



NOTA CLÍNICA

Síndrome hemofagocítico asociado a infección viral por citomegalovirus

J.J. Núñez Bacarreza^{a,*}, L. Montiel López^a y J.R. Núñez del Prado Alcoreza^b

^a Unidad de Terapia Intensiva, Hospital Ángeles México, Distrito Federal, México

^b Departamento de Pediatría, Hospital Ángeles Pedregal, Distrito Federal, México

Recibido el 12 de noviembre de 2009; aceptado el 24 de marzo de 2010

Disponible en Internet el 13 de mayo de 2010

PALABRAS CLAVE

Síndrome hemofagocítico;
Infección;
Citomegalovirus;
Diagnóstico;
Enfermedad

KEYWORDS

Hemophagocytic syndrome;
Infection;
Cytomegalovirus;
Diagnosis;
Pathology

Resumen Se presenta el caso clínico de una paciente de 19 años, con datos clínicos de síndrome hemofagocítico asociado a infección viral por citomegalovirus, con evolución tórpida y desfavorable que llega al fallecimiento. Se revisan los principales conceptos y características del síndrome hemofagocítico, haciendo énfasis en las actuales normas de consenso y en las variaciones en el tratamiento de acuerdo con guías internacionales.

© 2009 Elsevier España, S.L. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

Hemophagocytic syndrome associated with Cytomegalovirus viral infection

Abstract The clinical case of a 19-year old woman with the clinical criteria of Cytomegalovirus (CMV) viral associated with Hemophagocytic syndrome (VAHS) is presented. The clinical outcome was poor and rapidly progressive, ending in exitus letalis. The principal concepts and characteristics of the Hemophagocytic syndrome are discussed, stressing the current consensus rules and the variations in management according to international guidelines.

© 2009 Elsevier España, S.L. y SEMICYUC. All rights reserved.

Introducción

El síndrome hemofagocítico (SHF) es una entidad multicausal con hallazgos clínicos y paraclínicos comunes, caracterizado por afección al estado general, fiebre, hepatoesplenomegalia, falla hepática, pancitopenia, adenopatías y

coagulopatía, todo esto acompañado de proliferación de tejido linfohistiocitario y hemofagocitosis.

Se ha descrito una forma primaria familiar y varias secundarias, relacionadas con procesos infecciosos, neoplásicos y autoinmunitarios.

La fisiopatología del SHF, que aún no está completamente comprendida, tiene como factor común a la activación del tejido linfohistiocitario secundaria a la hipercitoquinemia que deriva de la activación de linfocitos T¹.

El presente artículo tiene la finalidad de comunicar un caso de SHF asociado a infección viral (SHAV) por

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: juanjosenuba@hotmail.com
(J.J. Núñez Bacarreza).

citomegalovirus (CMV) y mostrar los aspectos actuales más relevantes del SHF.

Caso clínico

Se trata de una paciente de 19 años de edad, de sexo femenino, que ingresa a la unidad de terapia intensiva. Su cuadro clínico se caracteriza por deterioro del estado general, ictericia generalizada, coluria, acolia e hipertermia de 40°C; todos estos datos presentes por 5 días previos al ingreso.

La paciente tiene antecedentes de múltiples focos de equimosis en los 3 meses previos, uso de anticonceptivos orales un mes antes del ingreso, infección de vías respiratorias altas un mes atrás, exposición a pinturas vinílicas 2 semanas atrás, hábitos sociales referidos de etilismo y tabaquismo, carga genética para hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus de tipo 2.

Se realiza el tratamiento en unidad de cuidados intensivos (UCI) durante 12 días; la evolución es desfavorable y culmina en fallecimiento, con las siguientes características relevantes:

Al ingreso, la paciente se encuentra orientada en tiempo, espacio y persona, presenta signos de deshidratación mucocutánea moderada e ictericia generalizada, hipotensión arterial e hipoperfusión tisular. Sin datos de insuficiencia cardíaca, el hemograma reporta leucocitopenia (1.300 leucocitos/ μ l) y trombocitopenia (59.600 plaquetas/dl).

Con estos datos, se evalúa como insuficiencia hepática en estudio y choque hipovolémico/séptico, por lo que se inicia tratamiento según objetivos de la Surviving Sepsis Campaign, 2008.

