

## INFORME DE CASO

# Síndrome hemofagocítico. Informe de caso y revisión de la enfermedad

MSc. Dr. Luis Alberto Santos Pérez, Dr. Onam Martínez Morales, Lic. Grisel Milián Hernández

Hospital Clínico Quirúrgico “Arnaldo Milián Castro”, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

### RESUMEN

El síndrome hemofagocítico fue descrito por primera vez, en 1939, como una condición febril acompañada de adenomegalias, citopenias y proliferación histiocítica en la médula ósea; su incidencia es baja, se estima en uno o dos casos/millón de individuos/año, pero muy probablemente, ha sido subestimada, pues en muchas ocasiones es un diagnóstico que no se sospecha. En este artículo se presenta una paciente con un síndrome hemofagocítico reactivo idiopático diagnosticado en la Sala de Medicina D, del Servicio de Medicina Interna del Hospital “Arnaldo Milián Castro”, en la que no se demostró asociación con inmunodepresión, drogas u otro proceso infeccioso, autoinmune o neoplásico. El objetivo de este trabajo, además de comunicar este caso, es resaltar la importancia del diagnóstico precoz de este padecimiento y de las graves alteraciones que le acompañan, responsables de una alta mortalidad, además de realizar una revisión de las manifestaciones clínicas, la patología y el diagnóstico y el tratamiento de estos pacientes.

**Palabras clave:** síndrome de activación macrofágica

### ABSTRACT

The hemophagocytic syndrome was described for the first time, in 1939, as a febrile condition accompanied by adenomegaly, cytopenias and histiocytic proliferation in the bone marrow; Its incidence is low, it is estimated in one or two cases/million of individuals/year, but most probably, it has been underestimated, on many occasions it is a diagnosis that is not suspected. In this article, it is presented a female patient with an idiopathic reactive hemophagocytic syndrome diagnosed in the Medicine Room D of the Internal Medicine Service of “Arnaldo Milián Castro” Hospital, in which there was no association with immunosuppression, drugs or other infectious process, autoimmune or neoplastic. The aim of this study, besides communicate this case, is to emphasize the importance of the early diagnosis of this disease and the serious alterations that accompany it, responsible for a high mortality rate, as well as a review of the clinical manifestations, pathology and diagnosis and treatment of these patients.

**Key words:** macrophage activation syndrome

### INTRODUCCIÓN

El síndrome hemofagocítico (SHF), también llamado síndrome de activación macrofágica o linfocitosis hemofagocítica, es un desorden del sistema

fagocítico-mononuclear, poco frecuente, descrito por primera vez en 1939 por los Especialistas en Pediatría Scott y Robb-Smith como una condición potencialmente fatal,<sup>1</sup> caracterizada por una inflamación desproporcionada que produce fiebre, adenopatías, pancitopenia y proliferación histiocítica en la médula ósea.<sup>2</sup> Es considerado una activación inmune disregulada, patológica y reactiva del sistema fagocítico-mononuclear, acompañada de una respuesta inflamatoria excesiva, a consecuencia de la disfunción de las células natural killer (NK), que lleva a la sobreestimulación por citoquinas, proliferación y migración ectópica de células T citotóxicas y a la proliferación generalizada de los histiocitos, con marcada hemofagocitosis en la médula ósea, el bazo y los ganglios linfáticos (o ambos).<sup>3,4</sup> Este padecimiento puede presentarse de forma primaria (asociado a mutaciones genéticas) o con etiología multifactorial en sus formas secundarias, relacionado con infecciones -sobre todo por virus, especialmente el virus de Epstein-Barr (VEB)-, neoplasias (asociado a linfomas T), enfermedades autoinmunes e inmunosupresión medicamentosa.<sup>5,6</sup> El cuadro clínico se caracteriza por fiebre, citopenias, esplenomegalia, hemofagocitosis en la médula ósea, los ganglios, el bazo o el hígado, hipertrigliceridemia, hiperferritinemia e hipofibrinogenemia.<sup>5,6</sup> La mortalidad es alta, por lo que es importante conocer y tener presente este trastorno e iniciar de forma temprana el tratamiento.

