

# SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO EN PACIENTE CON SÍNDROME DE LA INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA: A PROPÓSITO DE UN CASO

## HAEMOPHAGOCYTIC SYNDROME IN A PATIENT WITH ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME: A CASE STUDY

---

---

*Sara Guijarro Herrera<sup>a\*</sup>*

Fechas de recepción y aceptación: 19 de febrero de 2018, 12 de mayo de 2018

### INTRODUCCIÓN

La linfohistiocitosis hemofagocítica (LHL) o síndrome hemofagocítico (SH) es un síndrome que se caracteriza por una activación inmune patológica que puede presentarse asociada a mutaciones genéticas, “LHL primaria”, o de forma espontánea asociada a otra afección, “LHL secundaria”. Ambas formas se desencadenan por un proceso inmunológico activo (infecciones, neoplasias, enfermedades autoinmunes o inmunodeficiencia adquirida). Su forma más frecuente se da en el recién nacido hasta los 18 meses de edad, pero la enfermedad se observa en niños y adultos de todas las edades. Se trata de una etiología poco frecuente en el adulto y su diagnóstico es de vital importancia para la supervivencia de estos pacientes<sup>1</sup>.

La LHL se caracteriza por una activación patológica del sistema inmune con síntomas característicos de extrema inflamación, derivada de una alteración en la función de las células natural killer (NK) y T citotóxicas con acti-

<sup>a</sup> Hospital Virgen de las Nieves. Granada. España.

\* Correspondencia: Sara Guijarro Herrera. Calle Don Emilio Durán, bloque 4, 2.<sup>a</sup>. 18012 Granada. España.

E-mail: sara.guijarro.sspa@juntadeandalucia.es



vacación macrofágica, que es lo que conduce a un estado de hiperinflamación y sobreproducción de citoquinas<sup>2</sup>.

Su diagnóstico es complicado debido a la rareza de este síndrome. Su diagnóstico se realiza a través de diagnóstico molecular de mutaciones o por la clínica a través de los criterios de la Histiocyte Society (HLH-2004). Para su diagnóstico clínico es necesario cumplir 5 de los 8 criterios siguientes: 1. fiebre  $\geq 38,5$  °C; 2. esplenomegalia; 3. citopenias (afectando al menos a 2 líneas de las 3 de sangre periférica): hemoglobina  $< 9$  g/dL, plaquetas  $< 100 \times 10^3$ /mL y neutrófilos  $< 1 \times 10^3$ /mL; 4. hipertrigliceridemia ( $>265$  mg/dL) y/o hipofrinogemia ( $<150$  mg/dL); 5. hemofagocitosis en la médula ósea, el bazo, los ganglios linfáticos o el hígado; 6. poca o baja actividad de células NK; 7. ferritina  $> 500$  ng/mL; 8. CD25 elevado ( $>2400$  U/mL)<sup>3</sup>.

El tratamiento de la enfermedad se realiza mediante el protocolo elaborado por la Histiocyte Society en 1994 (HLH-94), con una inducción de 8 semanas con dexametasona, etopósido y metotrexato intratecal/hidrocortisona (paciente con afectación del SNC). El objetivo principal de la terapia de inducción es suprimir el proceso inflamatorio potencialmente mortal que subyace a la LHL. Este protocolo se modificó en 2004 y es el que actualmente se encuentra vigente (HLH-04)<sup>3,4</sup>.

Semana 1 a 8:

- Dexametasona: 10 mg/m<sup>2</sup>/24 h durante las dos primeras semanas; 5 mg/m<sup>2</sup>/24 h durante las siguientes dos; 2,5 mg/m<sup>2</sup>/24 h otras dos más, y finalmente 1,25 mg/m<sup>2</sup>/24 h una semana.
- Etopósido: 150 mg/m<sup>2</sup> dos veces a la semana en las dos primeras semanas, después semanalmente.
- Ciclosporina: empezar con 6 mg/kg/día (dividido en dos dosis).

