



## Síndrome hemofagocítico asociado con virus de la influenza A H1N1

### RESUMEN

El síndrome hemofagocítico es una enfermedad poco frecuente, causada por la disfunción de las células citotóxicas y células natural killer, lo que provoca la liberación aberrante de citocinas y resulta en la proliferación y activación de histiocitos con la subsecuente hemofagocitosis. Se conocen dos formas: la primaria o genética y la secundaria o reactiva. Se manifiesta con fiebre, linfadenopatía, hepatosplenomegalia, exantema maculopapular, citopenias, hipertrigliceridemia e hiperferritinemia. Se ha relacionado con varios virus, entre los que destacan: el virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, herpes 6 y 8, parvovirus B-19 y de la inmunodeficiencia humana y existen pocos reportes relacionados con el virus de la influenza A H1N1. El diagnóstico se realiza mediante los datos clínicos, exámenes de laboratorio, estudio histopatológico y biomarcadores séricos. El tratamiento está encaminado a la corrección de la causa desencadenante, también incluye esteroides e inmunosupresores. El objetivo de este trabajo es comunicar un caso clínico de síndrome hemofagocítico.

**Palabras clave:** síndrome hemofagocítico, influenza A, corticoesteroide.

Raúl Carrillo-Esper<sup>1</sup>  
Jesús Arturo Rivero-Martínez<sup>3</sup>  
Adriana Denise Zepeda-Mendoza<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva.

<sup>2</sup> Residente de Terapia Intensiva.

Fundación Clínica Médica Sur.

<sup>3</sup> Residente de Medicina Interna, Hospital General Dr. Manuel Gea González.

## Influenza virus A H1N1 associated hemophagocytic syndrome

### ABSTRACT

Hemophagocytic syndrome is a rare disease caused by a dysfunction of the cytotoxic cells and NK cells, causing aberrant cytokine release, resulting in the proliferation and activation of histiocytes with subsequent hemophagocytosis. Two forms are known, primary or genetic and secondary or reactive. It manifests with fever, lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, maculopapular rash, cytopenias, hypertriglyceridemia and hyperferritinemia. It has been linked to several virus, highlighting the Epstein-Barr, cytomegalovirus, herpes 6 and 8, parvovirus B-19 and human immunodeficiency and there are few reports of related virus influenza A H1N1. Diagnosis is done by clinical data, laboratory tests, histopathology and serum biomarkers. Treatment is aimed at correcting the underlying cause, as well as steroids and immunosuppressants. The aim of this paper is to report a clinical case of hemophagocytic syndrome.

**Key words:** hemophagocytic syndrome, influenza A, steroid.

Recibido: 26 de febrero 2014

Aceptado: 17 de junio 2014

**Correspondencia:** Dr. Raúl Carrillo Esper  
Unidad de Terapia Intensiva  
Fundación Clínica Médica Sur  
Puente de Piedra 150  
14050 México, DF  
revistacma95@yahoo.com.mx

**Este artículo debe citarse como**  
Carrillo-Esper R, Rivero-Martínez JA, Zepeda-Mendoza AD. Síndrome hemofagocítico asociado con virus de la influenza A H1N1. Med Int Méx 2014;30:738-744.

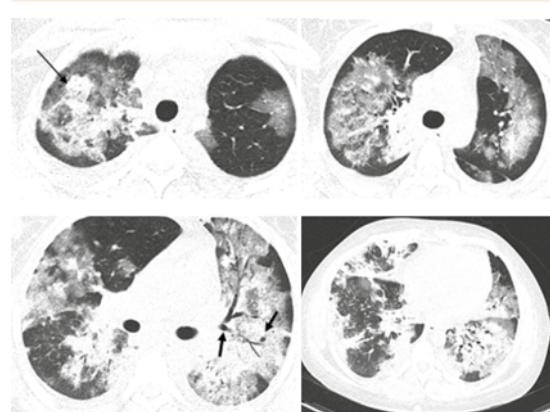
El síndrome hemofagocítico, también llamado linfohistiocitosis hemofagocítica, es una enfermedad poco frecuente, causada por la disfunción de las células citotóxicas y natural killer, lo que provoca la liberación aberrante de citocinas que resulta en la proliferación y activación de histiocitos con la subsecuente hemofagocitosis.<sup>1</sup> Existen dos formas de manifestación: primario o hereditario y secundario o adquirido, este último es el más frecuente.<sup>2</sup>