Se analizó retrospectivamente la historia clínica de la paciente con diagnóstico de SHF estudiada en el Hospital Provincial Universitario "Arnaldo Milián Castro" de la Ciudad de Santa Clara, Provincia de Villa Clara, la que falleció a los 21 días de estadía hospitalaria. Se registraron los resultados de los exámenes realizados: medulograma, hemogramas, lámina periférica, coagulograma, hemoquímica, hemocultivos, coprocultivo, urocultivos, ultrasonidos de abdomen, mama y tiroides, ecocardiograma y rayos X (Rx) de tórax, mediante los que no pudo determinarse una causa infecciosa bacteriana, inmunológica o neoplásica que diera explicación a este proceso. Se presentan los diagnósticos anatomopatológicos finales por la necropsia practicada a la paciente.

## INFORMACIÓN DE LA PACIENTE

Mujer de 48 años de edad, piel blanca y ama de casa, con historia de aparente salud, que acudió el día 14 de septiembre del año 2016 al Cuerpo de Guardia del Hospital "Arnaldo Milián Castro" por fiebre, debilidad y pérdida de peso; el Especialista que la recibió decidió su ingreso. Un mes antes de su ingreso presentaba, diariamente, fiebre que alcanzaba 39 y hasta 40°C, sin horario específico, acompañada de escalofríos y seguida de diaforesis. Tres días después de comenzar con fiebre notó una coloración amarilla en su piel y en "los ojos". Se sentía muy decaída, sin apetito y comenzó a perder peso. Acudió a su consultorio en dos ocasiones: en la primera el médico le diagnosticó infección urinaria, para la que recibió tratamiento con ciprofloxacino, y en la segunda bronconeumonía, para lo que se le prescribió penicilina cristalina intramuscular (IM) cada seis horas y azitromicina, 250mg diarios por la vía oral (VO); con este tratamiento no consiguió la apirexia, por lo que acudió al Departamento de Urgencias del

Hospital "Mártires del 9 de abril" de la Ciudad de Sagua la Grande, allí le realizaron hemograma:

Hematocrito (Hto): 0,19vol%

Plaquetas:  $40 \times 10^9$ /l

Fue remitida al Hospital "Arnaldo Milián Castro"; se le realizó un nuevo hemograma:

Hto: 0,18vol%

Plaquetas:  $60 \times 10^9$ /l

Prueba de Coombs directa: negativa

Lámina periférica: se observaron células inmaduras.

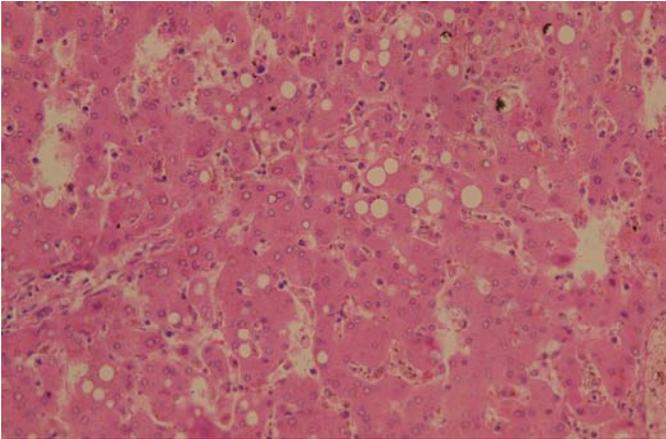
Al examen físico se constató palidez mucosa con discreto tinte ictérico, estaba conciente, orientada (con un Glasgow de 15 puntos), sin focalidad neurológica y sin signos meníngeos; los campos pulmonares estaban claros, sin estertores, no se auscultó roce pleural; la tensión arterial (TA) era de 110/70mm/Hg, la frecuencia cardíaca (FC) de 120 latidos por minuto, no se auscultaron soplos, roce pericárdico ni tercer o cuarto ruidos, no se observaron signos oslerianos. El abdomen estaba suave, no reactivo. Se palpó hepatomegalia no dolorosa de 4cm, de superficie lisa, y esplenomegalia de 3-4cm.

