

NOTA CLÍNICA



Gaceta Médica de Bilbao. 2014;111(2):42-44

Síndrome hemofagocítico: a propósito de un caso

Carla de la Guerra Acebal^b, Idoia Madariaga Ordeñana^a, Arantzazu Maiz Egaña^b, Ana Moreno Rodrigo^b, Esperanza Montero Aparicio^b

(a) Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Basurto. Bilbao, Bizkaia

(b) Servicio de Medicina Interna. Hospital Mendaro. Mendaro, Gipuzkoa

Recibido el 5 de febrero de 2014; aceptado el 20 de marzo de 2014.

PALABRAS CLAVE

Síndrome hemofagocítico.
Fiebre de origen desconocido.

Resumen: Presentamos el caso de una mujer 50 años, con antecedente de TBC ganglionar correctamente tratada a los 15 años de edad, que ingresa en nuestro servicio por cuadro febril y alteración analítica, siendo diagnosticada de síndrome hemofagocítico de origen no filiado. Se realiza a continuación una revisión del tema por lo poco frecuente de la entidad y la importancia de un rápido diagnóstico para evitar un fatal desenlace.

© 2014 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Hemophagocitic syndrome.
Fever of unknown origin.

Hemophagocitic syndrome: a case and review

Abstract: We present the case of a 50 years old woman, with a history of nodal tuberculosis properly treated at 15 years old. She was admitted to our Service with fever and laboratory abnormality, being diagnosed with hemophagocytic syndrome of unknown origin. We review the subject according to its rare entity and the importance of prompt diagnosis to avoid a fatal outcome.

© 2014 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

GILTZA-HITZAK

Síndrome hemofagocítico.
Jatorri ezezaguneko sukarra.

Hemofagocitiko sindromea: Kasu baten kontura

Laburpena: 50 urteko emakume baten kasua aurkeztuko dugu, gure ospitalean sukarrekin ingresatu zena eta jatorri jakinik gabeko síndrome hemofagocitiko diagnostikatu zitzaiona. Entitate hau oso arraroa denez, heriotza ekiditeko diagnostiko azkarra oso garrantzitsua da, baina zaila. Horregatik, gai honen azterketa egin dugu.

© 2014 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Eskubide guztiak gordeta.

Introducción

El síndrome hemofagocítico es una rara entidad clínica, especialmente en adultos, caracterizada por una proliferación generalizada, no maligna, de histiocitos, con gran actividad hemofagocítica. Este síndrome forma parte del grupo de enfermedades linfocíticas hemofagocíticas, y clásicamente se divide en la forma primaria o familiar y en la forma secundaria o adquirida; aunque en ausencia de pruebas genéticas confirmatorias puede ser difícil hacer la diferenciación entre ambas formas de presentación. El cuadro clínico se caracteriza por fiebre sin claro origen, hepatoesplenomegalia y alteraciones analíticas características como citopenias, elevación de ferritina, LDH y enzimas hepáticas, así como coagulopatía. Desde el punto de vista histopatológico, la existencia de hemofagocitosis en la médula ósea, el bazo o los ganglios linfáticos, la falta de hallazgos malignos y un 2% de células con actividad hemofagocítica ayudan en el diagnóstico, aunque no son imprescindibles. La mortalidad es alta, por lo que es necesario un alto índice de sospecha e iniciar lo más precozmente posible el tratamiento.

