

Múltiples afecciones en mujer de 75 años

Multiple conditions in a 75 year-old woman

Dr. Cosme M. Cand Huerta, Dr. Carlos A. Domínguez Álvarez.

Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

RESUMEN

Se presenta una mujer de 75 años que ingresó por fiebre, visceromegalia, deficiencia inmunológica con pancitopenia e hipogammaglobulinemia asociada a cifras milenarias de deshidrogenasa láctica y ferritina. Se aplicaron los criterios diagnósticos del síndrome hemofagocítico. Se realiza revisión de la literatura.

Palabras clave: síndrome hemofagocítico, deficiencia inmunológica.

ABSTRACT

A case of a 75 year-old woman is presented because she was admitted due to fever, visceromegaly, immune deficiency with pancytopenia and hypogammaglobulinemia associated with ancient figures of ferritin and lactic dehydrogenase. Hemophagocytic syndrome diagnostic criteria were applied. Literature review is performed.

Keywords: hemophagocytic syndrome, immune deficiency.

INTRODUCCIÓN

La linfohistiocitosis hemofagocítica es un síndrome hiperinflamatorio caracterizado por una excesiva función de los macrófagos. Este trastorno, aunque ligado a específicas anomalías de orden genético en niños, por notables mutaciones del gen perforina, ocurre en adultos de manera esporádica. Aquí se presenta, en forma de discusión diagnóstica, una paciente con una constelación clínica y analítica que cumple los criterios de la entidad y cuyo diagnóstico etiológico se confirmó por el estudio de médula ósea.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Mujer de 75 años de edad que ingresó por referir dolores óseos generalizados, a predominio de la región pélvica y muslos, que aumentaban con los esfuerzos y aliviaban con el reposo y con dosis bajas de antiinflamatorios no esteroideos, de dos meses de evolución además de presentar una fiebre diaria de 38 grados, generalmente vespertina precedida de escalofríos, durante la última semana. Trajo de consulta externa cifras bajas de hemoglobina y eritrosedimentación centenaria.

Antecedentes patológicos personales : alergia al yodo. No transfusiones, operaciones ni hábitos tóxicos.

Examen físico : mucosas hipocoloreadas. Índice de masa corporal en 23,6 kg/m². TA 130 con 80 mm Hg, FC 92 por minuto, FR 14 por minuto, temperatura 38,3 grados Celsius. A nivel de las articulaciones interfalángicas distales de ambas manos había nódulos no dolorosos tipo Heberden y la movilización de pelvis y miembros inferiores era dolorosa aunque la maniobra de Lasegue fue negativa. El abdomen era depresible e indoloro en donde se palpaba hepatomegalia lisa de borde fino y no dolorosa rebasando 2 cm. El reborde costal con borde superior en segundo espacio intercostal y altura hepática de 14 cm a nivel de línea medio clavicular. Existía matidez en el 9no espacio intercostal izquierdo a nivel de la línea axilar anterior pero no se palpaba el bazo. El resto del examen fue negativo.

Evolución médica y complementaria

Los estudios analíticos se muestran en la [tabla 1](#). La enferma comenzó a presentar melenas y se realizó endoscopia superior que reveló múltiples úlceras gástricas con signo de sangrado reciente pero no activo y esofagitis micótica grado II, por lo cual se inició tratamiento antiulceroso, nistatina oral y transfusión de dos unidades de glóbulos rojos. Evolutivamente, la enferma continuó con picos febriles vespertinos diarios y se realizó una serie de estudios imaginológicos cuyos resultados aparecen en la [tabla 2](#).