Fue ingresada en la Sala de Medicina D con diagnóstico de síndrome febril prolongado y trombocitopenia severa; se indicó una transfusión urgente de dos unidades de glóbulos. Quince minutos después de la transfusión presentó fiebre de 39°C, intenso escalofrío y disnea de instalación súbita, con taquipnea de 60rpm. Se auscultaron estertores crepitantes en ambas bases pulmonares, por lo que se medicó con hidrocortisona -200mg EV- y difenhidramina -20mg EV-; se planteó la posibilidad de lesión pulmonar asociada a la transfusión, TRALI (transfusión associated lung injury, por sus siglas en inglés), mediada por anticuerpos y por tratarse de una paciente del sexo femenino, posiblemente sensibilizada por embarazos anteriores, por lo que se le administró un gramo de metilprednisolona en 100ml de solución salina fisiológica, en una hora.

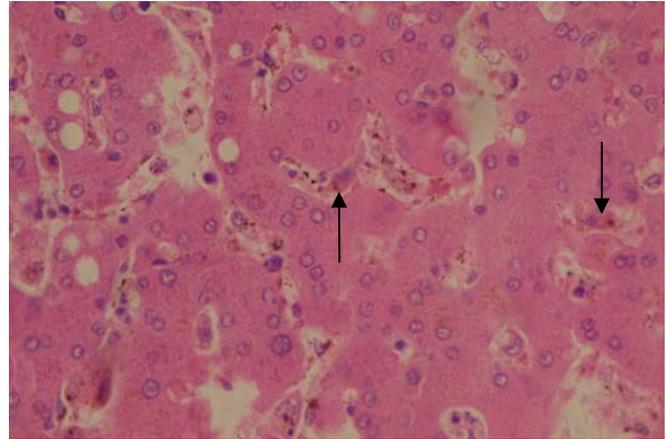
En el segundo día de su ingreso se le realizó un medulograma: lámina periférica: eritrocitos con anisocitosis, policromatofilia hipocromía y punteado basófilo; leucocitos: leucocitosis ligera a predominio de granulocitos, con mielocitos, metamielocitos y abundantes granulaciones tóxicas; plaquetas: trombocitopenia  $50 \times 10^9$ /l (macroplaquetas); reticulocitos  $60 \times 10^{-3}$ /l; médula ósea hiper celular, no se observaron células ajenas al parénquima, células plasmáticas <10%, linfocitos <30%, blastos <5%; granulopoyético con ligera hiperplasia; eritroide con ligera hiperplasia con mamelones citoplasmáticos.

Conclusiones: bicitopenia de causa periférica. ¿Evans Fisher?, ¿síndrome hemofagocítico? (figuras 1, 2, 3 y 4).

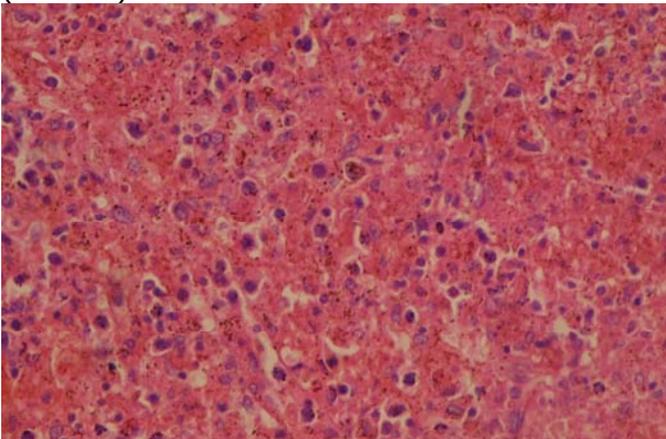
Sugerencias: realizar fibrinógeno y triglicéridos para descartar SHF en el curso de estado séptico. Continuaba con fiebre, por lo que se prescribieron medidas generales y se indicaron exámenes complementarios y cultivos, PCR para citomegalovirus, herpes virus y VEB.



