

## Síndrome hemofagocítico asociado con hepatitis

Eunice Sandoval-Ramírez<sup>1</sup>, Ignacio Camacho-Meza<sup>1</sup>, Nery Eduardo-Solís<sup>1</sup>, Oswaldo Plascencia-Tabares<sup>2</sup>, Efraín Navarro-Olivos<sup>3</sup>, Francisco Ignacio Ortiz-Aldana<sup>3</sup>

### Resumen

El síndrome hemofagocítico se distingue por la proliferación y activación de células presentadoras de antígeno en la médula ósea y otros órganos del sistema retículo endotelial, así como de linfocitos T CD8+ que ponen en peligro la vida de los pacientes. Las manifestaciones clínicas predominantes, como fiebre, citopenias, hepatitis, coagulopatía, síntomas neurológicos e insuficiencia orgánica múltiple están relacionadas con inflamación sistémica. Comunicamos el caso de un lactante que inició su padecimiento con ictericia, dolor abdominal, vómito, ataque al estado general, hepatomegalia, esplenomegalia y características bioquímicas sugerentes de inflamación hepatocelular y colestasis progresiva con mala evolución clínica; al cuadro se agregó fiebre persistente, crisis convulsivas, anemia, trombocitopenia, leucopenia, ferritina y triglicéridos elevados, que integraron síndrome hemofagocítico con desenlace fatal a pesar de recibir tratamiento inmunosupresor.

**PALABRAS CLAVE:** síndrome, hemofagocitosis, hepatitis, citocinas, macrófago.

Rev Alerg Méx 2016 Jan-Mar;63(1):91-94.

## Hemophagocytic syndrome associated to hepatitis.

Eunice Sandoval-Ramírez<sup>1</sup>, Ignacio Camacho-Meza<sup>1</sup>, Nery Eduardo-Solís<sup>1</sup>, Oswaldo Plascencia-Tabares<sup>2</sup>, Efraín Navarro-Olivos<sup>3</sup>, Francisco Ignacio Ortiz-Aldana<sup>3</sup>

### Abstract

Hemophagocytic syndrome is characterized by increased proliferation and activation of antigen presenting cells (histiocytes) in bone marrow and other organs of the reticuloendothelial system as well as CD8+ T cells that threatens life of patients. The predominant clinical manifestations such as fever, cytopenia, hepatitis, coagulopathy, neurological symptoms and multiple organ failure are related to systemic inflammation. We report the case of an infant who started with jaundice, abdominal pain, vomiting and malaise, at admission, hepatomegaly, splenomegaly and biochemically with features suggestive of hepatocellular inflammation and progressive cholestasis with poor outcome, it was added persistent fever, seizures, anemia, thrombocytopenia, leukopenia, elevated ferritin and hypertriglyceridemia integrating hemophagocytic syndrome with fatal outcome despite immunosuppressive therapy.

**KEYWORDS:** syndrome; hemophagocytosis; hepatitis; cytokine; macrophage

<sup>1</sup> Servicio de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica.

<sup>2</sup> Servicio de Medicina del Enfermo Pediátrico en Estado Crítico.

Hospital de Especialidades Pediátrico de León, Guanajuato, México.

<sup>3</sup> Instituto de Salud Pública del Estado de Guanajuato, Guanajuato, México.

Recibido: 2 de septiembre 2015

Aceptado: 8 de diciembre 2015

### Correspondencia

Dra. Eunice Sandoval Ramírez  
drasandoval83@yahoo.com

### Este artículo debe citarse como

Sandoval-Ramírez E, Camacho-Meza I, Eduardo-Solís N, Plascencia-Tabares O y col. Síndrome hemofagocítico asociado con hepatitis. Rev Alerg Méx. 2016 ene-mar;63(1):91-94.

## ANTECEDENTES

El síndrome hemofagocítico, sea primario o secundario, se distingue por proliferación y activación de células presentadoras de antígeno y linfocitos T CD8+ en la médula ósea y otros órganos del sistema retículo endotelial que ponen en peligro la vida de los pacientes.<sup>1</sup> Las manifestaciones clínicas predominantes, como fiebre, citopenias, hepatitis, coagulopatía y síntomas neurológicos, están relacionadas con inflamación sistémica.<sup>2</sup>

Entre las causas primarias del síndrome se incluyen la linfohistiocitosis hemofagocítica familiar y el síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X, mientras que las secundarias incluyen las infecciones, fármacos, procesos malignos y autoinmunitarios (Cuadro 1).<sup>3</sup> El diagnóstico se relaciona con sospecha de sepsis, lo que retrasa el tratamiento. En 2004 la Sociedad del

Histiocito propuso los criterios diagnósticos que permanecen como el patrón de referencia para la identificación del síndrome (Cuadro 2).<sup>4</sup> Evalúan la función citotóxica de las células NK y del receptor alfa soluble para interleucina 2 (IL-2);<sup>5</sup> sin embargo, en etapas tempranas hay ausencia de hemofagocitos y para el diagnóstico se incluyeron algunos marcadores de activación de macrófagos y de células dendríticas como la ferritina.<sup>6</sup>

Comunicamos el caso de un lactante con hepatitis y síndrome hemofagocítico asociado.