Tabla 1. Resultados de Laboratorio

Exámenes	Valor Normal	Resultado
----------	--------------	-----------

Hemoglobina	120-160 g/l	70
Vol.corpusc. medio (VCM)	80-100 fl	83
Eritrosedimentación	0-20mm/h	110
Leucocitos	4-11x10 ⁹ /l	2,9
Neutrófilos	50-70 %	49,5
Linfocitos	20-40 %	36,8
Monocitos	2-10 %	13,7
Glucemia	4,2-6,1 mmol/l	4,7
Creatinina	47-113,3 mcmol/l	80
Urea	1,7-8,3 mmol/l	7,54
Proteínas Totales	60-80 g/l	57,4
Albúmina	34-50 g/l	23,2
IgG	8-17 g/l	5,60
IgA	0,65-4,9 g/l	0,636
IgM	0,5-2,7 g/l	0,203
ASAT	0-40 U/l	42,3
ALAT	0-40 U/l	48,5
Bilirrubina Total	0-17 mcmol/l	6,9
Fosfatasa alcalina	35-130 U/l	182
Deshidrog. Láctica(LDH)	135-250 U/l	7081
Ferritina	12-400 ng/ml	15440
Haptoglobina	0,2-2 g/l	2,97
Proteína C reactiva	0-5 mg/l	175,10
Ácido Úrico	142-416,4 mcmol/l	259
Calcio Sérico	2,02-2,6 mmol/l	2,18
Gammaglutamil transpeptidasa	7-50 U/l	45
Colesteroles	3,6 -5,2 mmol/l	4,44

Triglicéridos	0,5- 1,85 mmol/l	8,08
Creatinquinasa	0-170 U/l	169
Hemocultivos	negativos	tres negativos
Amilasa sérica	0-100 UI	54,8
Test de Coombs	directo e indirecto negativos	negativos
Hierro Sérico	6,6-26 mmol/l	4,7
Dímero D	Negativo	positivo >0,5mcg/ml
Anticuerpo para HIV	Negativo	negativo
Serología CMV IgM	Negativo	negativo
Serología EBV IgM	Negativo	negativo
Plaquetas	150-400 x 10 ⁹ /l	50
Sodio	135-145 mEq/l	140,8
Potasio	3,5-5 mEq/l	4,37
Cloro	99-110 mEq/l	105,2

Tabla 2. Estudios inmaginológicos

Rx de Tórax	Ateromatosis calcificada de la aorta con cambios degenerativos acromioclaviculares.
Rx de Survey Óseo	Severos cambios degenerativos de columna vertebral lumbar con grandes osteofitos. No se evidenció ninguna lesión osteolítica ni osteoblástica en el estudio.
Ultrasonido de Abdomen	Hepatomegalia con alteración difusa de su patrón. Bazo en el límite máximo de lo normal. Adenopatías peripancreáticas de aspecto inflamatorio. Aorta con marcada ateromatosis. Resto normal.
Tomografía computarizada simple de abdomen	(Alergia al yodo). Hepatomegalia moderada con esplenomegalia ligera.

DISCUSIÓN CLÍNICA

Llamó la atención la importante afectación inmunológica (que explicaba la fiebre de 2 meses de evolución) y la pancitopenia periférica. Las inmunodeficiencias primarias que más afectan a los adultos no podían ser planteadas como son la deficiencia selectiva de IgA, la relacionada con globulinas séricas normales, la ligada al cromosoma X y la asociada a un timoma o síndrome de Good porque existía depresión severa de todos los tipos de inmunoglobulinas, por la edad avanzada de la enferma y porque no había evidencia alguna de enfermedad tímica. Otra entidad que se tuvo en cuenta fue la inmunodeficiencia variable común, de la cual se tiene experiencia en nuestro servicio, pero la ausencia del típico aumento de la susceptibilidad para infecciones piógenas dada por las frecuentes sepsis respiratorias y las diarreas malabsortivas nos hizo descartar esta frecuente deficiencia de la inmunidad humoral. Resta entonces discutir los trastornos inmunológicos secundarios donde no hay cabida para el síndrome de inmunodeficiencia adquirida o SIDA, esplenectomía, fármacos inmunosupresores, desnutrición ni hepatopatías crónicas dado los estudios complementarios realizados y la ausencia de antecedentes. Una causa frecuente en la edad de la enferma era el cáncer de estómago y las neoplasias hematológicas malignas, éstas últimas, mucho más probables que el primero por la ausencia de síntomas digestivos y por la mayor relación con la pancitopenia periférica.

El trastorno sanguíneo antes mencionado, la normalidad del VCM y la haptoglobina y las indiscutibles evidencias clínicas hicieron pensar básicamente en un síndrome mielodisplásico, un linfoma maligno o una rara leucosis aleucémica. Faltaban en esta paciente las típicas linfadenopatías gomosas y aunque presentaba adenopatías peripancreáticas, sus características imaginológicas eran inflamatorias y no linfomatosas, no obstante, la LDH favorecía a un proceso linfoproliferativo aunque era muy llamativa su cifra milenaria. La mielodisplasia era probable, aunque se negaba estudios hematológicos previos y recientes anormales, ni tenía un VCM elevado. Sin embargo, sabíamos que 30 % de los síndromes mielodisplásicos evolucionan a una leucosis aguda que en este caso también era probable. Lógicamente se solicitó lámina periférica con los siguientes resultados: blastos 7 %, mielocitos 5 %, linfocitos 51 % y neutrófilos 30 % y se le practicó una biopsia de médula ósea ante la sospecha de una leucemia linfoide aguda. Se decidió de común acuerdo con el servicio de hematología asociar al tratamiento IV con cefepime, sulfaprim y metronidazol, prednisolona endovenosa en altas dosis además de albúmina, transfusiones de glóbulos rojos y concentrado de plaquetas.