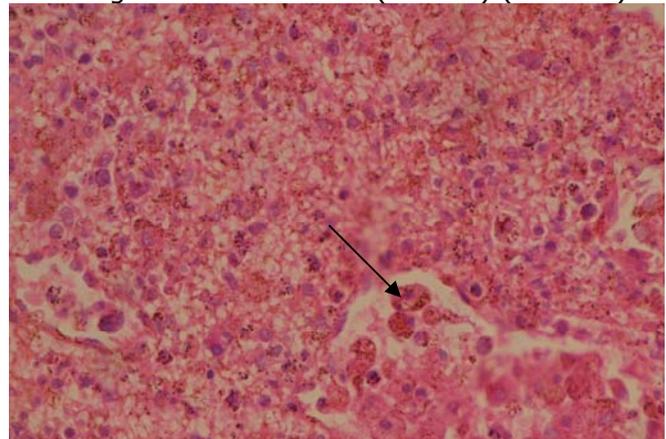
**Figura 1.** Esteatosis hepática macronodular (HEx200)



**Figura 2.** Parénquima hepático con hemofagocitosis sinusoidal (flechas) (HEx200)



**Figura 3.** Parénquima esplénico infiltrado por macrófagos (HEx200)



**Figura 4.** Corte de hilio ganglionar con macrófagos llenos de pigmento de hemosiderina (flecha)

Ecocardiograma: corazón hiperdinámico, función sistólica global (FSG) conservada, TAPSE 28, insuficiencia mitral y tricuspidea ligeras por Doppler color, no se observaron vegetaciones, vena cava inferior (VCI) de 18mm, colapso >50%.

Rx de tórax: índice cardiotorácico (ICT) en límites normales, no lesiones pleuro pulmonares (PP), no lesiones óseas de la caja torácica.

Ultrasonido (US) de tiroides y mama: ambos normales.

US abdominal: hígado rebasa en 4cm el reborde costal (RC), bazo de ecogenicidad homogénea, mide 15x6,5cm, vesícula biliar, páncreas y ambos riñones normales, no se observaron adenopatías intraabdominales.

Proteína C reactiva: positiva

Hemocultivos seriados (seis): sin crecimiento bacteriano

Coprocultivo: no se aislaron enterobacterias patógenas

Urocultivos (tres): sin crecimiento bacteriano

Gota gruesa: negativa

Prueba para Brucellas: negativo

Colesterol: 3,79mmo/l

Triglicéridos: 6,59mmol/l

IgG: 1,2g/l, IgM: 0,58g/l, IgA: 1,2g/l, C3: 0,99g/l, C4: 0,25g/l

Células LE (lupus eritematoso): negativa

Glicemia: 5,05mmol/l

Creatinina: 23micromol/l

Ácido úrico: 145mmol/l

Albúmina: 21,5g/l

Transaminasa glutámico pirúvica (TGP): 21,3UI/l

Coagulación, sangramiento, tiempo de protrombina y tiempo parcial de tromboplastina activado con kaolín (TPTk) normales.

Continuó con fiebre alta y al tercer día se inició tratamiento con fluconazol -300mg VO- y cotrimoxazol (400/80mg) -dos tabletas cada 12 horas-.

Se recibió un Hto de 0,18vol/%, por lo que se le transfundieron dos unidades de glóbulos, sin complicaciones, previa desensibilización con difenhidramina e hidrocortisona; se apreció muy discreta mejoría, pero con persistencia de la fiebre, por lo que se suspendió el cotrimoxazol y se comenzó con vancomicina y ceftazidima, se mantuvo el fluconazol oral y se agregaron el intacglobin (IgG) -200mg/Kg/día/cinco días- e hidrocortisona -200mg/día-.