En 1939, Scott y Robb-Smith lo describieron y denominaron “reticulosis medular histiocítica”.<sup>3</sup> A pesar de que no existen datos de su incidencia debido a que en muchas ocasiones es subdiagnosticado, se ha identificado que no tiene predilección por edad, raza o género, pero sigue un patrón estacional, ocurre más frecuentemente en verano.<sup>4</sup> Un estudio reciente retrospectivo reveló la prevalencia en Texas de al menos 1 caso por cada 100,000 personas mayores de 18 años.<sup>5</sup> Los virus relacionados frecuentemente son: Epstein-Barr, citomegalovirus, herpes 6 y 8, parvovirus B-19 y de la inmunodeficiencia humana; recientemente se documentó su relación con el virus de la influenza.<sup>6</sup> La infiltración histiocítica afecta predominantemente al sistema reticuloendotelial provocando hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatía y pancitopenia. El diagnóstico se realiza con los datos clínicos ( fiebre a pesar de la administración de antimicrobianos de amplio espectro, exantema maculopapular, síntomas neurológicos), de laboratorio (coagulopatía y alteración de las pruebas de funcionamiento hepático), estudio histopatológico y biomarcadores séricos.<sup>7</sup> El tratamiento está encaminado a la corrección de la causa desencadenante, también incluye inmunosupresores y, en algunos casos, el trasplante de médula ósea.<sup>8-10</sup>

### CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 35 años de edad, sin antecedentes de importancia. Ingresó a la Unidad

de Terapia Intensiva (UTI) por padecer un cuadro rápidamente progresivo que se distinguía por ataque al estado general, fiebre, tos no productiva, disnea de pequeños esfuerzos e hipoxemia resistente a oxígeno suplementario, por lo que requirió apoyo mecánico ventilatorio. La radiografía de tórax mostró infiltrado reticular, que fue confirmado por tomografía axial computada (Figura 1).



**Figura 1.** Tomografía simple de tórax en la que se observan áreas de consolidación en ápices (flecha), opacidad en imagen de vidrio despolido y bronquiectasias (flechas gruesas) y áreas de consolidación basal.

Los estudios serológicos para toxoplasmosis, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, rubéola, virus de hepatitis y VIH fueron negativos. La prueba rápida de influenza fue reactiva para virus de influenza tipo A y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) fue positiva para el subtipo H1N1. En los estudios de laboratorio se evidenció pancitopenia (leucocitos  $1.2 \times 10^3/\mu\text{L}$ , neutrófilos  $0.9 \times 10^3/\mu\text{L}$ , plaquetas  $106 \times 10^3/\mu\text{L}$ , Hb 6.0 g/dL), hiperferritinemia (1,200 ng/mL), hipertrigliceridemia (473.8 mg/dL) e hipofibrinogenemia (158 ng/mL).

Con estos datos se sospechó el diagnóstico de síndrome hemofagocítico relacionado con el virus

de influenza A H1N1 y, debido a la pancitopenia, se realizó aspirado de médula ósea, en el que se observaron datos de hemofagocitosis (Figura 2).

