

Dra. Lucila Martínez Medina¹
Dra. Adriana Cajero Avelar²
Dra. Georgina Araceli Gaitán Navarro³
Dra. Elva Jeanett Aguado Barrera³

¹ Infectólogo Pediatra. Jefa del Departamento de Pediatría del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.
² Infectólogo Pediatra. Jefa del Servicio de Infectología Pediátrica del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.
³ Residentes de tercer año de Pediatría del Centenario Hospital Miguel Hidalgo de Aguascalientes.

Síndrome hemofagocítico secundario a infección por virus de Epstein-Barr. Informe de un caso.

Resumen

Reportamos el caso de una paciente de 7 años de edad que presentó síndrome hemofagocítico, sin antecedentes de importancia. Inicia su padecimiento con fiebre de hasta 40°C, dolor abdominal, acolia, coluria, adinamia, vómito y somnolencia. La paciente es tratada con Ceftributen y Nimesulide. Durante su estancia en el centro de salud se le realizan pruebas de funcionamiento hepático de los que destacan BT 6 mg/dl, BD 5.5 mg/dl, DHL 2,610 UI/l y de la biometría hemática: leucocitos 1,000 mm³, neutropenia, plaquetas 40,000 mm³. Se traslada al Centenario Hospital Miguel Hidalgo con diagnóstico de hepatitis y encefalopatía secundaria; presenta fiebre, ictericia, hepatomegalia, deterioro del estado neurológico, sangrado de tubo digestivo, equimosis y petequias. Ingresa a la UCIP donde se inicia tratamiento con Cefotaxima + Amikacina. El USG abdominal presenta datos sugestivos de colecistitis y colangitis. Posteriormente presenta hemotórax derecho y paquipleuritis como complicación. El diagnóstico se apoyó en la presencia de hiperbilirrubinemia, hipertrigliceridemia, transaminasemia y pancitopenia, y el aspirado de médula ósea reveló celularidad disminuida, monocitos vacuolados, así como células de aspecto espumoso con citoplasma abundante, núcleo excéntrico y células de aspecto histiocítico con fagocitosis predominante de plaquetas y aislados de leucocitos. Se inicia tratamiento a base de esteroide, etoposido y ciclofosfamida a lo cual la paciente presenta respuesta favorable.

Palabras clave: Síndrome hemofagocítico, virus Epstein-Barr.

Abstract

We describe the case of a 7 year old child who presented HPS without any important history. The clinical pattern starts with fever up to 40°C, abdominal pain, acholia, choloria, adynamia, vomit and drowsiness. The patient is treated with Ceftributen and Nimesulid. During her stay in the health center were performed laboratory tests: TB 6 mg/dl, DB 5.5 mg/dl, LDH 2,610 UI/l, WBC 1000 mm³, neutropenia, platelets 40,000 mm³. She was transferred to the Centenario Hospital Miguel Hidalgo and diagnosed with hepatitis and secondary encephalopathy. At the hospital she presented fever, jaundice, hepatomegaly, gastrointestinal tract bleeding, ecchymosis and petechias. She was admitted to the UCIP where treatment begins with Cefotaxima + Amikacina. The abdominal ultrasound presented suggestive data of Cholecystitis and cholangitis. Later she presented right hemotorax and pachypleuritis as a complication. The diagnosis was supported by the presence of hyperbilirrubinemia, hypertriglyceridemia, transaminasemia, pancytopenia, the bone marrow aspirate test revealed decreased cellularity, vacuolated monocytes and cells with plentiful cytoplasm, eccentric nucleus and cells with histiocytic look with platelets phagocytosis and isolated leucocytes. Treatment begins with steroids, etoposide and ciclofosfamida and she presented favorable response.

Keywords: Hemophagocytic syndrome, virus Epstein-Barr.

Introducción

El Síndrome hemofagocítico (SH) se caracteriza por un inicio agudo con fiebre, graves síntomas constitucionales, hepatoesplenomegalia, alteración de la función hepática, pancitopenia y coagulopatía.

Se trata de una enfermedad poco común y heterogénea en la que es difícil conocer su frecuencia, pues debido a la dificultad del diagnóstico probablemente se encuentre subdiagnosticada. Tiene morbimortalidad hasta de 60%. Se encuentra incluida dentro de las histiocitosis de la clase II y se distinguen dos formas: una familiar y otra secundaria a enfermedades subyacentes.¹

Correspondencia

Dra. Lucila Martínez Medina

Privada Sierra Rumorosa No. 112, Bosques del Prado Sur, C.P. 20127, Aguascalientes, Ags.

E-mail: lucymar61@hotmail.com

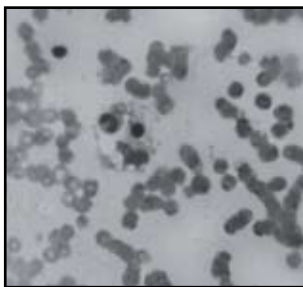


Imagen 1: Restos de eritrocitos fagocitados por un macrófago (frotis de médula ósea, tinción de Wright, 100x).

