de una enfermedad subyacente (lupus, linfoma, enfermedad de Still)⁽¹²⁾. Su especificidad para HLH o su capacidad para diferenciar la enfermedad primaria de la secundaria es poco claro. Se han descrito varios casos donde el cumplimiento de los criterios HLH-2004 oscureció los diagnósticos de neoplasias subyacentes y retrasaron la administración de tratamiento adecuado⁽¹³⁾. Debido a esta poca precisión de los criterios para determinar no sólo el diagnóstico y etiología se insistió en la confirmación de diagnóstico mediante la toma de biopsia de hueso del paciente para descartar malignidad antes de iniciar el tratamiento para HLH, no hubo colaboración por parte de familiares quienes se negaban al procedimiento, motivo por el cual fue un retraso para el diagnóstico adecuado e inicio pronto del tratamiento.

De acuerdo con estas limitaciones Fardet et al. en el 2014 publicaron un estudio multicéntrico de 312 pacientes donde a cada criterio se le asigna una puntuación según presencia o no y según valores de datos bioquímicos. Este Hscore fue usado para determinar si el HLH o SH era reactivo o secundario.^(13, 15)

Tabal N°2

Score para diagnóstico de SH Fardet y colaboradores - 2014 (13)

PARAMETROS	PUNTUACIÓN
<ul style="list-style-type: none"> • Inmunosupresión (z) • Temperatura (°c) • Organomegalia 	<ul style="list-style-type: none"> • No: 0 - Si: 18 • < 38.4: 0 — 38.5 a 39.4: 33 - > 39.4: 49 • No: 0 — Hepatomegalia o esplenomegalia: 23 — hepatomegalia y esplenomegalia: 38 • 1 serie: 0 — 2 series: 24 — 3 series: 34
<ul style="list-style-type: none"> • Citopenias (+) • Ferritina (ng/ml) • Triglicéridos (mmol/L) • Fibrinógeno (gm/L) • TGO (IU/L) • Hemofagocitosis en aspirado de médula ósea 	<ul style="list-style-type: none"> • < 2000: 0 - 2000a 6000: 35 - > 6 000: 50 • < 1.5: 0 - 1.5 a 4: 44 - > 4: 64 • > 2.5: 0 - <= 2.5: 30 • < 30: 0 - >= 30: 19 • No: 0 — Si: 35
(*) VIH, tratamiento inmunosupresor	(+) Hb <= 9.2 gm/dl, Leucocitos: <= 5 000/mm ³ , plaquetas <= 110 000/mm ³ .

Donde se determinó que las probabilidades de ser un SH con puntuación <= a 90 tenía sólo un 1% y >= 250 un 99% de ser un SH, además que diferencia que una puntuación 230 era positivo para SH reactivo y menor a 125 negativo⁽¹³⁾. Siguiendo este Hscore y su puntuación el paciente al ingreso obtuvo una puntuación: Inmunosupresión: 0, fiebre: 0, organomegalia: 38, citopenia: 34, ferritina: 0, triglicéridos: 64, fibrinógeno: 30, TGO: 19 (no es criterio), hemofagocitosis: 0. Total: 185 puntos. Al ingreso tenía una probabilidad de ser un SH en un 60 % aproximadamente, por lo que se fue descartando los diagnósticos diferenciales como leucemia, sepsis, coagulación intravascular diseminada, insuficiencia hepática primaria. Posteriormente y con controles se agregó ferritina: 35 y aspirado de médula ósea: 35. Total: 255 puntos. Con probabilidad de SH en un 99% y positivo a ser secundario o reactivo. A nuestro criterio, ambos tanto criterios diagnóstico HLH-204 y Hscore son de mucha utilidad para orientarnos al diagnóstico y etiología.