Caso clínico

Presentamos el caso de una mujer de 50 años, con antecedente destacable de tuberculosis correctamente tratada hace más de 20 años y sin ningún antecedente familiar de interés, que ingresa en nuestro servicio por cuadro clínico de unos días de evolución de fiebre elevada y quebrantamiento del estado general, sin otra clínica infecciosa organotópica asociada. En la exploración física destaca fiebre elevada de 39.2 °C junto con rash eritematoso de predominio en zona superior de tronco, sin signos meníngeos asociados. No se palparon adenopatías en territorios accesibles así como tampoco megalias abdominales, y el resto de la exploración también resultó anodina. En la analítica llamaba la atención elevación de enzimas hepáticas (GPT 316 U/L, GOT 268 U/L, GGT 81 U/L, fosfatasa alcalina 131 U/L) junto con elevación de reactantes de fase aguda (LDH de 1329 mg/L, ferritina de 40000 ng/mL, PCR 176 mg/L, procalcitonina 2.81 ng/mL), triglicéridos de 332 mg/dl, alteración de la coagulación con índice de protrombina 68% e INR 1.4 y leucocitosis de 9.500 con 95% neutrófilos y 2% de cayados y bicitopenia con hemoglobina de 11 g/dl y 69.000 plaquetas. Los cultivos de sangre y orina realizados resultaron negativos así como las serologías de VIH, VHB, VHC, CMV, VEB, toxoplasma, treponema pallidum, parvovirus B19, virus herpes 6 y virus influenza. La ecografía mostró una esplenomegalia de 152 cm y la radiografía de tórax no demostró ningún foco neumónico.

Ante la sospecha de síndrome hemofagocítico se realizó biopsia de médula ósea en la que se observó una médula ligeramente hiper celular, con aumento de macrófagos, hemofagocitosis significativa y serie mieloide con refuerzo de la granulocitosis.

Desde el servicio de Urgencias, ante la fiebre y los datos analíticos elevados de infección se instauró tratamiento con ceftriaxona que mantuvimos por la defervescencia y la mejoría subjetiva de la paciente. Con el

diagnóstico realizado, aunque sin claro origen etiológico, se trasladó al hospital terciario de referencia, dada la gravedad del caso, para optimizar el tratamiento y llevar a cabo el control evolutivo que resultó exitoso con el tratamiento antibiótico y corticoideo, sin necesidad de añadir quimioterápicos. Continúa con controles en consultas externas de hematología en la actualidad.

Discusión

El síndrome hemofagocítico o linfocitosis hemofagocítica fue descrito por primera vez en 1939 como una rara enfermedad caracterizada por fiebre, adenopatías, pancitopenia y proliferación histiocítica en la médula ósea¹. Esta entidad clínica es resultado de una alteración en la regulación de la activación macrófaga, resultado de la disfunción de las células *natural killer*, que lleva a sobreestimulación, proliferación y migración ectópica de células T, así como a una liberación de citosinas inflamatorias que pueden condicionar un daño tisular irreversible y mortal. La incidencia se estima en 1,2 casos/millón de individuos/año, aunque probablemente es una cifra subestimada ya que en muchas ocasiones es una entidad que no se sospecha².

Existen dos formas de presentación: la primaria y la secundaria. La forma hereditaria o primaria sigue un patrón autosómico recesivo y se presenta generalmente en la infancia, típicamente entre el primer y sexto mes de vida, aunque se han reportado algunos casos tardíos³. Se han identificado ya varias mutaciones genéticas y pueden asociarse a otros síndromes de inmunodeficiencia como el síndrome de Griscelli, el síndrome Chediak-Higashi o la enfermedad linfoproliferativa ligada a X. El síndrome hemofagocítico adquirido se asocia a causas infecciosas, neoplásicas, enfermedades autoinmunes, algunos fármacos o algunas enfermedades metabólicas⁴, y también existen casos descritos tras trasplante de hígado y riñón⁵. Las infecciones virales son las principalmente asociadas, especialmente el virus de Epstein Barr; sin embargo también puede ser desencadenado por otros virus (CMV, VHA, VHB, virus herpes, VIH) así como también están descritos casos secundarios a infección bacteriana o fúngica⁶. Puede asociarse asimismo a neoplasias, principalmente de origen linfoproliferativo, o a enfermedades reumatológicas como la artritis reumática idiopática juvenil o el lupus eritematoso sistémico. Cuando el síndrome se vincula a enfermedad autoinmune se denomina síndrome de activación de macrófagos.