Se realiza valoración por parte de los servicios de gastroenterología y hematología, los que inicialmente descartan un cuadro infeccioso y destacan la insuficiencia hepática grave (bilirrubina total de 13,8 mg/dl, bilirrubina no conjugada de 12,1 mg/dl, GOT de 3.046 UI/l, GPT de 1.538 UI/l) y presencia de insuficiencia renal aguda (creatinina de 4,5 mg/dl, BUN de 106,6 mg/dl). La UCI clasifica el cuadro como APACHE II, con 27 puntos (mortalidad del 70,5%).

El cuadro se complica por la presencia de hemorragia pericatéter y en mucosas y datos de coagulopatía a los que se añade bradialia; sin embargo, no se encuentran datos de hipertensión intracraneal ni de focalización. Se realizan estudios serológicos, donde se encuentran anticuerpos anti-CMV de tipo inmunoglobulina (Ig) G.

Una nueva valoración que realiza hematología la evalúa como falla medular (la biopsia medular revela histiocitosis [fig. 1]); además, se encuentran en el hemograma: eritrocitos de $3,415 \times 10^6$ / μ l, Hb de 9,8 g/dl, 1.300 leucocitos/ μ l, el 16% de bandas, 68.000 plaquetas/dl y coagulación intravascular diseminada.

Al cuadro se añaden datos de distrés ventilatorio, por lo que se inicia ventilación mecánica no invasiva y se complementan los estudios con ecografía y tomografía computarizada abdominales, las que muestran hepatoesplenomegalia. El distrés respiratorio se incrementa, por lo que se inicia ventilación mecánica invasiva.

A pesar del tratamiento durante la internación, existe notable descenso del volumen urinario y la hemoglobina (7,4 g/dl), por lo que se inicia transfusión de concentrados

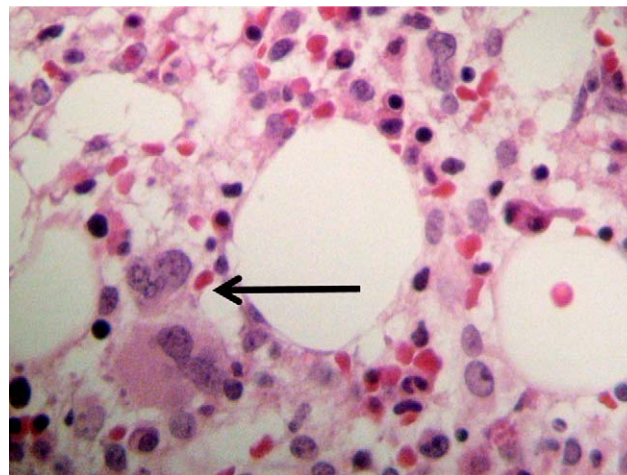


Figura 1 Aspirado de médula ósea $\times 100$, tinción: PAS. En la médula ósea existe una proliferación histiocítica, con presencia en su interior de hematíes, polimorfonucleares, restos de polinucleares, restos de plaquetas (hemofagocitosis). La flecha señala un macrófago con partículas fagocitadas en su citoplasma y restos nucleares.

eritrocitarios. Además, por la mayor afectación ventilatoria, se inician maniobras para reclutamiento alveolar.

Tras 5 días de internación, la paciente presenta datos de hemorragia digestiva, a pesar de contar con tratamiento de inhibición de bomba de protones.

Por las complicaciones y el curso de la enfermedad, se inicia pulso de corticoides y administración de Ig. Se corrige la cobertura antibacteriana de acuerdo con la insuficiencia hepática y al tratamiento farmacológico se le implementa antimicóticos. A pesar de esto, después de la modificación mencionada, la paciente presenta *rash* cutáneo generalizado, por lo que se regula la medicación.

En los siguientes días, la paciente continúa con datos de coagulación intravascular diseminada, por lo que se prosigue con hemoderivados. En los exámenes paraclínicos de estos días resalta acidosis mixta en la gasometría.

Por endoscopia, se constata la persistencia de hemorragia digestiva; sin embargo, no existe repercusión sistémica. A este proceso se suma la reducción del volumen urinario y se incluye la elevación de elementos azoados.

Durante los últimos 3 días de evolución, la paciente continúa con datos de hipoperfusión tisular y mayor descenso del volumen urinario. Además, se determina hipercalemia (6,8 mEq/l) y se realiza el tratamiento de esta; de forma paralela se presenta hipotensión.

