



## Uso exitoso de ciclofosfamida en un caso de histiocitosis aguda con síndrome hemorrágico y progresión a falla multiorgánica

Teresa de Jesús Mar Lagunas,\* Gregorio Ignacio Ibarra,† Ignacio Morales Camporredondo§

### Resumen

La histiocitosis es una entidad rara caracterizada por una respuesta inmunológica inefectiva e inflamación extrema. Se presenta con fiebre, hepatosplenomegalia y citopenias. El dato patognomónico es la hemofagocitosis. Presentamos el caso de un hombre de 20 años que inició su padecimiento con lesiones equimóticas y gingivorragia. Evolucionó con sangrado y choque. Se reanimó con cristaloides y transfusiones. Inició tratamiento convencional sin éxito y progresó a SIRA. Inició ciclofosfamida, con lo que remitió el cuadro. Continuó el tratamiento y actualmente se encuentra asintomático. El tratamiento convencional incluye dexametasona, etopósido, ciclosporina y metotrexato intratecal. El presente constituye el primer caso reportado en México tratado exitosamente con este fármaco.

**Palabras clave:** Ciclofosfamida, histiocitosis, hemofagocitosis, falla multiorgánica.

### Summary

Histiocytosis is an extremely rare entity characterized by an ineffective immune response and extreme inflammation. It presents with fever, hepatosplenomegaly and cytopenia. The pathognomonic finding is hemophagocytosis. We report the case of a 20-year-old man who started with ecchymotic lesions and gingival bleeding, and evolved to bleeding and shock. He was revived with crystalloids and blood transfusions. He started a conventional treatment, which proved unsuccessful and progressed to ARDS. Cyclophosphamide began as salvage therapy, after which the symptoms subsided. He continued treatment and is currently asymptomatic. Conventional treatment includes dexamethasone, etoposide, cyclosporin and intrathecal methotrexate. This is the first case reported in Mexico successfully treated with this drug.

**Key words:** Cyclophosphamide, histiocytosis, hemophagocytosis, multiorgan failure.

### INTRODUCCIÓN

La histiocitosis aguda es muy rara; su etiología puede ser infecciosa, inmunitaria y/o neoplásica.<sup>1</sup> Su incidencia es de 1.2 por cada 100,000 casos.<sup>2</sup> Se caracteriza por una respuesta inmunológica sobreestimulada e inefectiva frente a un estímulo antigénico autólogo aloinmune que desencadena un conjunto de signos y síntomas de inflamación amenazante para la vida.<sup>3</sup> Se presenta con fiebre, hepatosplenomegalia, citopenias, hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia e hiperferritinemia. El dato patognomónico es la hemofagocitosis en médula ósea, bazo y/o hígado.<sup>2</sup>

Fue descrita por primera vez en 1939 como una condición caracterizada por fiebre, malestar generalizado, adenomegalia, pancitopenia y proliferación de histiocitos en la médula ósea.<sup>4,5</sup> Actualmente se sabe que la histiocitosis primaria se relaciona con mutaciones en el gen de la perforina (PRF1). Se han encontrado más de 70 mutaciones recesivas en este gen.<sup>6</sup> La histiocitosis secundaria puede presentarse

\* Médica Residente de segundo año de la Especialidad de Medicina del Enfermo en Estado Crítico.

† Médico Hematólogo.

§ Jefe del Servicio de Áreas Críticas.

Hospital Ángeles Mocel.

#### Correspondencia:

Dra. Teresa de Jesús Mar Lagunas  
Gelati Núm. 29, Colonia San Miguel Chapultepec,  
Delegación Miguel Hidalgo, 11850, México, D.F.  
Correo electrónico: teremarlagunas@hotmail.com

Aceptado: 13-05-2015.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/actamedica>

a cualquier edad, con predominio en la edad adulta. Su etiología se relaciona con infecciones, más frecuentemente virales (Epstein-Barr, VHS, citomegalovirus, varicela zoster, VIH y parvovirus). Otros patógenos asociados son estafilococos, *rickettsias*, micobacterias, *Candida*, histoplasma, *Cryptococcus*, *Leishmania* y *Babesia*. El fármaco que más se relaciona es la DFH usada de forma crónica. También se asocia con enfermedades autoinmunes, neoplasias y trasplante renal.<sup>7,8</sup>

