

## ANALES MEDICOS

Volumen  
Volume **47**

Número  
Number **4**

Octubre-Diciembre  
October-December **2002**

*Artículo:*

### Síndrome hemofagocítico asociado a linfoma no Hodgkin oculto. Informe de un caso en una adolescente

Derechos reservados, Copyright © 2002:  
Asociación Médica del American British Cowdray Hospital, AC

**Otras secciones de  
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in  
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



[www.medigraphic.com](http://www.medigraphic.com)

# Síndrome hemofagocítico asociado a linfoma no Hodgkin oculto. Informe de un caso en una adolescente

Moisés Frenkel-Salamón,\* Victoria Bolea-Murga,\*  
Gerardo Villarreal-López-Guerra,\*\* Marco A Durán-Padilla\*\*\*

## RESUMEN

**Introducción:** El síndrome hemofagocítico es una entidad poco frecuente y poco conocida en su aspecto clínico y patológico en la que la proliferación de histiocitos se asocia a la fagocitosis de elementos hematopoyéticos que produce alteraciones clínicas y paraclínicas heterogéneas. Se describe el caso de una adolescente de 15 años de edad quien presentó un síndrome hemofagocítico reactivo a enfermedad neoplásica y a infección por virus de Epstein-Barr. **Caso clínico:** Adolescente femenina de 15 años de edad quien presentó fiebre persistente, astenia, anorexia, adinamia, pérdida de peso, hepatoesplenomegalia, pancitopenia, hipofibrinogenemia. En el aspirado de médula ósea había hemofagocitosis. Se inició terapéutica específica. Posteriormente presentó deterioro neurológico progresivo y fallecimiento. En el estudio de la necropsia se encontró linfoma no Hodgkin de células T en los ganglios mediastinales, peripancreáticos y periaórticos, IgG antiEpstein-Barr y síndrome hemofagocítico reactivo. **Conclusiones:** El síndrome hemofagocítico se asocia tanto a neoplasias como a infecciones, particularmente linfomas e infección por virus de Epstein-Barr. El tratamiento inicial se realiza con medidas de sostén y vigilancia en la unidad de cuidados intensivos pediátricos; su pronóstico es malo ya que en pacientes con enfermedades neoplásicas asociadas a infección por virus de Epstein-Barr la mortalidad es alta.

**Palabras clave:** Síndrome hemofagocítico, hemofagocitosis, células mononucleares atípicas, pediatría.

## ABSTRACT

**Introduction:** Hemophagocytic Syndrome (HPS) is an infrequent pathological disorder in which histiocyte proliferation is associated to the phagocytosis of hematopoietic elements, producing heterogeneous clinical and paraclinical data. We describe the case of a 15 year old adolescent who presented an HPS reactive to neoplastic disease and Epstein-Barr infection. **Clinical case:** 15 year old female adolescent exhibiting persistent fever, malaise, anorexia, weight loss, hepatoesplenomegaly, pancytopenia, hypofibrinogenemia, and hemophagocytosis in the bone marrow aspirate. Specific therapy was undertaken. Developed progressive neurological deterioration and death. The necropsy report described the presence of peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphoma in the mediastinal, peripancreatic, and periaortic lymph nodes; antiEpstein-Barr IgG; and reactive HPS. **Conclusions:** HPS is associated to both neoplasias and infections, particularly lymphomas and Epstein-Barr virus infection. Initial treatment is carried out by observation and support measures in the Intensive Pediatric Care Unit. Its prognosis is poor, in patients with neoplastic diseases associated to Epstein-Barr virus infection, the mortality is high.

**Key words:** Hemophagocytic syndrome, hemophagocytosis, atypical mononuclear cells, pediatrics.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome hemofagocítico es una enfermedad poco común y heterogénea caracterizada por histiocitosis reactiva con hemofagocitosis acompañada por datos clínicos y paraclínicos de pancitopenia, linfadenomegalias y hepatoesplenomegalia.<sup>1-3</sup>

En 1979 Risdall y colaboradores reportaron el síndrome hemofagocítico asociado a infección por virus, enfatizando que la proliferación histiocítica puede imitar, clínica y morfológicamente, a la histiocitosis

\* Unidad de Pediatría. Hospital General de México (HGM), OD.

\*\* Grupo Médico Pediátrico, SC.

\*\*\* Unidad de Patología, HGM.

Recibido para publicación: 20/09/01. Aceptado para publicación: 08/01/02.