Terapia de soporte: cotrimoxazol a 5 mg/kg de trimetoprim 2-3 veces por semana; antimicótico oral de la semana 1 a la 9; antiviral en pacientes con infecciones virales e inmunoglobulinas in (0,5 g/kg) una vez cada 4 semanas (durante la terapia inicial y de continuación). En pacientes donde no existe LHL familiar, tras 8 semanas, si se ha producido la resolución de la enfermedad y no es un niño, se debe parar y no se realiza trasplante de células hematopoyéticas (en el LHL primaria). Si existiese una reactivación se debe volver a realizar la terapia de inicio<sup>3,4</sup>.



## DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente de 30 años que ingresa a cargo de infecciosos tras haber acudido a urgencias (dos veces). Como antecedentes personales destacables, dengue en 2015 y diagnóstico reciente de VIH (1 mes previo al ingreso), tratado con Genvoya® (14 días previo al ingreso)<sup>5</sup>.

En su primera visita el paciente acude por presentar diarreas acuosas de un mes de evolución mientras residía en la India. Empeoró en la última semana (2-3 diarias), lo que propició su regreso a España. Asoció además episodios nauseosos (4-5 diarios). Se le aconsejan medidas dietéticas.

En la segunda semana en España continúa presentando una fiebre de 38 °C sin ningún tipo de focalidad bacteriana. Posteriormente, aumenta el ritmo de deposiciones (4-5 diarias), siendo estas explosivas con coloración marrón-acea-amarillenta. Los últimos días previos al ingreso se convierten en acuosas, acompañadas de dolor tipo cólico, fiebre de hasta 39 °C con cefalea tensional y náuseas ocasionales, tratándose con Ultralevura®, Tanagel® y Fortasec® de forma intermitente sin clara mejoría.

Cabe destacar que el paciente del VIH presentaba un recuento de linfocitos CD4 de  $5 \times 10^6/\mu\text{L}$ , con una cuantificación del ARN del virus del VIH de 17.2000 copias/ml y genotipado de resistencia sin mutaciones. En el ingreso hospitalario se le realiza una batería de pruebas diagnósticas, microbiológicas y serológicas. Los parámetros objetivos que cabe destacar al ingreso fueron: fiebre  $> 38,5$  °C, ferritina de 14.309,9 ng/mL, triglicéridos de 196 mg/dL, hemoglobina de  $6,6 \times \text{g/dL}$ , neutrófilos  $1,19 \times 10^3/\mu\text{L}$ , plaquetas de  $30 \times 10^3/\mu\text{L}$ , fibrinógeno: 90,6 mg/dL y alteraciones hepáticas: GOT 235 U/L, GPT 121 U/L y GGT 144 U/L.

Al observarse fiebre, pancitopenias, alteraciones hepáticas, elevación de ferritina y disminución de fibrinógeno, se sospecha de síndrome hemofagocítico y se solicita un aspirado de la médula ósea y una prueba de imagen abdominal. Se confirma leve hepatomegalia, con vesícula grande sin litiasis, así como esplenomegalia de 16 cm sin lesiones focales. Todo esto da una probabilidad de síndrome hemofagocítico en la escala de Saint-Antoine del 98,6 %<sup>6</sup>.

El paciente sufre un empeoramiento continuo con diarreas y rectorragia franca (hasta 200 cc), donde por colonoscopia no se observan ni lesiones de la mucosa ni úlcera.



Se administró ácido tranexámico, fibrinógeno humano y complejo protrombínico. Recibió también plasma fresco y tandas de concentrados de hematíes y plaquetas.

A la semana del ingreso se realiza una punción aspirativa de la médula ósea (PAMO), donde se evidencia médula ósea reactiva con notables fenómenos de hemofagocitosis por lo cual se apoya el diagnóstico del síndrome hemofagocítico. Se recalculó en la escala de Saint-Antoine<sup>6</sup> 98,6 % y se descartó que no fuese una reactividad de procesos infecciosos/inflamatorios y hemorrágicos concomitante. Tras estos hallazgos, diagnóstico y el aumento de ferritina a 16772,40 ng/mL, triglicéridos a 341 mg/dL y fiebre superior a 39 °C, se inicia tratamiento para el SH tras confirmación de la PAMO. El mismo día el paciente es diagnosticado de citomegalovirus (CMV), con una cuantificación de ADN CMV en plasma de 2761 copias/ml.