Mientras tanto quedaban otros parámetros analíticos que eran dignos de meditación como la LDH en más de 7000 U/l, los triglicéridos en 8,08 mmol/l y muy particularmente, la cifra de ferritina en más de 15000 ng/ml lo que nos llevó a sospechar el diagnóstico de una linfocitosis hemofagocítica o síndrome hemofagocítico (LHH). Las otras causas de hiperferritinemia de tal magnitud, como la histoplasmosis generalizada y la enfermedad de Still del adulto,¹ no eran planteables.

Al aplicar los criterios diagnósticos originales de Henter ([tabla 3](#)):

Tabla 3 Criterios diagnósticos para el síndrome hemofagocítico²

- Fiebre.
- Esplenomegalia.
- Citopenia que afecte dos o más líneas celulares.
- Hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia o ambas.
- Hemofagocitosis en médula ósea, bazo o ganglios linfáticos.
- Ferritina >500 mcg/litro.
- Actividad de células natural killer (NK) baja o ausente.
- Receptor soluble de IL-2 (CD25) igual ó > 2400 U/ml

§ Se necesitan 5 de los 8 criterios para establecer el diagnóstico.

Se comprobó que el cuadro clínico de la paciente satisfacía los criterios mínimos para el diagnóstico sospechado al quedar solamente la demostración convincente de la presencia de la hemofagocitosis en la biopsia de médula ósea pero la enferma falleció antes de la confirmación histológica. Igualmente, se aplicaron otros criterios como el de *Gritta Janka*,³ semejante al arriba citado y también al de *Alexandra H. Filipovich*⁴ como sigue en la [tabla 4](#):

Tabla 4. Otros criterios para diagnóstico

1. Diagnóstico molecular de LHH o síndrome linfoproliferativo asociado a X.
2. Por lo menos 3 de 4 (a) fiebre (b) esplenomegalia (c) citopenia de por lo menos 2 líneas celulares (d) hepatitis
3. por lo menos 1 de 4 (a) hemofagocitosis (b) elevación de ferritina (c) elevación de CD25 (d) ausencia o muy reducida función NK
4. Otros resultados que pueden apoyar (a) hipertrigliceridemia (b) hipofibrinogenemia (c) hiponatremia

Al plantearnos una LHH en aquel momento, se recalcaba una complicación hiperinflamatoria altamente letal con hasta 95 % de mortalidad según la causa subyacente y aunque nuestra paciente no mostró síntomas del sistema nervioso central como parálisis de nervios craneales y convulsiones, algunos autores reportan que son comunes. En lo que todos coinciden es que se trata de una abrumadora inflamación debida a la proliferación e hiperactivación descontroladamente agresiva de macrófagos bien diferenciados que secretan grandes cantidades de citoquinas inflamatorias⁵ y que son capaces de fagocitar otras células sanguíneas aunque no hace mucho se postuló que la citopenia es más por mielosupresión que por la gula linfohistiocítica.⁶

En la práctica clínica, el mayor peso específico corresponde al principio de que no se trata de una enfermedad única, sino que responde a una gama de situaciones, tanto genéticas; como por ejemplo la variante familiar de Farquhar y las asociadas a inmunodeficiencias (Chédiak-Higashi y el síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X); como adquiridas donde se incluyen múltiples enfermedades infecciosas bacterianas, virales, micóticas, parasitarias y por rickettsias⁷ así como neoplasias, enfermedades autoinmunes como el lupus⁸ y exposición a fármacos