Se repitió hemograma al cuarto día:

Hemoglobina (Hb): 62g/l

Leucograma:  $4,5 \times 10^9/l$

Plaquetas:  $27 \times 10^9/g/l$

Se recibió un anticoagulante (AC) lúpico positivo y se constató melena y sangramiento por las encías. Se añadió al tratamiento metilprednisolona -un gramo diario- y se transfundió con dos unidades de glóbulos, ocho unidades de plaquetas cada 12 horas y plasma fresco congelado, 500ml cada ocho horas. Evolucionó mal y en el noveno día de su estancia se observó críticamente enferma, con edema generalizado, pancitopénica, febril y con dificultad respiratoria, por lo que fue trasladada a la Unidad de Cuidados Intermedios (UCIM); se planteó insuficiencia respiratoria aguda por bronconeumonía, síndrome séptico y SHF, por lo que fue intubada y se inició ventilación artificial mecánica (VAM) con modalidad IPPV. Fueron añadidos al tratamiento ganciclovir -350mg cada ocho horas- y ciclosporina -200mg diarios-. Una gasometría realizada posteriormente ofreció valores normales, con una relación  $PO_2/FiO_2$  de 351. Al tercer día de su ingreso en la UCIM se separó de la VAM y se procedió a extubarla, lo que fue bien tolerado por la paciente. Se reportó estable durante varios días, por lo que se decidió su traslado a la Sala de Medicina B a los 17 días de estadía hospitalaria, después de haber permanecido ocho días en la UCIM, con el mismo régimen de antimicrobianos y prednisona -30mg EV cada 12 horas-. Continuó con fiebre de 39°C; se recibieron los resultados de otro hemograma:

Hto: 0,26vol%

Leucocitos:  $4,0 \times 10^9/l$

Plaquetas:  $10 \times 10^9/g/l$

Se inició tratamiento con meropenem y se mantuvo la vancomicina. El día 21 de su ingreso se agravó su estado y presentó hipotensión; en la noche presentó

intensa disnea, inestabilidad hemodinámica con hipotensión y taquicardia y pérdida de la conciencia. Se declaró fallecida a las 8.15pm.

Resultados de la autopsia:

Causa directa de muerte: choque multifactorial

Causa indirecta de muerte: anemia aguda

Causa básica de muerte: síndrome hemofagocítico primario

Otros diagnósticos: antracosis pulmonar, atelectasia posterobasal, enfisema apical, infartos esplénicos, hepatoesplenomegalia con estasis hepático crónico y esteatosis hepática macronodular.

## DISCUSIÓN

El primer término utilizado en la literatura para el SHF fue linfocitosis hemofagocítica, por Farquhar y Claireaux, en 1952, como una reticulosis medular hereditaria. En 1979 se describió el síndrome asociado a infección viral por Risdall y colaboradores y, posteriormente, Hadchouel y colaboradores, en 1985, describieron un paciente con el mismo síndrome asociado a enfermedad reumática.<sup>7</sup>