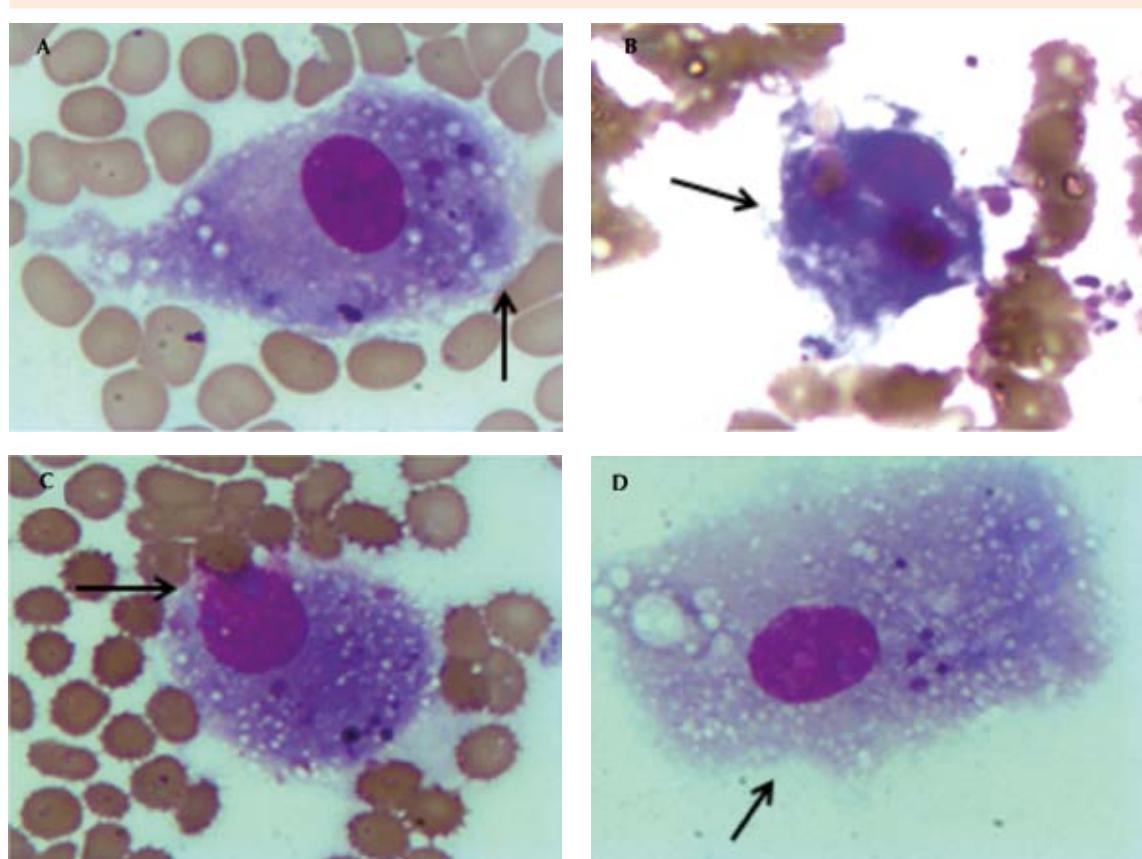
Se inició tratamiento con oseltamivir y corticoesteroides, la paciente cursó con mejoría significativa y se realizó extubación exitosa; las líneas celulares y el resto de los parámetros bioquímicos regresaron a la normalidad (Cuadro 1). Continuó su tratamiento hospitalizada y posteriormente egresó a su domicilio.

## DISCUSIÓN

Los síntomas del resfriado común (gripe) los describió Hipócrates desde la antigüedad, hace

aproximadamente 2,400 años.<sup>11</sup> Esto demuestra que las infecciones virales han acompañado a los seres humanos desde tiempos inmemorables, convirtiéndose en muchas ocasiones en verdaderos problemas de salud pública en todo el mundo. El virus de la influenza es uno de los principales agentes causales de esta afección; se tiene documentado que desde 1510 hasta la actualidad se han descrito cerca de 31 pandemias relacionadas con este virus y, en general, son causa importante de mortalidad.<sup>12</sup>

Las consecuencias hematológicas de las infecciones virales son diversas y suelen manifestarse en etapas tempranas de la enfermedad, como: anemia, neutropenia, trombocitopenia, pancito-



**Figura 2.** Aspirado de médula ósea en donde se observan macrófagos con hemofagocitosis (flechas). H&E 400 x.

**Cuadro 1.** Hallazgos de laboratorio

Hallazgos de laboratorio	5 de enero, 14	20 de enero, 14	Valor normal
Hb (g/dL)	6.0	9.8	13-17
Leucocitos ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	1.2	6.4	4.5-11.5
Neutrófilos ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	0.9	5.7	1.8-7
Plaquetas ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	106	256	150-450
Bilirrubina directa (mg/L)	0.42	0.53	0-0.3
AST (U/L)	49	76	15-41
ALT (U/L)	25	157	14-54
Ferritina (ng/mL)	1,200	264	20-200
Reticulocitos (%)	0.7	0.84	0.5-2
Triglicéridos (mg/dL)	473.8	173.8	10-149
PCR (mg/L)	63.99	37.9	0-7.4
LDH (U/L)	561	313	98-192
Fibrinógeno (mg/dL)	158	306	177-410
Procalcitonina (ng/mL)	0.38	0.08	0-0.06

penia, leucocitosis, linfocitosis, linfohistiocitosis hemofagocítica, trastornos linfoproliferativos y anomalías de la coagulación, como la coagulación intravascular diseminada.<sup>13-19</sup>

