

SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO: A **PROPÓSITO DE DOS CASOS**

C. de la Guerra Acebal^a, I. Madariaga Ordeñana^a, A. Cuñado Eizaguirre^a, A. Moreno Rodrigo^a, A. Maiz Egaña^a, E. Montero Aparicio^a, J.M. Vaquero Hernández^a, A. García-Zamalloa Zamalloa^a, P. Bernardo Galán^a, N. Gurruchaga Arrillaga^a, C. Saga Gutiérrez^b

^aServicio de Medicina Interna, Hospital de Mendara, Guipuzcoa

^bServicio de Otorrinolaringología, Hospital de Mendara, Guipuzcoa

INTRODUCCIÓN: el síndrome hemofagocítico es una rara entidad clínica, caracterizada por una proliferación generalizada, no maligna, de histiocitos, con gran actividad hemofagocítica. 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.

MATERIAL Y MÉTODOS: revisamos de forma retrospectiva las historias clínicas así como la literatura.

Caso 1: mujer de 50 años, con antecedente de tuberculosis correctamente tratada hace más de 20 años, que ingresa en nuestro servicio por fiebre elevada y quebrantamiento del estado general, sin otra clínica infecciosa organotópica. En la exploración física destaca fiebre de 39.2°C junto con rash eritematoso de predominio en zona superior de tronco, sin singos 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

9500 con 95% neutrófilos y 2% de cayados y bicitopenia con hemoglobina de 11 g/dl y 69000 plaquetas. Los cultivos de sangre y orina 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 esplenomegalia 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 hipercelular, con aumento de macrófagos, hemofagocitosis significativa y serie mieloide con refuerzo de la granulación.

Caso 2: varón de 55 años, sin antecedentes de interés, que ingresó por fiebre alta y odinofagia de 2 semanas de evolución junto con pérdida ponderal de 10kg de peso en las últimas 6 semanas. En la exploración física destacó fiebre de 38°C, delgadez así como proceso ulcero-inflamatorio severo en área aritenoides derecha con extensión a repliegue aritenopiglotico y seno piriforme homolateral.



En la analítica también llamó la atención la elevación de enzimas hepáticas (GOT 44 U/L, GPT 64 U/L, GGT 771 U/L, FA 227 U/L) así como de reactantes de fase aguda (PCR 135 mg/L, LDH 1100 mg/L, ferritina 5000 ng/mL) y pancitopenia (leucocitos 3500, plaquetas 100000, Hb 10), que fueron progresivamente empeorando por lo que se realizó biopsia de médula ósea, compatible con síndrome hemofagocítico. Los cultivos de sangre y orina y el exudado de lesión resultaron negativos así como las serologías de VIH, VHC, VHB, lues, CMV, hongos...; siendo positiva PCR VEB (14000 copias/mL). La TAC puso de manifiesto una neoplasia laríngea supraglótica derecha con invasión

locorregional observándose también lesión hipercaptante en tabique nasal, de aspecto tumoral, compatible con linfoma extranodal natural killer (tipo nasal).

DISCUSIÓN: El síndrome hemofagocítico o linfohistiocitosis hemofagocítica fue descrito por primera vez en 1939 como una rara enfermedad caracterizada por fiebre, adenopatías, pancitopenia y proliferación histiocítica en la médula ósea. La forma hereditaria se presenta generalmente en la infancia. La presentación adquirida se asocia a causas infecciosas, especialmente el virus de Epstein Barr, neoplásicas, principalmente de origen linfoproliferativo, enfermedades autoinmunes, algunos fármacos o algunas enfermedades metabólicas, y también existen casos descritos tras trasplante de hígado y riñón. Clínicamente puede presentarse en forma de fiebre de origen desconocido, hepatitis o encefalitis en los casos más graves, pudiendo existir también afectación cutánea, respiratoria o cardíaca, disfunción renal con hiponatremia probablemente secundaria a mecanismo SIADH y sangrado en distintos territorios por coagulopatía y disfunción hepática. 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. La prevalencia de hemofagocitosis va desde el 25 al 100% por lo que un estudio negativo de médula ósea no excluye el diagnóstico, que podremos apoyar si se cumplen 5 de los criterios establecidos por la *Histiocyt Society* en 1994.

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 < 1000 / μ L
hipertrigliceridemia (> 3,0 mmol/L en ayunas) y/o Hipofibrinogenemia (< 1,5 g/L)
Ferritina >500 μ g/L
Actividad NK disminuida o ausente
CD25 soluble >2400 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.

CONCLUSIONES: hemos de sospecharlo ante la presencia de fiebre sin claro origen, hepatoesplenomegalia y alteraciones analíticas características como citopenias, elevación de ferritina, LDH y enzimas hepáticas, así como coagulopatía; ya que la mortalidad es alta sin la instauración de un tratamiento precoz.

La paciente de nuestro primer caso evolucionó de forma favorable, sin necesidad de tratamiento quimioterápico asociado, aunque no ha sido posible establecer un diagnóstico etiológico.

El paciente de nuestro segundo caso, con síndrome hemofagocítico secundario a tumor linfoproliferativo fuertemente asociado a infección por VEB según la literatura, evolucionó de forma tórpida a pesar de tratamiento antibiótico y quimioterápico, y falleció en poco tiempo.

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, Legrand 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 Clinin North Am* 1998;12:435-44.
5. *Coha B, Vucinic I, Mahovne M, Vukovic-Arar Z.* Extranodal lymphomas of head and neck with emphasis on NK/T-cell lymphoma, nasal type. *JMCS* 2013;4:1-4.