## CASO CLÍNICO

Paciente masculino de un año 11 meses de edad, previamente sano, cuyos familiares negaron antecedentes patológicos. El paciente fue llevado a nuestro hospital por un padecimiento de siete días de evolución con rinorrea hialina, congestión nasal, fiebre no cuantificada, dolor abdominal, ictericia, vómito, coluria, petequias y melena. Ingresó somnoliento, icterico, con equimosis difusas, hepatomegalia y esplenomegalia. Leucocitos 900, hemoglobina 8.7 g/dL, neutrófilos totales 200, plaquetas 1,000; alanino aminotransferasa 415 U/L, aspartato

**Cuadro 1.** Procesos infecciosos asociados con síndrome hemofagocítico

<b>Virus</b>
Virus de Epstein-Barr
Citomegalovirus
Virus herpes simple
Virus varicela zoster
Adenovirus
Parvovirus B19
Virus de hepatitis A, C
<b>Bacterias</b>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Brucella abortus</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Babesia microti</i>
<b>Hongos</b>
<i>Histoplasma capsulatum</i>
<i>Candida albicans</i>
<i>Cryptococcus neoformans</i>
<b>Micobacterias</b>
<i>M. tuberculosis</i>
<i>M. leprae</i>
<b>Rickettsias</b>
<i>Coxiella burnetii</i>
<b>Parásitos</b>
<i>Leishmania donovani</i>

**Cuadro 2.** Criterios diagnósticos de linfohistiocitosis hemofagocítica

1. Enfermedad familiar-defecto genético conocido
2. Criterios clínicos y de laboratorio (cinco de ocho criterios)
Fiebre
Esplenomegalia
Citopenia en dos o más líneas celulares
• Hemoglobina <9 mg/dL
• Neutrófilos <1,000 células
Hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia o ambas
• Triglicéridos
• Fibrinógeno
Ferritina ≥ 500 mcg/L
CD 25 soluble ≥ 2,400 U/mL
Actividad disminuida o ausente de células NK
Hemofagocitos en médula ósea, frotis de sangre periférica o linfonodos

aminotransferasa 2,481 U/L, gamma-glutamyl-transpeptidasa 463 U/L, deshidrogenasa láctica 19,428 U/L, fosfatasa alcalina 512 U/L, bilirrubina total 8.2 mg/dL, bilirrubina directa 7.0 mg/dL, tiempo de protrombina 14.6 segundos, tiempo parcial de tromboplastina 40.5 segundos; anticuerpos IgM-HAV neg; AgHBs IgM neg; hepatitis C neg; toxoplasmosis IgM (-) 3 mg/dL, IgG (+) 14.5 UI/mL; CMV IgM (-) 8 mg/dL, IgG (+) 81.2 UI/mL rubéola IgM (-) 10 mg/dL, IgG (-); VEB VCA IgM (-), VCA IgG (+) 77.4 UI/mL, EBNA-1 IgG (+) 501 UI/mL, VEB AgC IgM (-), EA IgG (-); los hemocultivos no mostraron desarrollo a los cinco días. Ante la sospecha de origen autoinmunitario de la enfermedad se aplicaron tres bolos de metilprednisolona; el paciente continuó con melena, fiebre y datos de respuesta inflamatoria sistémica. Ingresó a la unidad de terapia intensiva con diagnóstico de choque séptico de foco pulmonar. Tuvo crisis convulsiva tónico-clónico generalizada con tomografía de cráneo normal. Se administró dosis única de gammaglobulina intravenosa 2 g/kg, el lactante persistió febril con pancitopenia. Los marcadores para síndrome hemofagocítico reportaron ferritina de 18,902.70 ng/mL, triglicéridos de 380 mg/dL y el aspirado de médula ósea no confirmó células hemofagocíticas. Se inició tratamiento con dexametasona a 10 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal/día y ciclosporina 3 mg/kg/día. Persistió febril con datos de dificultad respiratoria, requirió soporte ventilatorio mecánico, tuvo deterioro hemodinámico, coagulación intravascular diseminada, insuficiencia orgánica múltiple y paro cardiorrespiratorio sin respuesta a maniobras avanzadas de reanimación.