Los mecanismos por los que los virus producen citopenias son varios, incluyen el decremento en la producción –como consecuencia de la administración concomitante de fármacos, supresión viral de la médula ósea, efectos inhibitorios de citocinas inflamatorias, necrosis de la médula ósea– y el incremento en la destrucción –por hemólisis, púrpura trombocitopénica inmunitaria, púrpura trombocitopénica trombótica o hemofagocitosis–.<sup>16</sup>

El síndrome hemofagocítico es una condición clínico-patológica poco frecuente que se manifiesta con fiebre, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia, exantema maculopapular, citopenias, hipertrigliceridemia e hiperferritinemia (Cuadro 2).<sup>20-21</sup>

Como en el caso de la paciente, la característica histopatológica del síndrome es la infiltración de

**Cuadro 2.** Criterios diagnósticos de síndrome hemofagocítico

**A. Diagnóstico molecular de genes relacionados con síndrome hemofagocítico** (PRF1, UNC13 D, ST XBP2, RAB27A, STX11, SH2D1A o XIAP) o

**B. Existencia de al menos cinco de los siguientes criterios Clínicos**

Fiebre

Espplenomegalia

**Laboratorio (citopenias que afectan a dos terceras partes de linajes)**

Hemoglobina < 9 g/L

Plaquetas < 100  $\times 10^3/\mu\text{L}$

Neutrófilos < 1.0  $\times 10^3/\mu\text{L}$

Hipertrigliceridemia (triglicéridos > 265 mg/dL) o hipofibrinogenemia (fibrinógeno < 1.5 g/L)

Baja actividad de las células natural killer (de acuerdo con los valores de referencia)

Ferritina elevada (> 500 mg/dL)

**Histopatológicos**

Hemofagocitosis en médula ósea, el bazo o nódulo linfático

**Biomarcadores**

Medición elevada de CD 25 (por ejemplo, receptor soluble de IL-2  $\geq 2.400 \mu\text{mL}$ )

\* Síndrome hemofagocítico. No debería tener evidencia de malignidad.

\*\* Evidencia que lo soporte: síntomas en el sistema nervioso central, pleocitosis (células mononucleares) o elevación de proteínas en el líquido cefalorraquídeo. Ictericia, alteración de las pruebas de funcionamiento hepático y biopsia de hígado que revele hepatitis crónica, coagulopatía, hipertrofia del nódulo linfático, edema, exantema, hipoproteinemia, hiponatremia.

\*\*\* La ausencia de hemofagocitosis no excluye el diagnóstico de síndrome hemofagocítico.

la médula ósea y el sistema reticuloendotelial por macrófagos e histiocitos activados, lo que causa una fagocitosis descontrolada de plaquetas, eritrocitos, linfocitos y células precursoras.

El síndrome hemofagocítico de tipo adquirido se asocia con enfermedades severas, incluidas las infecciones virales (29%), bacterianas, fúngicas o por protozoarios (20%), malignidades (27%), enfermedades reumáticas (7%) y otros síndromes de inmunodeficiencia (6%).<sup>22</sup>

Actualmente se reconoce el nombre de síndrome hemofagocítico asociado con infección y, en el

caso del grupo viral, síndrome hemofagocítico asociado con virus. Este último se relaciona con diversos virus, los más frecuentes son: de Epstein-Barr, citomegalovirus, herpes 6 y 8, parvovirus B-19, de la inmunodeficiencia humana y, recientemente, el de la influenza, entre otros.<sup>6</sup> El causado por virus de la influenza es extremadamente raro, se han documentado escasos informes de casos en pacientes inmunodeprimidos e inmunocompetentes.<sup>23,24</sup>

El virus de la gripe o resfriado común es un virus ARN de la familia Orthomyxoviridae que, a su vez, incluye cinco géneros: virus de la influenza (A, B y C), isavirus y thogotovirus. Los dos primeros son responsables de la mayoría de casos en humanos. En el grupo de virus de la influenza las características que los diferencian son principalmente las antigenicas de la nucleoproteína y los antígenos proteínicos de la matriz. El subtipo A (más frecuente) consta de dos principales factores de virulencia denominados hemaglutinina, que es una lectina mediadora de la fijación del virus a la célula diana y de la entrada del material genético, y la neuraminidasa, responsable de la liberación del virión y la propagación de la infección a través de la escisión de los residuos de ácido siálico en las células huésped. En la actualidad se conocen 17 subtipos de hemaglutinina y 10 de neuraminidasa.<sup>25</sup>