El cuadro culmina cuando la paciente presenta taquicardia ventricular con ritmo idioventricular, que pasa a asistolia; a pesar de las maniobras de reanimación cerebrocardiovascular avanzadas, no existe respuesta favorable y concluye en el fallecimiento.

Discusión

El SHF se caracteriza por la proliferación de macrófagos que fagocitan elementos hematopoyéticos y diferentes linajes celulares sanguíneos maduros. Existen diferentes condiciones que llevan a que este proceso se desencadene, entre

Tabla 1 Clasificación: formas de síndrome hemofagocítico (Kumakura 2005)**Primaria**

Linfocitosis hemofagocítica familiar (con sus 4 subtipos: LHHF 1-4)

Secundarias

Síndrome hemofagocítico asociado a infecciones
 Síndrome hemofagocítico asociado a infección viral
 Síndrome hemofagocítico asociado a infección bacteriana
 Síndrome hemofagocítico asociado a parasitosis
 Síndrome hemofagocítico asociado a infección fúngica

Síndrome hemofagocítico asociado a enfermedades autoinmunitarias

Síndrome hemofagocítico asociado a enfermedades malignas
 Síndrome hemofagocítico asociado a linfoma

Otros

Síndrome hemofagocítico asociado a medicación

LHHF: linfocitosis hemofagocítica familiar.

los que se distingue un proceso de alteración genética y varias formas reactivas a entidades de alteración del sistema inmunológico y a infecciones o enfermedad maligna².

Existen variaciones sobre las clasificaciones (tabla 1)³ y los criterios de diagnóstico (tabla 2)^{4,5}, de las que se destaca la división de las formas secundarias y la forma primaria.

Además de los criterios expuestos en la tabla 2, se pueden incluir algunos indicadores que aún están en estudio, como marcadores tempranos de SHF, como el nivel

Tabla 2 Criterios diagnósticos (Henter, 2004), (Emmenegger, 2005)

1. Diagnóstico molecular por análisis genético conocido como causal de HHL
2. Criterios clínicos y paraclínicos (presencia de 5 o más de los siguientes datos)
 - 2.1 Fiebre: con picos mayores a 38,5 °C por más de una semana
 - 2.2 Esplenomegalia: de aproximadamente 3 cm por debajo del arco costal
 - 2.3 Ausencia de evidencia de malignidad
 - 2.4 Citopenias (afectación de 2 o más linajes celulares en el conteo sanguíneo absoluto)
 - 2.4.1 Hemoglobina menor a 9 g/dl (en lactantes menores a 4 semanas, Hb menor a 10 g/dl)
 - 2.4.2 Plaquetas menores a 100.000/ μ l
 - 2.4.3 Neutrófilos menores a 100.000/ μ l
 - 2.5 Hipertrigliceridemia Trigliceridemia en ayunas igual o mayor a 265 mg/dl (mayor a 3 mmol/l)
 - 2.6 Hipofibrinogenemia: fibrinógeno menor a 1,5 g/l
 - 2.7 Actividad de *natural killers* muy baja o ausente
 - 2.8 Ferritina mayor o igual a 500 μ g/l
 - 2.9 CD25 soluble (receptor soluble de IL-2) mayor o igual a 2.400 U/ml

Hb: hemoglobina; HHL: hemofagocitosis histiolinfocitaria; IL: interleucina.

disminuido de ferritina glucosilada⁶ en valores cercanos al 10% en comparación con el rango usual del 60–80%, en personas que no cursan este síndrome.

Las normas terapéuticas se basan principalmente en las guías de los estudios *Hemophagocytic Linpho-Histiocytosis* (HLH, 'Linfo-Histiocitosis hemofagocítica') de 1994 y de 2004, los que recomiendan las siguientes medidas terapéuticas⁵:

Estudio HLH – 1994⁷:

- Inicio de tratamiento con dexametasona y etopósido (VB-16).
- Tratamiento con ciclosporina-A a las 8 h de iniciado el tratamiento anterior.
- Trasplante de células precursoras hematopoyéticas (supervivencia del 80%).

Estudio HLH – 2004⁸:

- Principal variación: la ciclosporina-A se administra desde el inicio del tratamiento.