inmunomoduladores. En nuestra enferma no pudimos comprobar virosis ni sepsis bacterianas pero los procesos malignos, en particular, la leucemia linfocítica aguda, los linfomas malignos y la mielodisplasia fueron diariamente analizados en sala (ver discusión arriba). La severidad del síndrome hemofagocítico hizo perentorio el control inmediato de los siguientes perfiles (a) etiológico sobre todo infeccioso, (b) fisiopatológico al controlar la excesiva función de los macrófagos y la tormenta de citoquinas ^{9,10} y (c) medidas de sostén. Por lo tanto, se impuso la supresión inmunológica con el inicio inmediato de glucocorticoides por su rápida acción y eficacia en tanto la globulina inmune fue solicitada como buen agente modulador en casos de sepsis más cobertura antibiótica¹¹. Aunque los agentes infecciosos más frecuente son los virus de Ebstein-Barr y de la inmunodeficiencia humana, en el caso que aquí se discutió, no se comprobó positividad microbiológica ni serológica.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Inmunodeficiencia secundaria y linfocitosis hemofagocítica secundaria a enfermedad hematológica maligna. Sospecha de leucemia linfoblástica aguda.

DISCUSIÓN PATOLÓGICA

En la autopsia, los hallazgos más sobresalientes no estuvieron relacionados con las complicaciones de la inmunosupresión ni la sepsis generalizada, sino con la infiltración visceral a consecuencia de una leucemia linfoblástica aguda ([fig. 1](#) y [2](#)) en tanto la médula ósea reveló numerosos histiocitos al contener eritrocitos fagocitados ([fig.3](#)).

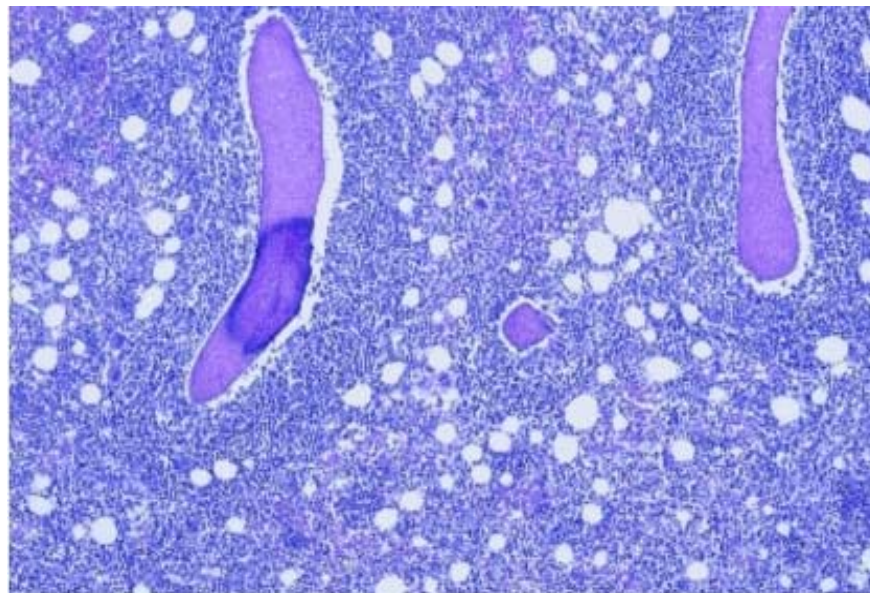


Fig. 1. Infiltración visceral.

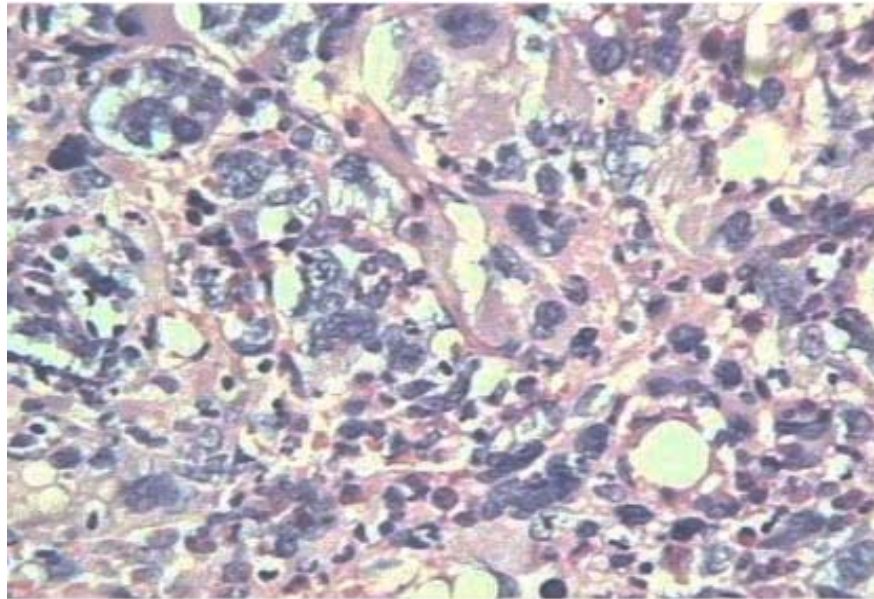


Fig. 2. Infiltración visceral.