Identificar el desencadenante de la activación inmune no controlada es crucial para el manejo. En términos generales, si el paciente se encuentra estable, se puede intentar únicamente el manejo específico de la infección o de la enfermedad subyacente, con o sin corticosteroides, y mantener un seguimiento estrecho. Sin embargo, en la mayoría de los casos los pacientes se encuentran en malas condiciones generales, por lo que un manejo agresivo con el protocolo HLH-04 debe iniciarse en espera de los resultados diagnósticos. A pesar del aumento de conocimiento sobre HLH, aún es difícil diferenciarlo de otras condiciones superpuestas⁽¹²⁾. Los pacientes con EBV-HLH como es el caso de nuestro paciente, poseen una alta carga de ADN de EBV en sangre periférica al diagnóstico de la enfermedad. Por lo tanto, la PCR cuantitativa de las cargas de EBV es una herramienta útil para diagnosticar y evaluar el efecto del tratamiento⁽¹⁴⁾. Existen los protocolos HLH-94/2004 régimen (Terapia sistémica incluye etopósido, dexametasona y ciclosporina A) y L-DEP de rescate (Doxorrubicina liposomal junto con etopósido y alta dosis de metilprednisolona) que son para el tratamiento de HLH. El rituximab puede ser útil para el control de infecciones por el VEB. La inmunoglobulina intravenosa puede utilizarse como terapia adyuvante para otras infecciones virales. En algunos estudios pacientes adultos y adolescentes con VEB – HLH tienen mejor respuesta con L- DEP como primera línea a diferencia de la población pediátrica⁽⁶⁾. Finalmente

el trasplante de células madre hematopoyéticas (HSC) es más efectivos en VEB- HLH. Según los resultados de la Histiocyte Society, la tasa general de supervivencia no fue muy diferente en

los protocolos HLH-94 y HLH-2004; sin embargo, la tasa de mortalidad antes del HSC fue menor en pacientes tratados con HLH-2004 que en los tratados con HLH-94⁽¹⁵⁾.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Janka GE. Hemophagocytic syndromes. *Blood Rev.* 1 de septiembre de 2007;21(5):245-53.
2. Freeman HR, Ramanan AV. Review of haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arch Dis Child.* 1 de julio de 2011;96(7):688-93.
3. Bautista KAE, Fossas PG. Síndrome hemofagocítico. Conceptos actuales. *Gac Médica México.* 2013;431-7.
4. Young P, Peroni J, Finn BC, Venditti JE, Preiti V, Bullorsky E, et al. Síndrome hematofagocítico: Reporte de cuatro casos y revisión de la literatura. *Rev Médica Chile.* febrero de 2011;139(2):224-9.
5. Peña C, Valladares X, Cabrera ME. Síndrome hemofagocítico secundario: reporte de 5 casos. *Rev Médica Chile.* noviembre de 2013;141(11):1475-9.
6. Lai W, Wang Y, Wang J, Wu L, Jin Z, Wang Z. Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults and adolescents—a life-threatening disease: analysis of 133 cases from a single center. *Hematology.* 26 de noviembre de 2018;23(10):810-6.
7. Henter J-I, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;48(2):124-31.
8. George MR. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management [Internet]. *Journal of Blood Medicine.* 2014 [citado 26 de agosto de 2019]. Disponible en: <https://www.dovepress.com/nbsphemophagocytic-lymphohistiocytosis-review-of-etiological-and-manage-peer-reviewed-article-JBM>
9. Henter JI, Elinder G, Söder O, Ost A. Incidence in Sweden and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Paediatr Scand.* abril de 1991;80(4):428-35.
10. Gürgey A, Göğüş S, Ozyürek E, Aslan D, Gümrük F, Cetin M, et al. Primary hemophagocytic lymphohistiocytosis in Turkish children. *Pediatr Hematol Oncol.* agosto de 2003;20(5):367-71.
11. Niece JA, Rogers ZR, Ahmad N, Langevin A-M, McClain KL. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in Texas: Observations on ethnicity and race. *Pediatr Blood Cancer.* 2010;54(3):424-8.
12. Oguz MM, Sahin G, Acoglu EA, Polat E, Yucel H, Celebi FZO, et al. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in pediatric patients: a single center experience and factors that influenced patient prognosis. *Pediatr Hematol Oncol.* 2 de enero de 2019;36(1):1-16.
13. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, Marzac C, Aumont C, Chahwan D, et al. Development and Validation of the HScore, a Score for the Diagnosis of Reactive Hemophagocytic Syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(9):2613-20.
14. Yanagisawa R, Matsuda K, Ohga S, Kanegane H, Morimoto A, Okamoto Y, et al. Factors predicting the recurrence of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in children after treatment using the HLH-2004 protocol. *Int J Hematol.* 1 de mayo de 2019;109(5):612-7.
15. Yanagisawa R, Nakazawa Y, Matsuda K, Yasumi T, Kanegane H, Ohga S, et al. Outcomes in children with hemophagocytic lymphohistiocytosis treated using HLH-2004 protocol in Japan. *Int J Hematol.* 1 de febrero de 2019;109(2):206-13.