Por último, cada género se subdivide en diferentes cepas de acuerdo con el lugar de origen, año de aislamiento y tipo de hemaglutinina y neuraminidasa que expresen. Cada año, la gripe desarrolla mutaciones en estos genes que expresan estas glicoproteínas y cuando los nuevos subtipos de hemaglutinina o neuraminidasa se introducen a través de la mezcla, o dentro de otras especies (aviar o porcina), se crea un nuevo subtipo, lo que se conoce como cambio antigenico, responsable de las pandemias.<sup>26</sup> Por ejemplo, el tipo H1N1, relacionado con la gripe española en 1918; el H3N2, que afectó a Hong

Kong en 1968; el H5N1, relacionando con la gripe aviar en 2007 y, el ejemplo más reciente lo constituyen los casos en México durante la pandemia de influenza H1N1 en 2009.<sup>12</sup>

La asociación del síndrome hemofagocítico con el virus de la influenza se ha observado con el tipo estacional, aviar (H5N1) y porcino (H1N1).<sup>23,27</sup> Los mecanismos fisiopatológicos aún no son bien comprendidos, pero se sabe que existe mayor expresión del complejo mayor de histocompatibilidad tipos I y II (MHC I y MHC II), lo que comprende una activación de macrófagos esplénicos.<sup>28</sup>

Hsieh y su grupo encontraron que la hemaglutinina de los virus H5N1 es capaz de suprimir la expresión de perforinas y, de esta manera, reducir la citotoxicidad de los linfocitos CD8, incluida la capacidad para eliminar las células portadoras de H5 que conducen a la liberación marcada e hiperproducción de interferón gamma con sobreactivación de macrófagos. Debido a la capacidad de mutación se ha observado, además, que algunos virus son resistentes a la amantadina.<sup>29</sup> En los últimos años esta relación ha cobrado gran relevancia, sobre todo a raíz de la pandemia ocurrida en México, causada por virus de influenza porcina (H1N1).

El tratamiento del síndrome hemofagocítico asociado con virus no está bien definido debido a la falta de estudios controlados.<sup>30</sup> Algunos tratamientos de soporte corregen las citopenias y controlan la infección. Se ha reportado la efectividad de los corticoesteroides (metilprednisolona) o la plasmaférésis.

Las complicaciones derivadas de las citopenias son el sangrado, incremento del riesgo de infecciones (por grampositivos), cualquier sangrado espontáneo, disfunción orgánica y coagulación intravascular diseminada. Los reportes de series estudiadas revelan que la sepsis severa contri-



buye con más de 40% de la mortalidad en estos pacientes.<sup>31</sup> El pronóstico radica en la gravedad y duración de las citopenias.

## CONCLUSIÓN

El virus de la influenza puede causar diversas manifestaciones hematológicas, que incluyen citopenias y hemofagocitosis en pacientes con o sin comorbilidades subyacentes. El conocimiento y la comprensión acerca del síndrome hemofagocítico desencadenado por el virus de la influenza A H1N1 puede contribuir a la sospecha diagnóstica del clínico ante un paciente con síntomas de resfriado común, a fin de establecer el diagnóstico temprano y el inicio del tratamiento específico del agente causal, lo que puede mejorar la supervivencia, sobre todo en los casos severos potencialmente mortales.