Dirección para correspondencia: Dr. Moisés Frenkel Salamón  
Prado Sur 290, Col. Lomas, 11000 México, D.F.  
Tel: 55-40-61-81. Fax: 52-02-54-43.  
E-mail: mfrenkel@prodigy.net.mx

maligna.<sup>4,5</sup> Después se propuso el nombre de síndrome hemofagocítico reactivo a infecciones para relacionarlo con infecciones virales, bacterianas, fúngicas y parasitarias, y más adelante se le encontró asociado también a colagenosis, fármacos y neoplasias.<sup>1</sup>

No se conoce con precisión la incidencia de este padecimiento en la edad pediátrica, pero algunos autores informan una frecuencia de 1-2 por cada millón de niños.<sup>1,2</sup> Se ha informado que se presenta en cualquier edad, desde el recién nacido hasta personas de edad avanzada, sin predominio de sexo, siendo en el grupo pediátrico la edad de presentación menor a tres años en el 50% de los casos y 18% en menores de un año. Sólo en menos del 20% de los pacientes la causa del síndrome hemofagocítico es una enfermedad maligna.<sup>6</sup>

Se informa el caso clínico de una adolescente de 15 años de edad quien presentó un síndrome hemofagocítico como principal manifestación asociado a enfermedad neoplásica oculta e infección por virus de Epstein-Barr.

### PRESENTACIÓN DEL CASO

Adolescente femenino de 15 años de edad, quien inició su padecimiento final cinco meses previos a su ingreso con tos no productiva, sin cianosis ni disnea; se acompañó de astenia, anorexia, adinamia y náusea sin vómito; fiebre persistente no cuantificada; dolor epigástrico tipo cólico intermitente, con evacuaciones diarreicas y pérdida de peso mayor de 12 kg.

Por tomografía axial computarizada se identificó hepatoesplenomegalia y derrame pleural derecho. Presentó pancitopenia, hiperbilirrubinemia de predominio directo, elevación de enzimas hepáticas y fosfatasa alcalina. El mielograma se informó como no valorable.

A su ingreso al Hospital General de México se encontró con Glasgow de 15/15, temperatura 39° C, taquicardia, taquipnea, peso 37 kg, con un déficit ponderal de 35%,<sup>7</sup> ictericia, caquexia, y sangrado escaso por narinas; tórax con hematoma dorsal en la vértebra T2. Se auscultaron campos pulmonares y se detectaron hipoventilación, matidez basal derecha y estertores gruesos izquierdos, hepatoesplenomegalia +++++. Presentaba edema genital externo y de miembros pélvicos. Los análisis de laboratorio demost

ron pancitopenia, hiponatremia, hipocalcemia, hiperbilirrubinemia, tiempos de coagulación alargados e hipoalbuminemia (*Cuadro I*) y en la radiografía de tórax se identificó derrame pleural derecho del 15% y una zona de condensación apical derecha.

Se inició terapéutica con líquidos parenterales a 1800 mL/m<sup>2</sup> de superficie corporal/día, antibiótico-terapia a base de cefalotina 100 mg/kg/día y amikacina 15 mg/kg/día, así como apoyo transfusional con paquete globular, plasma fresco, crioprecipitados, concentrados plaquetarios y vitamina K. La paciente presentó alteración progresiva de la función renal, hepática y neurológica, por lo que se sumaron a sus manifestaciones clínicas disminución de flujos urinarios, ascitis, melena, gingivorragia, sangrados en sitios de venopunción y descenso en el Glasgow a 11/15 por lenguaje inapropiado, apertura ocular espontánea y movimientos de localización al dolor. Se agregaron al manejo, enemas con neomicina y lactulosa. Posteriormente presentó hipofibrinogenemia y lisis de euglobinas positivas (*Cuadro I*), por lo que se aumentó a la terapéutica heparina; en el mielograma había hipocelularidad con depresión eritroide y granulocitaria juvenil, megacariocitos moderadamente disminuidos con hemofagocitosis.

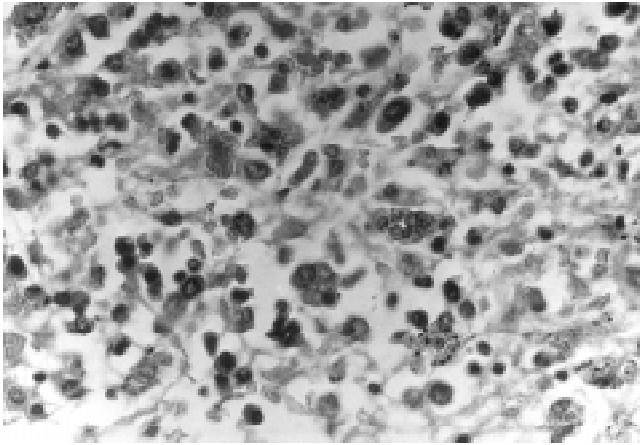
**Cuadro I.** Estudios paraclínicos.