Ambas pautas terapéuticas incluyen el uso de metotrexato intratecal (3 a 4 dosis) entre la tercera y la sexta semanas si la signosintomatología neurológica incrementa o si la pleocitosis del líquido cefalorraquídeo no mejora en las primeras 2 semanas.

Otras opciones terapéuticas se han planteado, como la utilización de globulina antitímocitos, esteroides, ciclosporina-A y aplicación de metotrexato intratecal.

En el caso descrito, la paciente presenta los siguientes criterios para el SHF: fiebre, esplenomegalia, ausencia de evidencia de enfermedad maligna, citopenia de 3 linajes celulares, hipofibrinogenemia, infiltrado histiocitario en la biopsia de médula ósea. Además de estos criterios, se encuentra asociación a infección mediante la serología positiva para IgG anti-CMV, ya que otros datos de laboratorio que se puedan asociar a la aparición del cuadro habían resultado negativos.

Para poder obtener un curso evolutivo favorable en los pacientes con falla multiorgánica, se deben tomar en cuenta todas las posibilidades del origen de esta. En los pacientes con citopenia de 2 o más linajes celulares o con datos de choque séptico sin foco aparente, la presencia de parámetros como la hiperferritinemia, la coagulopatía, la ferritina glucosilada, entre otros, deben alertar ante la posibilidad de SHF, lo que debe confirmarse mediante la realización temprana de la punción/aspiración de médula ósea y el hallazgo de hemofagocitosis. Esto acelera el diagnóstico y modifica el pronóstico^{9,10}.

La paciente presentó hepatoesplenomegalia, *rash* cutáneo y coagulopatía, lo que concuerda con la descripción clínica de otros autores⁹, principalmente cuando el SHF es asociado a infección viral (SHAV). Este tipo específico de presentación clínica supone un importante patrón de diagnóstico diferencial, sobre la asociación del SHF a otro tipo de infecciones (bacterianas, parasitarias, micosis) o su relación con otro tipo de enfermedades¹¹.

El tratamiento en la UCI y en conjunto con múltiples especialidades se enfoca al soporte vital y al tratamiento específico según las manifestaciones clínicas en la paciente;

sin embargo, se incluyen medidas descritas en las guías del estudio HLH 2004⁸, como son los pulsos de esteroides y la administración de Ig, y se adecua el tratamiento a la etiología asociada. Sin embargo, en este caso no se implementa el uso de otro tipo de medidas, por ejemplo, la administración de estimuladores de colonias como el factor estimulante de colonias de granulocitos, que se ha utilizado en otros países en pacientes con SHAV con una evolución muy favorable^{12,13}.

La evolución rápidamente desfavorable de la paciente se encuentra descrita como parte del curso del SHAV, al igual que la asociación con el CMV. A pesar de esto, no se debe descartar la posibilidad de infección mixta en este tipo de pacientes¹⁴.

Cuando se logre documentar con mayor amplitud la utilización de marcadores tempranos de SHF, se podrá facilitar el trabajo del clínico en el tratamiento de este. Al respecto, existen estudios prometedores en el hallazgo de un marcador temprano para el SHF: la disminución marcada de porcentajes de ferritina glucosilada, pero esto se encuentra aún en estudio.

Es importante mencionar que la historia natural del SHF incluye una evolución tórpida a la aparición progresiva de fallas orgánicas; tiene un común denominador que es la falla medular y culmina en el deceso del paciente cuando no se interviene oportunamente.

Las guías del tratamiento están dirigidas a contener el fracaso medular al inhibir la hemofagocitosis; de esto resulta que el tratamiento inicial se haga sobre la base de corticoides e Ig.

Como se ha mencionado previamente, habitualmente el diagnóstico se establece de manera tardía, en varias ocasiones incluso post mórtem¹⁵, por la errónea presunción que se establece de que las fallas orgánicas son invariablemente secundarias al proceso séptico.

Queda la duda razonable de si el SHF es el causante de la falla multiorgánica o si la superposición de múltiples infecciones en pacientes inmunodeprimidos propician que estos evolucionen hasta un desenlace fatal¹⁶.