## DISCUSIÓN

Se comunica el caso de un lactante con ictericia, dolor abdominal, vómito y ataque al estado general, cuadro sugerente de un proceso inflamatorio hepático, bioquímicamente con características de afectación hepatocelular intensa

con elevación de deshidrogenasa láctica que sugería un carácter inflamatorio parenquimatoso, la elevación de la gamma-glutamyl transpeptidasa y fosfatasa alcalina reflejaban discreta afectación canalicular; el paciente tuvo incremento en la bilirrubina directa que introducía un patrón colestásico; con estas características clínicas y bioquímicas se consideró que cumplía con criterios diagnósticos de hepatitis de origen a determinar con patrón colestásico, se inició el abordaje y se descartaron las causas más frecuentes en nuestro país, como la hepatitis A; se solicitaron perfiles infecciosos de acuerdo con la edad del paciente; sin embargo, por la evolución tórpida y la trombocitopenia asociada que condicionaba sangrado a distintos niveles, al descartar el origen infeccioso se consideró el origen inmunológico de la enfermedad y se decidió tratar como hepatitis autoinmunitaria; debido a la mala evolución consideramos el diagnóstico de síndrome hemofagocítico e iniciamos tratamiento inmunosupresor.

El diagnóstico de síndrome hemofagocítico requiere la existencia de citopenias y hemofagocitosis en la médula ósea, pero su ausencia no descarta el diagnóstico.<sup>7</sup> La trombocitopenia seguida de leucopenia es el hallazgo inicial más frecuente de síndrome hemofagocítico asociado con hepatitis;<sup>8</sup> algunas explicaciones propuestas son la existencia de inmunocomplejos circulantes y la elevación persistente de citocinas proinflamatorias durante la enfermedad, como IL-1b, factor de necrosis tumoral alfa, IL-6, IL-8, receptor de IL-2, que promueven la activación de macrófagos.<sup>9</sup>

Los pacientes con síndrome hemofagocítico cursan con esplenomegalia, incluso ésta se considera un criterio diagnóstico; en el curso de la enfermedad hay alteraciones en las pruebas de función hepática debido al daño celular secundario a la activación de macrófagos y hemofagocitosis por el sistema retículo-endotelial.

En el caso comunicado, el paciente manifestó inicialmente su padecimiento con hepatitis aislada, referida como inflamación hepática, traducida como elevación de las enzimas hepáticas, esta inflamación es común en la aparición inicial; sin embargo, la manifestación únicamente hepática es poco frecuente.<sup>10</sup>

En 2004, la Sociedad del Histiocito modificó el tratamiento al incluir la administración de ciclosporina desde el inicio, incluso si las infecciones o citopenias no se han curado.<sup>11</sup>

El síndrome hemofagocítico debe sospecharse en pacientes que cursan con antecedente familiar o infecciones de cualquier causa que muestren mala evolución, con persistencia de fiebre, citopenias, datos de respuesta inflamatoria sistémica, insuficiencia orgánica múltiple sin un foco infeccioso evidente, porque el diagnóstico oportuno contribuye al tratamiento adecuado y mejor pronóstico.

## REFERENCIAS

1. Mashuku S. Differential diagnosis of hemophagocytic syndrome: underlying disorders and selection of the most effective treatment. *Int J Hematol* 1997;66:135-151.
2. Janka GE, Schneider EM. Modern management of children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 2004;124:4-14.
3. Kumakura S, Ishikura H, Kondo M, et al. Autoimmune-associated hemophagocytic syndrome. *Mod Rheumatol* 2004;14:205-215.
4. Henter JI, Horne A, Arico M, Egeler RM, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:124-131.
5. Lin TF, Ferlic-Stark LL, Allen CE, Kozinetz CA, McClain KL. Rate of decline of ferritin in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis as a prognostic variable for mortality. *Pediatric Blood & Cancer* 2011;56:154-155.
6. Canna SW, Behrens EM. Not all hemophagocytes are created equally: appreciating the heterogeneity of the hemophagocytic syndromes. *Curr Opin Rheumatol* 2012;24:113-118.
7. Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: a lethal disorder of immune regulation. *J Pediatr* 1997;130:337-338.
8. Gundersen SG, Bjoernekleit A, Bruu JN. Severe erythroblastopenia and hemolytic anemia during a hepatitis A infection. *Scand J Infect Dis* 1989;21:225-228.
9. Murohashi I, Yoshida K, Ihara N, et al. Serum levels of Th1/Th2 cytokines, angiogenic growth factors, and other prognostic factors in young adult patients with hemophagocytic syndrome. *Lab Hemat* 2006;12:71-74.
10. Amin N, Shah I, Bhatnagar S. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) in children presenting as liver disease. *J Clin Exp Hepatol* 2014;4:175-177.
11. Jordan M, Allen C, Weitzman S, et al. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2011;118:4041-4052.