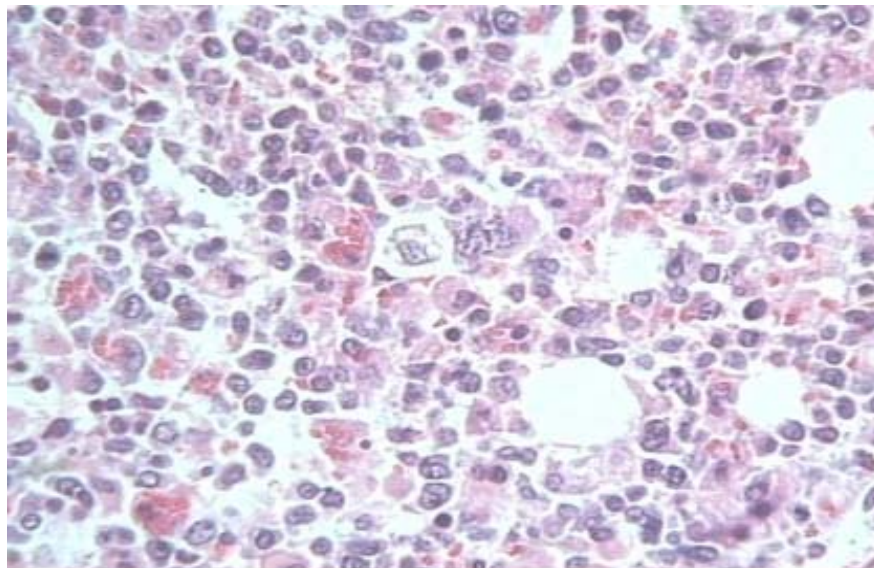


Fig. 3. Histiocitos que contienen eritrocitos fagocitados.

DIAGNÓSTICO ANATÓMICO

Leucemia linfocítica aguda en crisis blástica. Linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tierney LM, Thabet A, Nishino H. Case Records of the Massachusetts General Hospital (Case 10-2011): A woman with fever, confusion, liver failure, anemia and thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2011;364:1259-70.
2. Henter JI, Elinder G, Ost A. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Semin Oncol*. 1991;18:29-33.
3. Janka G, Zur Stadt U. Familial and acquired hemophagocytic lympho - histiocytosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005:82-8.
4. Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and related disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009;17:127-31.
5. Berkun Y, Padeh H. Macrophage activation syndrome in juvenile idiopathic Arthritis. In: Shoenfeld Y, Cervera R, Gershwin ME. *Diagnostic Criteria in Autoimmune Diseases*. USA: Edit. Humana Press. 2008:21-4.
6. Deane S, Selmi C, Teuber SS, Gershwin ME. Macrophage activation syndrome in autoimmune disease. *Int Arch Allergy Immunol*. 2010;153:109-20.
7. Maakaroun NR, Moanna A, Jacob JT, Albrecht H. Viral infections associated with hemophagocytic syndrome. *Rev Med Virol*. 2010;20:93-105.
8. Uttenthal BJ, Layton DM, Vyse TJ, Schreiber BE. Clinical problem solving: The wolf at the door. *N Engl J Med*. 2012;366:2216-21.
9. Fisman DN. Hemophagocytic syndromes and infection. *Emerg Infect Dis*. 2000;6:601-8.
10. Freeman HR, Ramanan AV. Review of haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arch Dis Child*. 2011;96:688-93.
11. Shabbir M, Lucas J, Lazarchick J, Shirai K. Secondary hemophagocytic syndrome in adults: a case series of 18 patients in a single institution and review of literature. *Hematol Oncol*. 2011;29:100-6.

Recibido: 8 de Julio de 2014.

Aprobado: 30 de Julio de 2014

Haydée del Pozo

Correo electrónico: hadpojez@infomed.sld.cu