Este síndrome es subdiagnosticado debido a su similitud con un amplio espectro de enfermedades comunes. Tiene morbitmortalidad hasta del 60% y se asocia con un amplio espectro de manifestaciones clínicas de disfunción multiorgánica que requieren atención en la UTI.<sup>9,10</sup>

### PRESENTACIÓN DEL CASO

Hombre de 20 años de edad, estudiante de preparatoria, alérgico a las sulfas; deportista, negó promiscuidad y toxicomanías; sano previamente. Inició su padecimiento con la aparición de una lesión equimótica en el labio, sangrado en las encías y lesiones purpúricas en los miembros pélvicos, así como fiebre y malestar generalizado. Acudió al Servicio de Urgencias del Hospital Mocel; se tomaron exámenes de laboratorio (Cuadro I).

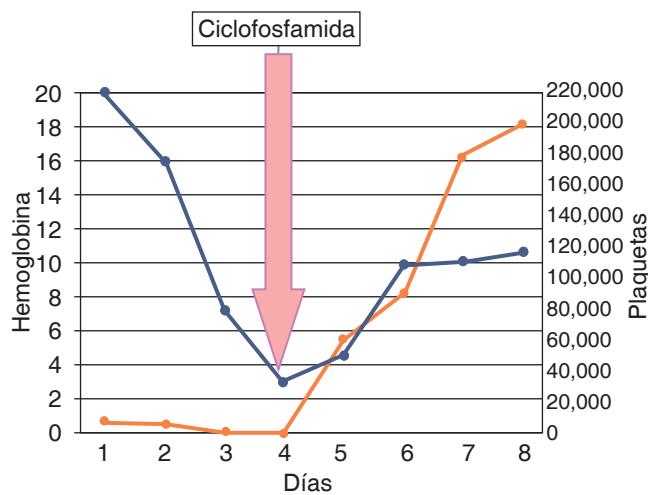
Se realizó aspirado de médula ósea, que reveló celulardad disminuida y hemofagocitosis. Ingresó a la Unidad de Cuidados Intermedios (UCI). Inició tratamiento con metilprednisolona 500 mg c/12 horas por tres días, inmunoglobulina humana a 2 g x  $m^2$  dosis total en cuatro días y aciclovir por sospecha de etiología viral. Evolucionó con bicitopenia (Hb: 3 mg/dL, plaquetas: no detectables), sangrado de tubo digestivo y choque hemorrágico. Se reanimó con cristaloides, coloides, 3 unidades de PFC, 5 aféresis plaquetarias, 7 unidades de crioprecipitados y 10 CE. Posteriormente, presentó datos clínicos y radiográficos de SIRA moderado con hipoxemia y desaturación ( $PaO_2/FiO_2$ : 141 mmHg,  $SaO_2$ : 87%). Ante las citopenias progresivas sin respuesta al tratamiento de primera línea, se agregó ciclofosfamida 1 g IV cada 24 horas por tres días; continuó con inmunoglobulina y esteroide. A las 24 horas remitió la insuficiencia respiratoria y a las 48 horas remitió el sangrado. Recuperó progresivamente Hb y cuenta plaquetaria, con la consecuente reducción de DHL y bilirrubinas (Figura 1).

Egresó de la UCI con mejoría clínica y bioquímica, sin datos de sangrado. Continuó tratamiento externo con ciclofosfamida 1 g IV mensual durante tres meses e inmunoglobulina 0.5 g/k/mes por seis meses. Actualmente está a 10 meses sin recaída clínica y bioquímicamente estable.