Hemoglobina (g/dL)	8.1
Leucocitos (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	1.0
Neutrófilos (%)	87
Plaquetas (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	13
TPT (seg)	142
TP (%)	25
Fibrinógeno (mg/dL)	< 68
Bilirrubina total (mg/dL)	19.4
TGO/TGP (U/L)	949.7/422
Fosfatasa alcalina (U/L)	807
Urea (mg/dL)	172
Creatinina (mg/dL)	2.2
Lisis de euglobulinas	++++
Hemocultivo	Negativo
Mielocultivo	Negativo
Inmunológicas	IgG antiEpstein-Barr

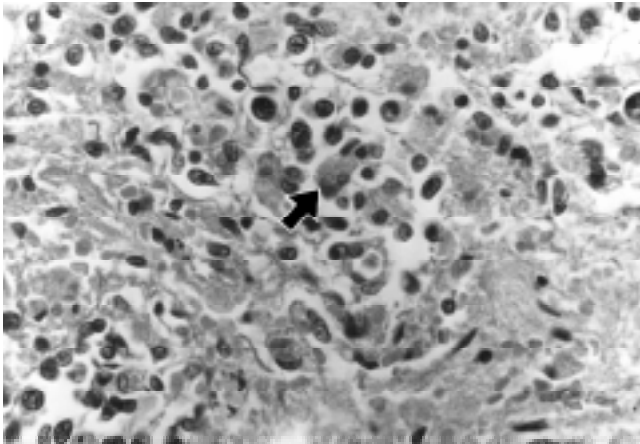
*Abreviaturas:* TPT = Tiempo parcial de tromboplastina.

TP = Tiempo de protrombina. TGO = Aspartato aminotransferasa.

TGP = Alanino aminotransferasa.



**Figura 1.** Corte histológico de ganglio linfático periaórtico que muestra células linfoides malignas polimórficas. (HE 40x).



**Figura 2.** Presencia de histiocitos reactivos con hemofagocitosis entre células linfoides malignas (flecha). (HE 40x).

Continuó el deterioro neurológico progresivo, llegando a Glasgow de 5/15 por lo que se inició ventilación mecánica asistida; presentó datos de sangrado en fondo de ojo, gingivorragia, hemorragia en tubo digestivo alto y bajo y sitios de venopunción. Al cumplir ocho días de estancia intrahospitalaria presentó paro cardiorrespiratorio que no revirtió a maniobras de reanimación avanzada.

En el estudio de la necropsia se encontraron linfadenopatías mediastinales, peripancreáticas, periaórticas, así como hepatoesplenomegalia. Histológicamente, en los ganglios linfáticos antes referidos, había una neoplasia de estirpe linfóide maligna polimorfa de inmunofenotipo T (*Figuras 1 y 2*). En ganglios, hígado, bazo y médula ósea se identificó histiocitosis reactiva con hemofagocitosis. En el pulmón se identificó infiltrado inflamatorio de neutrófilos en los espacios alveolares, sin presencia aparente de colonias bacterianas, por lo que no se realizó estudio histoquímico. Se detectó presencia de IgG antiEpstein-Barr en suero *postmortem*.

## DISCUSIÓN

Los síndromes histiocíticos de la niñez (SHN) son un grupo de diversas enfermedades, con expresión clínica severa pero de baja incidencia, que se asocian entre ellas por tener en común la proliferación y acumulación de células originarias de la médula ósea de la serie monocito-macrófago o de las células dendríticas. Se reconocen tres clases de síndromes histiocíticos de la niñez (*Cuadro II*). La clase I es la histiociti-

**Cuadro II.** Clasificación de las histiocitosis de la infancia.

	Clase I	Clase II	Clase III
Enfermedades incluidas	Histiocitosis de células de Langerhans	Linfohistiocitosis hemofagocítica: — Linfohistiocitosis eritrofágica familiar — Síndromes hemofagocíticos reactivos	Histiocitosis malignas: — Leucemia monocítica aguda — Linfoma histiocítico
Características celulares	Células de Langerhans con gránulos de Birbeck	Macrófagos reactivos morfológicamente normales con abundante hemofagocitosis	Proliferación neoplásica de células con características de monocito-macrófago o sus precursores

tosis de células de Langerhans, previamente conocida como histiocitosis X, que se produce por una proliferación policlonal de estas células. La clase II se conoce como linfocitosis hemofagocítica, que se caracteriza por la acumulación de macrófagos y consta de dos enfermedades principalmente, la linfocitosis eritrofágica familiar, que es la única forma de histiocitosis con una base autosómica recesiva y los síndromes hemofagocíticos reactivos. La clase III incluye a la histiocitosis maligna y la leucemia monocítica aguda, que son enfermedades malignas de la línea celular monocito-macrófago.<sup>1-3,8,9</sup>