Los SHF sistémicos tienen como característica principal la proliferación no maligna de histiocitos que poseen una intensa actividad hemofagocítica, la que se manifiesta en el bazo, la médula ósea, los ganglios linfáticos y el hígado.<sup>5</sup> Incluyen formas familiares primarias, que aparecen en la niñez, y formas secundarias, que se asocian a infecciones o a procesos malignos y afectan a un mayor rango de edades y resultan, frecuentemente, en fallo de múltiples órganos.<sup>6</sup> Este trastorno está relacionado con un defecto en la citotoxicidad celular y también con el gen de la perforina, una proteína relacionada con la activación de macrófagos. En todos los tipos de SHF la activación macrofágica ocurre por aumento de niveles de citoquinas liberadas por macrófagos o células T. El espectro clínico es variable, pero los pacientes presentan rasgos de enfermedad grave con fiebre alta, síntomas constitucionales, adenopatías, citopenias, hepatoesplenomegalia e hiperferritinemia.<sup>7</sup> Los datos analíticos asociados revelan una coagulopatía con rasgos de coagulación intravascular diseminada, alteraciones en la función hepática y aumento de los niveles de triglicéridos.<sup>5</sup> El examen de la médula presenta citopenias de dos o tres líneas, con variable densidad celular en el cilindro y con hiperplasia histiocítica y prominente hemofagocitosis. Abundantes histiocitos de aspecto citológicamente benigno muestran sus citoplasmas ocupados por células hematopoyéticas maduras e inmaduras, vacuolas y gránulos.

El SHF reactivo es una condición poco común, con varias asociaciones, entre las que deben ser recordadas las infecciones virales, especialmente el VEB,<sup>8</sup> y las neoplasias hematológicas, entre las que se destaca el linfoma de Hodgkin.<sup>9</sup> Es más frecuente en hombres de mediana edad y debe ser considerado en pacientes con fiebre de origen desconocido acompañada de citopenias y deterioro en la función de otros órganos. Para homogeneizar el diagnóstico comenzaron a desarrollarse criterios específicos por Henter, en 1991, que luego fueron

actualizados en 2004 por la sociedad del histiocito, entre ellos: fiebre de  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ , esplenomegalia, citopenias con afectación de por lo menos dos de las tres líneas, hipertrigliceridemia en ayunas ( $>265\text{mg}\% = 2,99\text{mmol/l}$ ) o hipofibrinogenemia ( $<150\text{mg}\% = 3,87\text{mmol/l}$ ), hemofagocitosis en la médula ósea, el bazo, los ganglios linfáticos o el hígado, disminución o ausencia de actividad de las células natural killer (NK), ferritina  $>500\text{ng/ml}$ , CD25 soluble elevado; se exigen cinco de ellos como patrón de referencia para la identificación del síndrome.<sup>10,11</sup>

La biopsia de médula ósea, así como el estudio de la función hepática, los triglicéridos y la ferritina deben ser parte de la evaluación inicial. La presencia de numerosos histiocitos y células fagocíticas obligan a descartar infección o malignidad subyacente.

El tratamiento del SHF secundario en adultos no está claro y se basa en las características de cada caso. Se utilizan los esteroides, con indicación principal en linfomas y enfermedades autoinmunes; el etopósido ha sido efectivo en casos de SHF asociado a VEB; la ciclosporina ha sido efectiva en casos de infecciones virales y autoinmunes y la inmunoglobulina (Ig) IV se ha usado en SHF por CMV con buenos resultados;<sup>12</sup> actualmente se investigan terapias como anticuerpos anticitoquinas y terapia génica.<sup>13-15</sup>

En muchas situaciones la causa no se evidencia, por lo que debe iniciarse tratamiento empírico precozmente, incluidos inmunoterapia y quimioterapia, agentes citotóxicos e inmunosupresores, además de terapia antiviral, antifúngica y antibacteriana de amplio espectro.

La evolución en general es extremadamente mala, con un curso rápido, agresivo y alta morbimortalidad.

Este caso reúne gran parte del espectro descrito, tanto clínico como morfológico, de los síndromes hemofagocíticos. En ella no se pudo demostrar la asociación con infecciones virales o por oportunistas, neoplasias, colagenosis o medicamentos desencadenantes del cuadro. Si existió una causa para la inmunosupresión no pudo ser precisada. El éxito puede justificarse tanto por el SHF como por las complicaciones favorecidas por la inmunosupresión que el propio síndrome y el tratamiento provocaron en la paciente.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Scott R, Robb-Smith A. Histiocytic medullary reticulosis. Lancet. 1939 Jul 22;234(6047):194-8.
2. Larroche C. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: Diagnosis and treatment. Joint Bone Spine. 2012 Jul;79(4):356-61. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.10.015.
3. Verdugo LP, Rodríguez ZN, Tordecilla CJ, Soto AV. Síndrome hemofagocítico secundario en pediatría. Experiencia clínica en ocho casos. Rev Chil Pediatr [Internet]. 2005 [citado 2 Nov 2016];76(4):397-403. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0370-41062005000400010](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062005000400010)