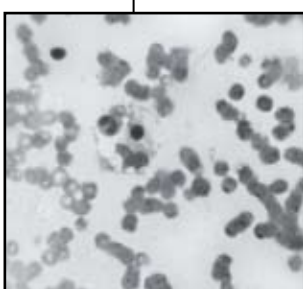


Imagen 2: Leucocito y restos de eritrocitos fagocitados por un macrófago (frotis de médula ósea, tinción de Wright, 100x).

El SH puede ser diagnosticado en asociación con alguna enfermedad neoplásica, genética o autoinmune, pero predominantemente se ha asociado con infección por el Virus de Epstein-Barr (VEB).^{2,3} La hiperproducción de citoquinas incluyendo interferón γ , factor de necrosis tumoral α por los linfocitos T infectados por el VEB, juegan un papel importante en la patogénesis de este síndrome.

El diagnóstico se basa en características clínicas de laboratorio e histopatológicas. La fiebre y esplenomegalia son los signos clínicos más comunes, pero la hepatomegalia así como la linfadenopatía, ictericia y exantema pueden estar también presentes. El exantema es generalmente maculopapular.⁴ Se han descrito también en algunos casos manifestaciones del sistema nervioso central como encefalopatía, meningismo y crisis convulsivas.^{5,6} Las alteraciones de laboratorio más frecuentes son anemia, trombocitopenia, neutropenia, hipertrigliceridemia, hipofibrinog-

nemia e hiperbilirrubinemia. El examen citológico de médula ósea, ganglio o hígado, muestra histiocitos benignos fagocitando en forma activa las células hematopoyéticas.

El SH asociado a infección por VEB puede simular un linfoma de células T por lo que debe ser tratado con quimioterapia citotóxica.²

Presentación del caso clínico

Se informa el caso clínico de un paciente escolar de 7 años de edad, quien presentó SH como principal manifestación, asociado a enfermedad infecciosa viral por VEB. Sin antecedentes de importancia, 5 días previos a su ingreso inicia con presencia de fiebre hasta de 40°C y dolor abdominal en epigastrio e hipogastrio de intensidad moderada tratada con ceftibutén y nimesulide, agregándose acolia, coluria, astenia, adinamia, vómitos de contenido gástrico y somnolencia. Es llevada a su Centro de Salud donde se le solicitan pruebas de función hepática con los siguientes resultados: BT:6mg/dl; BD:5.5mg/dl; DHL:2,610 UI/L y biometría hemática con leucocitos:1,000/mm³; con neutropenia profunda; plaquetas de 40,000/mm³, por lo que se solicita traslado al Centenario Hospital Miguel

Hidalgo con los diagnósticos de hepatitis y encefalopatía secundaria. A su ingreso se encuentra febril, con tendencia a la somnolencia, con ictericia +++, hepatomegalia de 7-6-6 cm por debajo de borde costal derecho. Evolución tórpida con deterioro progresivo del estado neurológico, vómitos, sangrado de tubo digestivo, aparición de equimosis y petequias. Se hospitaliza en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) con ventilación mecánica asistida. Se solicitó hemocultivo, urocultivo, coprocultivo y cultivo de secreción bronquial y por la fiebre y neutropenia se inició en forma empírica ceftazidima más amikacina. Se corrobora la presencia de hiperbilirrubinemia, hipertrigliceridemia, transaminasemia y pancitopenia. Durante su estancia en la UCIP se documentan tiempos de coagulación alargados e hipofibrinogenemia y el ultrasonido abdominal mostró múltiples ganglios a nivel de hilos de páncreas, bazo e hígado con datos sugestivos de colecistitis y colangitis secundarias. El aspirado de médula ósea reveló celularidad disminuida, monocitos vacuolados y células de aspecto espumoso con citoplasma abundante, núcleo excéntrico, así como células de aspecto histiocítico con fagocitosis predominante de plaquetas y aislados de leucocitos (**Imagen 1 y 2**). En la UCIP la paciente presenta hemotórax derecho requiriendo sonda pleural, presentó como complicación paquipleuritis por lo que se realizó decorticación por cirugía pediátrica, así mismo, adquirió neumonía nosocomial y colitis neutropénica, por lo que se cambia manejo antimicrobiano a glicopéptido y carbapenémico. La serología para Hepatitis A, B, C, VIH y citomegalovirus fue negativa, documentándose infección activa por VEB por serología. Los cultivos de ingreso fueron negativos. Se inicia manejo con esteroide, etopósido y ciclofosfamida por parte de hematología pediátrica, presentando una respuesta favorable a este tratamiento.

Discusión

Si bien el SH es una patología poco frecuente en la infancia, es muy importante que el pediatra esté sensibilizado en la sospecha clínica precoz de esta enfermedad.