Clínicamente puede presentarse en forma de fiebre de origen desconocido, hepatitis o encefalitis en los casos más graves, pudiendo existir también afectación cutánea con diversas formas de presentación así como afectación respiratoria o cardíaca, disfunción renal con hiponatremia probablemente secundaria a mecanismo SIADH y sangrado en distintos territorios por coagulopatía y disfunción hepática. La fiebre y la hepatoesplenomegalia son los síntomas más frecuentes, estando presentes en el 75% de los casos. Los hallazgos analíticos más frecuentes son alteración de enzimas hepáticas (GOT, GPT, fosfatasa alcalina, GGT, albúmina, bilirrubina

total), elevación de LDH, ferritina por encima de 500, coagulopatía con elevación de dímero-D e hipofibrinogenemia y pancitopenia, principalmente trombopenia y anemia. Si existe clínica neurológica ha de realizarse también una resonancia magnética cerebral así como un análisis del líquido cefalorraquídeo en el que habitualmente existe pleocitosis y proteinorraquia. La prevalencia de hemofagocitosis va desde el 25 al 100% por lo que un estudio negativo de médula ósea no excluye el diagnóstico⁷, que podremos apoyar si se cumplen 5 de los siguientes criterios establecidos por la Histiocyte Society en 1994^{8,9}:

Criterios clínicos

- Fiebre (>7 días \geq 38,5 °C)
- Esplenomegalia (\geq 3 cm)

Criterios de laboratorio

- Bicitopenia
 - Hemoglobina <9 g/l
 - Plaquetas < 100.000/ μ l
 - Neutrófilos < 1.000/ μ l
- Hipertrigliceridemia (> 3 mmol/l en ayunas)
- y/o hipofibrinogenemia (<1,5 g/l)
- Ferritina > 500 μ g/l
- Actividad NK disminuida o ausente
- CD25 soluble > 2.400 IU/ml

Criterio histológico

- Hemofagocitosis en médula ósea, bazo o ganglio linfático

En los pacientes con formas secundarias el tratamiento etiológico y de soporte es el de elección, reservándose el tratamiento con corticoides, quimioterápicos e inmunosupresores para los casos más graves y refractarios. El pronóstico ha mejorado con los años, con la introducción del primer protocolo internacional desarrollado por la Histiocyte Society en 1994 y recientemente modificado en 2004, en el que se emplea dexametasona, etopósido y metotrexato intratecal, principalmente; no obstante los resultados no son los esperados, probablemente porque ambos esquema de tratamiento se basan en estudios realizados en menores de 18 años^{8,9}. En los casos de más gravedad y sin respuesta a ningún tipo de tratamiento se puede intentar la realización de un trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéti-

cas, con resultados muy dispares en las formas secundarias y algo más esperanzadores en las primarias¹⁰.

Conflicto de intereses

Todas las autoras declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

Financiación

Nuestro trabajo de revisión no ha contado con ningún tipo de financiación.

Bibliografía

- 1 Scott R, Robb-Smith A. Histiocytic medullary reticulosis. *Lancet* 1939;2:194-8.
- 2 Henter J, Elinder G, Soder O, Ost A. Incidence in Sweden and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Paediatr Scand*. 1991;80:42-35.
- 3 Allen M, De Fusco C, Legendre F et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: how late can the onset be? *Haematologica* 2001;86:499-503.
- 4 Janka GE, Imashuku S, Elinder G et al. Infection and malignancy-associated hemophagocytic syndromes. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998;12:435-44.
- 5 Karras A, Thervet E, Legendre C. Hemophagocytic syndrome in renal transplant recipients: report of 17 cases and review of literature. *Transplantation* 2004;77:238-43.
- 6 Fismas DN. Hemophagocytic syndromes and infection. *Emerg Infect Dis* 2000;6:601-8.
- 7 Espinosa K. Síndrome hemofagocítico: conceptos actuales. *Gac Med Mex* 2013;149:431-7.
- 8 Henter J, Elinder G, Ost A. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. The FHL Study group of the Histiocyte society. *Semin Oncology* 1991;18:29-33.
- 9 Henter J, Horne A, Arico M et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatric Blood Cancer* 2007;48:124-31.
- 10 Metha R, Smith R. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): a review of literature *Med Oncol* 2013;30:740-47.