4. Maakaroun NR, Moanna A, Jacob JT, Albrecht H. Viral infection associated with haemophagocytic syndrome. *Rev Med Virol*. 2010 Mar;20(2):93-105. doi: 10.1002/rmv.638.
5. Shinsaku I, Shigryoshi H, Shinjiro T. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in infancy and childhood. *J Pediatr*. 1997 Mar;130(3): 352-57.
6. Kumakura S. Hemophagocytic syndrome. *Int Med*. 2005 Abr;44(4):278-80.
7. Ivo Ronchi I, Petrovicz J, Baldissera NV, Neves de VC, Morikuni FM, Lima LG, et al. Síndrome hemofagocítica. Relato de caso. *Rev Bras Clin Med São Paulo [Internet]*. 2011 Set-Out [citado 2 Nov 2016];9(5):382-8. Disponible en: <http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2011/v9n5/a2254>
8. Imashuku S. Treatment of Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis (EBV-HLH). update 2010. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011 Jan;33(1):35-9. doi: 10.1097/MPH.0b013e3181f84a52
9. Espinosa Bautista KA, Garcíadiego Fossas P, León Rodríguez E. Síndrome hemofagocítico. *Conceptos actuales. Gac Méd Méx*. 2013;149:431-7.
10. Henter JI, Horne A, Arico M, Egeler RM. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer [Internet]*. 2007 Feb [citado 2 Nov 2016];48(2):124-31. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/6851976\\_HLH-2004\\_Diagnostic\\_and\\_therapeutic\\_guidelines\\_for\\_hemophagocytic\\_lymphohistiocytosis](https://www.researchgate.net/publication/6851976_HLH-2004_Diagnostic_and_therapeutic_guidelines_for_hemophagocytic_lymphohistiocytosis)
11. Sandoval RE, Camacho MI, Eduardo SN, Plascencia TO, Navarro OE, Ortiz AF. Hemophagocytic syndrome associated to hepatitis. *Rev Alerg Méx [Internet]*. 2016 Ene-Mar [citado 2 Nov 2016];63(1):91-94. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/articles/26943833/>
12. Hot A, Madoux MH, Viard JP, Coppéré B, Ninet J. Successful treatment of cytomegalovirus-associated hemophagocytic syndrome by intravenous immunoglobulins. *Am J Hematol [Internet]*. 2008 Feb [citado 2 Nov 2016];83(2):159-62. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17849465>
13. Bode S, Lehmborg K, Maul-Pavicic A, Vraetz T, Janka G, Stadt U, et al. Recent advances in the diagnosis and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arthritis Res Ther*. 2012 Jun 8;14(3):213. doi: 10.1186/ar3843.
14. Jordan M, Allen C, Weitzman S. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2011 Oct 13;118(15):4041-52. doi: 10.1182/blood-2011-03-278127
15. Marsh RA, Allen CE, McClain KL. Salvage therapy of refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis with alemtuzumab. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Jan;60(1):101-9. doi: 10.1002/pbc.24188.

Recibido: 5-5-2017

Aprobado: 23-8-2017

**Luis Alberto Santos Pérez.** Hospital Clínico Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro". Avenida Hospital Nuevo e/ Doble Vía y Circunvalación. Santa Clara, Villa Clara, Cuba. Código Postal: 50200 Teléfono: (53)42270000 [santosla@infomed.sld.cu](mailto:santosla@infomed.sld.cu)