El síndrome hemofagocítico reactivo es una histiocitosis clase II que se asocia a neoplasias, como linfomas, leucemias, síndromes mielodisplásicos, carcinomas y tumores de células germinales y también a infecciones de microorganismos con ciclo replicativo intracelular, como las bacterianas sistémicas, incluyendo la tuberculosis miliar, brucelosis y tifoidea,<sup>10</sup> *Haemophilus*, *Serratia* y *Legionella*,<sup>11</sup> además con infecciones virales, por ejemplo la enfermedad por Epstein-Barr, citomegalovirus, varicela-zóster, herpes simple, sarampión, arbovirus, herpes virus 6, adenovirus, parvovirus y dengue,<sup>6,11,12</sup> fúngicas donde la *Candida* e histoplasma son las más representativas<sup>9</sup> y parasitarias, como leishmaniasis y toxoplasmosis, en que se produce la activación de las células T.<sup>6</sup>

Se han reportado asociaciones del síndrome hemofagocítico reactivo con diversas neoplasias de los linfocitos T, como los linfomas de células T periféricos, pre-T y leucemia linfoblástica aguda de células T,<sup>13,14</sup> y se considera que la más frecuente-

mente asociada al síndrome hemofagocítico reactivo es el linfoma de células T.<sup>15</sup>

Particularmente se ha demostrado la asociación de los linfomas y el síndrome hemofagocítico reactivo con la infección por el virus de Epstein-Barr,<sup>1</sup> como en el caso que aquí se describe.

Según Linn y colaboradores, los síndromes hemofagocíticos reactivos a linfomas presentan un predominio de síntomas B, adenopatías poco prominentes y la hemofagocitosis se observa en prácticamente el 100% de los mielogramas, pero el porcentaje de células linfomatosas es menor al 20%.<sup>15</sup>

En nuestra paciente, tras una evaluación extensa, se estableció el diagnóstico de síndrome hemofagocítico con base en los hallazgos en médula ósea y a las directrices de la Sociedad de Histiocitosis de 1991<sup>16</sup> (*Cuadro III*); sin embargo, no se logró diagnosticar la neoplasia mientras vivía la paciente, pues el linfoma se comportó como un tumor primario oculto ya que las linfadenomegalias fueron descubiertas en la autopsia y no se identificaron en la periferia clínicamente, por lo que no se realizó biopsia de ganglios linfáticos o médula ósea.

El tratamiento inicial del síndrome hemofagocítico reactivo debe ser administrado según el protocolo HLH-94, publicado en 1997 por la Sociedad de Histiocitosis,<sup>17</sup> el cual consiste en apoyo hídrico, transfusión de hemoderivados, manejo ventilatorio, utilización de antibióticos y vigilancia en unidad de cuidados intensivos pediátricos.<sup>1,6</sup> Además se debe tratar la enfermedad de base que desencadenó el síndrome; si no se obtiene respuesta, presenta recidiva o en los casos sin terapia específica, se recomien-

**Cuadro III.** Criterios diagnósticos del síndrome hemofagocítico. Sociedad de Histiocitosis 1991.

1. Fiebre: Dos picos de 38.5° C, mínimo de 7 días
2. Esplenomegalia de 3 cm
3. Dos criterios de:
  - Anemia < 9 mg/dL de hemoglobina
  - Trombocitopenia < 100,000/mm<sup>3</sup>
  - Neutropenia < 1,000/mm<sup>3</sup>
4. Hipertigliceridemia > 2.0 mmol/L o > 3 DS o hipofibrinogenemia <1.5 g/L o 3 DS (> de 150)
5. Hemofagocitosis sin evidencia de médula ósea hipoplásica o neoplasia maligna

da iniciar terapia de inducción con metilprednisolona que es el corticoesteroide de elección y etopósido, que es un agente citotóxico especialmente activo sobre células de línea mielomonocítica por ocho semanas, con o sin exanguineotransfusión o plasmaféresis. En los pacientes que no presentan una respuesta completa después de ese periodo se agrega, por seis a 12 meses, ciclosporina A; en los casos refractarios, se recomienda realizar quimioterapia bajo los esquemas de manejo para linfoma no Hodgkin o enfermedad de Hodgkin. El trasplante de médula ósea alogénico se reserva sólo para los pacientes con enfermedad refractaria.<sup>1,18-21</sup>