Existen en el SHF datos que deberían adquirir mayor peso para lograr un diagnóstico más oportuno y lograr cambiar el pronóstico, estos son la bicitopenia o la pancitopenia, la hepatoesplenomegalia, la hipertrigliceridemia, la hipofibrinogenemia y las alteraciones descritas en la ferritina.

El diagnóstico tardío condiciona que el tratamiento fracase en un considerable número de pacientes y que el fracaso multiorgánico originado por la hemofagocitosis intramedular se haga irreversible.

Como conclusiones podemos descartar que el SHF se presenta frecuentemente asociado a múltiples entidades nosológicas graves, por lo que debe ser una opción de diagnóstico desde el ingreso de los pacientes en UCI.

La elevada letalidad del SHF y la posibilidad de modificar el pronóstico favorablemente de forma proporcional a la rapidez del diagnóstico hacen que este síndrome deba tomarse en cuenta de inicio como parte de las opciones de diagnóstico de la falla orgánica múltiple sin causa establecida.

La detección y el tratamiento tempranos del SHF son determinantes en la evolución del cuadro, por lo que el uso de criterios simplificados, tanto clínicos como datos paraclínicos, son recursos muy valiosos para una adecuada caracterización del SHF y pueden contribuir para la disminución en la subdetección de este.

Bibliografía

1. Larroche C, Mouthon L. Pathogenesis of hemophagocytic syndrome (HPS). *Autoimmun Rev*. 2004;3:69–75.
2. Arceci RJ. When T cells and macrophages do not talk: The hemophagocytic syndromes. *Curr Opin Hematol*. 2008;15:359–67.
3. Kumakura S. Hemophagocytic syndrome. *Intern Med*. 2005;44:278–80.
4. Henter JI, Horne A, Arico M, Egeler M, Goran E, Filipovich A, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48:124–31.
5. Emmenegger U, Schaer DJ, Larroche C, Neftel KA. Haemophagocytic syndromes in adults: Current concepts and challenges ahead. *Swiss Med Wkly*. 2005;135:299–314.
6. Fardet L, Coppo P, Kettaneh A, Dehoux M, Cabane J, Lambotte O. Low glycosylated ferritin, a good marker for the diagnosis of hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheum*. 2008;58:1521–7.
7. Fisman DN. Hemophagocytic syndromes and infection. *Emerg Infect Dis*. 2000;6:601–8.
8. Filipovich L, Henter JI, Janka G, Arico M, Ishii E. Histiocytosis Association of America. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:124–131.
9. Kleinert M, Garate G, Osatnik J, Cicco J, Hunter B, Soria E. Síndrome hemofagocítico reactivo en pacientes graves, comunicación de 4 casos. *Medicina (Buenos Aires)*. 2007;67:49–52.
10. Montiel L, Posadas C, Domínguez Ch. Fisiopatología del síndrome hemofagocítico (linfohistiocitosis hemofagocítica). *Med Int Mex*. 2005;21:75–81.
11. Nogueira M, Vidal L, Terra B, Pagot T, Salluh J, Soares M. Hemophagocytic syndrome associated with cytomegalovirus infection in a severely immunocompromised AIDS patient: Case report. *Braz J Inf Dis*. 2009;13:72–3.
12. Tuon FF, Gomes VS, Amato VS, Graf ME, Fonseca GH, Lazari C, et al. Hemophagocytic síndrome associated with hepatitis A: Case report and literature review. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2008;50:123–7.
13. Tsuda H, Shirono K. Successful treatment of virus-associated haemophagocytic syndrome in adults by cyclosporin A supported by granulocyte colony-stimulating factor. *Brit J Haemat*. 1996;93:572–5.
14. Limón Rojas A, Reyna Figueroa J, Wakida G, Nava R, Rivera I. Síndrome hemofagocítico asociado a infección mixta por Epstein-Barr virus y citomegalovirus. Reporte de un caso. *Enf Inf Microbiol*. 2007;27:29–34.
15. Strauss R, Neureiter D, Westenburger B, Wehler M, Kirchner T, Hahn EG. Multifactorial risk analysis of bone marrow histiocytic hyperplasia with hemophagocytosis in critically ill medical patients. A postmortem clinicopathologic analysis. *Crit Care Med*. 2004;32:1316–21.
16. Gauvin F, Toledano B, Champagne J, Lacroix J. Reactive hemophagocytic syndrome presenting as a component of multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med*. 2000;28:3341–5.