Como se comenta en la introducción se denomina SH a la proliferación histiocítica descontrolada y la fagocitosis exagerada, con incremento en la destrucción de las células hematológicas. La patogénesis de este síndrome aún no es bien conocida, sin embargo, se postula que esta activación descontrolada de monocitos, macrófagos y linfocitos T conduce a una exagerada producción de citoquinas que trae como consecuencia las manifestaciones clínicas; además los

macrófagos son estimulados por las citoquinas producidas por los linfocitos T activados, principalmente los CD8, produciendo estos a su vez otras citoquinas, lo que perpetúa el trastorno inmunológico.⁷⁻¹¹

El SH deberá sospecharse en todo niño que cumpla con todos los criterios propuestos por Tsuda⁹ y que a continuación se señalan: cuadro febril de más de siete días de evolución, citopenia progresiva inexplicada que afecta por lo menos dos líneas celulares hematológicas, más de 3% de histiocitos maduros en médula ósea o más de 2,500 células/ml con hemofagocitosis y/o hemofagocitosis en hígado, bazo o ganglios.

Estos pacientes además cursan con linfadenopatías en 50%, hepatomegalia y esplenomegalia entre 30 y 60%. Pueden presentar exantema maculopapular, ictericia y trastornos en la coagulación.

Se ha utilizado quimioterapia como etopósido, metotrexate o vinblastina para frenar los trastornos hematológicos graves en los síndromes hemofagocí-

ticos asociados a VEB con buena respuesta como lo fue en el presente caso.^{12,13}

Por todo lo descrito, ante un paciente que presente un cuadro de comienzo agudo con las características clínicas y de laboratorio ya mencionadas: fiebre, hepatoesplenomegalia, pancitopenia y coagulopatía, debemos tener en cuenta el SH, ya que la importancia de su diagnóstico precoz y las graves alteraciones que produce esta enfermedad son responsables de una alta mortalidad, pudiendo ser reversibles si se inicia el tratamiento adecuado y de manera oportuna, a base de antibiótico cuando sea necesario o antiviral específico y el uso asociado de inmunoglobulina intravenosa y corticoesteroides intravenosos, además de todas las medidas de sostén necesarias. Se debe confirmar el diagnóstico realizando aspirado de médula ósea.

Referencias

1. JA Soult Rubio a, V García Bernabeu a, MJ Sánchez Álvarez a, M Muñoz Sáez a, JD López Castilla a, A Tovaruela Santos. Síndrome de activación del macrófago: un reto diagnóstico. *Anales Pediatría* (Barc). 2002;56:1 65-7.
2. Fisman DN. Hemophagocytic syndromes and infection. *Emerg Infect Dis* 2000;6:600-608.
3. Limón AE, Reyna J, Wakida G, Nava R, Rivera I. Síndrome hemofagocítico asociado a infección mixta por Epstein Barr virus y citomegalovirus. Reporte de un caso. *Enf Infect Microbiol* 2007; 27 (1): 29-32.
4. Smith K, Skelton H, Yeager J, Angritt P, Wagner K, James W, et al. Military Medical Consortium for Applied Retroviral Research. Cutaneous histopathologic, immunohistochemical, and clinical manifestations inpatients with hemophagocytic syndrome. *Arch Dermatol* 1992; 128:193-200.
5. Henter J, Nennesmo I. Neuropathologic findings and neurologic symptoms in twenty-three children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Pediatr* 1997;130:358-65.
6. Haddad E, Sulis ML, Jabado N, Blanche S, Fischer A, Tardieu M. Frequency and severity of central nervous system lesions in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 1997;89:794-800.
7. Blood Reviews Hemophagocytic syndromes Janka, G.E. Vol. 21, N° 5, págs. 245-253. Fecha: 01/09/2007.
8. Mourad Tiab F, Mechinaud, Harousseau JL. Haemophagocytic syndrome associated with infections. *Baillière's Clinical Haematology* 2000; 13: 163-78.
9. Tsuda H. Hemophagocytic Syndrome in children and adult. *Int J Hematol* 1997; 65; 15-226.
10. McClain K, Gehrz R, et al. Virus-Associated Histiocytic Proliferations in Children. Frequent association with Epstein-Barr virus and Congenital or Acquired Immunodeficiencies. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1988; 10: 196-205.
11. Sullivan JL, Woda BA. Epstein-Barr Virus-Associated Hemophagocytic Síndrome: Virological and Immunopathological Studies. *Blood* 1985; 65: 1097-104.
12. Henter J, Samuelson-Horne A. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. *Blood* 2002; 100: 2367-73.
13. Chen J, Lin K. Longitudinal observation and outcome of nonfamilial childhood haemophagocytic syndrome receiving etoposide-containing regimens. *B J Haematol* 1998; 103: 756-62.