En general, el pronóstico es malo en pacientes con neoplasias y síndrome hemofagocítico reactivo, pues dependerá inicialmente de la variedad histológica de la neoplasia; entre los pacientes mayores de tres años se registra usualmente un 38% de mortandad y si se asocia a infección por virus de Epstein-Barr, como en nuestro caso, la mortalidad aumenta hasta en un 73% de los pacientes.<sup>6</sup>

#### BIBLIOGRAFÍA

- Herrero-Hernández A, Ramírez-Jiménez S, García-Martín F, Martínez-Valverde A. Síndromes hemofagocíticos. *An Esp Pediatr* 1998; 49: 230-236.
- Chan JK, Ng CS, Law CK, Ng WF, Wong KF. Reactive hemophagocytic syndrome: A study of 7 fatal cases. *Pathology* 1987; 19: 43-50.
- Ladisch S. Histiocytosis syndromes of childhood. In: Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AN (eds). *Nelson textbook of pediatrics*. 16th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2000; 1570-1572.
- Komp DM. Historical perspectives of Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1987; 1: 9-21.
- Risdall RJ, McKenna RW, Nesbit ME et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome, a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. *Cancer* 1979; 44: 993-1002.
- Janka G, Imashuku S, Elinder G, Schneider M, Hunter JJ. Infection and malignancy associated hemophagocytic syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12: 435-443.
- Siberry GK. Growth charts. En: Siberry GK, Iannonne E, (eds). *The Harriet Lane Handbook*. 15th ed. St Louis, Missouri: Mosby, 2000; 284-291.
- Ladisch S, Jaffe E. The histiocytoses. En: Pizzo PA, Poplack DG (eds). *Principles and practice of pediatric oncology*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven Publishers, 1997; 615-631.
- Blanche S. Lymphohistiocytose Familiale et autres syndromes d'activation macrophagique. Edition Techniques-Encycl. Méd Chir (Paris-France), Pédiatrie, 4-082-J-40, 1995; 2.
- Baumann MA, Libnoch JA. Hemophagocytosis. *JAMA* 1984; 252: 1340.
- Astigarra-Aguirre I, Fernández-Teijeiro A, García-Pérez N, Piñan-Francés MA, Navajas-Gutiérrez. Síndrome hemofagocítico en la infancia: a propósito de 4 casos. *An Esp Pediatr* 1998; 49: 289-293.
- Eakle JF, Bressoud PF. Hemophagocytic syndrome following an Epstein-Barr virus infection: A case report and literature review. *Ky Med Assoc* 2000; 98: 161-165.
- Campbell JK, Mitchell CA. Immune thrombocytopenia in association with acute lymphoblastic leukaemia and haemophagocytic syndrome. *Eur J Haematol* 1993; 51: 259-261.
- Nakamoto T, Ogawa S, Mano H, Hirai H, Yazaki Y. Haemophagocytic syndrome associated with non-Hodgkin's lymphoma of B-cell type. *Am J Hematol* 1994; 47: 335-336.
- Linn YC, Tien SL, Lim LC, Lee LH, Teoh G, Goh YT et al. Haemophagocytosis in bone marrow aspirate. A review of clinical course of 10 cases. *Acta Haematol* 1995; 94: 182-191.
- Henter J-I, Elinder G, Öst A. The FHL study group of the Histiocyte Society. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Semin Oncol* 1991; 18: 29-33.
- Henter JJ, Aricò M, Egeler RM, Elinder G, Fabra BE, Filipovich AH et al. HLH-94: A treatment protocol for Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Med Pediatr Oncol* 1997; 28: 342-347.
- Imashuku S, Kuriyama K, Teramura T, Ishii E, Kinugawa N, Kato M et al. Requirement for etoposide in the treatment of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2665-2673.
- Imashuku S. Advances in the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Int J Hematol* 2000; 72: 1-11.
- Gagnaine MH, Galambrun C, Stephan JL. Hemophagocytic syndrome: A misleading complication of visceral leishmaniasis in children - A series of 12 cases. *Pediatrics* 2000; 106: e58.
- Imashuku S, Hibi S, Ohara T, Iwai A, Sako M, Kato M et al. Effective control of Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis with immunochemotherapy. *Blood* 1999; 93: 1869-1874.