Se inició tratamiento para el SH con etopósido a 150 mg/m<sup>2</sup>, del cual solo recibió tres dosis, y dexametasona según protocolo. Además se prescribió sulfametoxazol-trimetoprim tres días a la semana, y como antifúngico se pautó caspofungina 50 mg/24 h. No recibió ciclosporina como indicaba el protocolo HLH-04, y para el tratamiento del CMV se le pautó ganciclovir intravenoso<sup>7</sup>, con una dosis de 5 mg/kg<sup>8,9</sup>. El paciente recibió tratamiento durante 9 días antes del *exitus*.

## DISCUSIÓN

El paciente recibió durante todo el tiempo tratamiento con Genvoya<sup>®</sup>, que vería muy comprometida su absorción al haber presentado diarreas continuas desde su regreso de la India. Este tratamiento se podría haber suspendido durante el ingreso hospitalario. Hay que destacar que realmente, al no absorberse, pudimos evitar posibles interacciones a nivel de metabolismo y excreción de la terapia antirretroviral con la medicación administrada, como podría haber ocurrido con tenofovir alafenamida, pues se elimina por la misma vía que ganciclovir, y haber visto aumentados sus niveles.

Otra conclusión que se pueden sacar es que, debido a la rareza de este síndrome en la población adulta, la mayor dificultad que presenta es el diagnóstico de la enfermedad, lo que conlleva el retraso del diagnóstico y el *exitus*



del paciente. En nuestro caso fue exactamente lo que sucedió: este retraso se acentuó más en espera de la realización de la PAMO, aunque en las guías de práctica clínica no la exigen para la confirmación del diagnóstico.

Como conclusión cabe decir que el síndrome hemofagocítico puede ser desencadenado por estados de inmunodeficiencias o infecciones. En nuestro caso, no queda elucidado cuál fue el desencadenante, si la infección del CMV o el estado de inmunodeficiencia con el cual el paciente llegó a ingresar. He aquí donde recae la gran importancia; en primer lugar del inicio de la terapia antirretroviral en pacientes con VIH positivo, y en segundo lugar del diagnóstico precoz y tratamiento del síndrome hemofagocítico. En nuestro hospital, todos los casos por este síndrome han acabado en *exitus* y se plantean nuevas terapias, como el tratamiento con alemtuzumab.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kenneth LM, Olive E. Clinical features and diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. [Monografía en Internet]. Waltham (MA): UpToDate. 2018. (Acceso el 30 de mayo de 2018). Disponible en: <<http://www.uptodate.com>>.
2. Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison. Principios de Medicina Interna. 2016; 19e.
3. Allen CE, McClain KL. Pathophysiology and epidemiology of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr* [Internet]. 2015. Dec. 5. (Acceso el 16 de marzo de 2018). 2015; (1):177-82. Disponible en: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26637718>>.
4. Jordan, MB., Allen, CE, Weitzman, S, Filipovich, AH, McClain, KL (2011). How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*; 118(15):4041-4052. <<http://doi.org/10.1182/blood-2011-03-278127>>.
5. CHMP. Genvoya, INN-Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (as fumarate). (Acceso el 20 de marzo de 2018). Disponible en: <[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004042/WC500197861.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004042/WC500197861.pdf)>.
6. Score|Hôpital Saint-Antoine AP-HP [Internet]. (Acceso el 19 de marzo de 2018). Disponible en: <<http://saintantoine.aphp.fr/score/>>.



7. Ficha técnica cymevene 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión. [Internet]. (Acceso el 19 de marzo de 2018). Disponible en: <[https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/58266/FT\\_58266.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/58266/FT_58266.html)>.
8. Santos Luna F, Carratalà J. Tratamiento de la enfermedad por citomegalovirus. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. [Internet]. Dec. (Acceso el 20 de marzo de 2018); 2011; 29:65-9. Disponible en: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0213005X11700623>>.
9. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. (Acceso el 20 de marzo de 2018). Disponible en: <[https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult\\_oi.pdf](https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf)>.