## REFERENCIAS

1. Rouphael N, Talati N, Vaughan C, Cunningham K, et al. Infections associated with haemophagocytic syndrome. *Lancet Infect Dis* 2007;7:814-822.
2. Janka G, Stadt U. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005:82-88.
3. Scott R, Robb A. Histiocytic medullary reticulosis. *Lancet* 1939;2:194-198.
4. Chen RL, Su IJ, Lin KH. Fulminant childhood hemophagocytic syndrome mimicking histiocytic medullary reticulosis: an atypical form of Epstein-Barr virus infection. *Am J Clin Pathol* 1991;96:171-176.
5. Niece JA, Rogers ZR, Ahmad N. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in Texas: observations on ethnicity and race. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54:424-428.
6. Maakaroun NR, Moanna A, Jacob JT, Albrecht H. Viral infections associated with haemophagocytic syndrome. *Rev Med Virol* 2010;20:93-105.
7. Rosado FG, Kim AS. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: an update on diagnosis and pathogenesis. *Am J Clin Pathol* 2013;139:713-727.
8. Horne A, Janka G, Maarten Egeler. Haematopoietic stem cell transplantation in haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 2005;129:622-630.
9. Cooper N, Rao K, Gilmour K, et al. Stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2006;107:1233-1236.
10. Ouachee-Chardin M, Elie C, de Saint Basile G. Hematopoietic stem cell transplantation in hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-center report of 48 patients. *Pediatrics* 2006;117:743-750.
11. Martin PM, Martin-Granel E. 2,500-year evolution of the term epidemic. *Emerg Infect Dis* 2006;12:976-980.
12. Potter CW. A history of influenza. *J Appl Microbiol* 2001;91:572-579.
13. Walker RB, Hong TC, Bachli EB. Life-threatening thrombocytopenia associated with acute Epstein-Barr virus infection in an older adult. *Ann Hematol* 2002;81:672-675.
14. Guiller RH, Grose C. Epstein-Barr virus: the hematologic and oncologic consequences of virus-host interaction. *Crit Rev Oncol Hematol* 1989;9:149-195.
15. Aslam M, Anderson JL, Guaglietti D, Cardwell D. CMV-induced neonatal thrombocytopenia: a case report and review of the literature. *Am J Perinatol* 2007;24:429-434.
16. Nathan DG, Oski FA. Hematological manifestations of systemic diseases infections. *Hematology of infancy and childhood*. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009;1696-1705.
17. Mustafa MM, McClain KL. Diverse hematologic effects of parvovirus B19 infection. *Pediatr Clin North Am* 1996;43:809-821.
18. Volberding PA, Baker KR, Levine AM. Human immunodeficiency virus hematolgy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2003;1:294-313.
19. Duru F, Fisgin T. Hematological aspects of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Turk J Hematol* 2009;26:161-166.
20. Gupta S, Weitzman S. Primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: clinical features, pathogenesis and therapy. *Expert Rev Clin Immunol* 2010;6:137-154.
21. 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.
22. Dhote R, Simon J, Papo T, Detournay B, et al. Reactive hemophagocytic syndrome in adult systemic disease: report of twenty-six cases and literature review. *Arthritis Rheum* 2003;49:633-639.
23. Potter MN, Foot AB, Oakhill A. Influenza A and the virus associated haemophagocytic syndrome: cluster of three cases in children with acute leukaemia. *J Clin Pathol* 1991;44:297-299.
24. Watanabe T, Okazaki E, Shibuya H. Influenza A virus-associated encephalopathy with haemophagocytic syndrome. *Eur J Pediatr* 2003;162:799-800.
25. Williams JM. 2009 update in prevention, evaluation, and outpatient treatment of influenza. *Curr Med Res Opin* 2009;25:817-828.
26. Cheng VC, To KK, Tse H, Hung IF, Yuen KY. Two years after pandemic influenza A/2009/H1N1: what have we learned? *Clin Microbiol Rev* 2012;25:223-263.

27. To KF, Chan PK, Chan KF. Pathology of fatal human infection associated with avian influenza A H5N1 virus. *J Med Virol* 2001;63:242-246.
28. Kereveur A, McIlroy D, Samri A, Oksenhendler E, et al. Up-regulation of adhesion and MHC molecules on splenic monocyte/macrophages in adult haemophagocytic syndrome. *Br J Haematol* 1999;104:871-877.
29. Hsieh SM, Chang SC. Insufficient perforin expression in CD8 $\beta$  T cells in response to hemagglutinin from avian influenza (H5N1) virus. *J Immunol* 2006;176:4530-4533.
30. Watanabe M, Shibuya A, Okuno J, Maeda T, et al. Hepatitis A virus infection associated with hemophagocytic syndrome: report of two cases. *Intern Med* 2002;41:1188-1192.
31. Dellinger RP. Inflammation and coagulation: implications for the septic patient. *Clin Infect Dis* 2003;36:1259-1265.