### DISCUSIÓN

También conocido como “histiocitosis hemofagocítica”, la histiocitosis secundaria es una patología poco frecuente caracterizada por la activación del sistema mononuclear fagocítico, lo que conlleva una marcada proliferación de histiocitos, hipercitocinemia e inmunosupresión de linfocitos T, resultando en una regulación disfuncional de linfocitos T y NK, así como una marcada proliferación de citocinas proinflamatorias IL-2, IFN-γ, IL-6 y TNF-α.<sup>2</sup>

Anteriormente se pensaba que esta enfermedad era exclusiva de la edad pediátrica, relacionada con defectos



**Figura 1.** Representación gráfica de los valores de la biometría hemática y su relación con el inicio de la quimioterapia con ciclofosfamida.

**Cuadro I.** Exámenes de laboratorio de ingreso.

BH	QS	Serología	Anticuerpos
Hb: 20 mg/dL Pqts.: 7,000 x $mm^3$ Leu: 13,000	BT: 3 mg/dL DHL: 366 UI/L Triglicéridos: 320 mg/dL	Hepatitis A, B, C: neg TORCH: negativo Epstein-Barr: negativo	Anticardiolipinas: neg Antineutrófilos: neg Anti-DNA nativo: neg

genéticos. Hoy se sabe que existen más de 70 mutaciones de genes relacionadas con esta enfermedad y que la adultez no excluye la etiología genética.<sup>3</sup>

La histiocitosis secundaria puede presentarse a cualquier edad, con predominio en la adulta; sus desencadenantes pueden ser de tipo infeccioso, enfermedades autoinmunes, neoplasias, trasplante renal y fármacos. En más del 20% de los casos, el factor etiológico no puede ser determinado.<sup>3</sup>

La clave fisiopatológica es la hiperactivación e hiperproliferación de linfocitos T citotóxicos y macrófagos, así como la hipercitocinemia. La capacidad para eliminar completamente los antígenos falla debido a un defecto citotóxico dependiente y la estimulación persistente de los antígenos provoca una expansión excesiva y descontrolada de células T antígeno específicas.<sup>6</sup> Las células T proliferan y producen grandes cantidades de interleucinas. El TNF- $\alpha$  y la IL-1 reclutan neutrófilos y monocitos a los sitios de infección y activan estas células para erradicar microorganismos. Estas citocinas conducen a mayor activación, proliferación y reclutamiento de linfocitos adicionales y células inflamatorias. El resultado de esto es la acumulación de infiltrados histiocíticos en diferentes órganos, incluyendo pulmones, hígado, bazo, ganglios linfáticos, médula ósea y SNC (Figura 2).<sup>6</sup>

En este caso, los síntomas de dificultad respiratoria aguda, así como la hepatomegalia y la alteración de las enzimas hepáticas nos hicieron suponer la infiltración de estos órganos; sin embargo, esto no se pudo comprobar debido al

estado de gravedad del enfermo y las altas posibilidades de sangrado al someterlo a una biopsia hepática o pulmonar.

Las manifestaciones clínicas son fiebre prolongada y hepatoesplenomegalia. En la tercera parte de los pacientes puede haber infiltrados pulmonares, SIRA, deterioro neurológico y crisis convulsivas. La insuficiencia renal aguda también puede ocurrir.<sup>1,8,11</sup>

El diagnóstico se realiza, según la Sociedad del Histiocito 2004, con la presencia de cinco de los siguientes ocho criterios: 1) fiebre, 2) hepatoesplenomegalia, 3) citopenia, 4) hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia, 5) hemofagocitosis, 6) actividad de las células NK disminuida, 7) hiperferritinemia, 8) cuenta elevada de CD25.<sup>12</sup>

El principal diagnóstico diferencial es la infección; le siguen la leucemia aguda, histiocitosis multisistémica de células de Langerhans y el linfoma anaplásico.<sup>11</sup>

La histiocitosis es un reto diagnóstico y terapéutico; en la mayoría de los casos, su curso es fulminante. Sin tratamiento, la supervivencia es, en promedio, dos meses.<sup>1,6</sup>

El tratamiento incluye la supresión de la hiperinflamación, la destrucción del microorganismo causante y el tratamiento de las causas subyacentes.<sup>6</sup> El protocolo de iniciación de inmunoquimioterapia propuesto por la Sociedad del Histiocito (HLH-2004) incluye ocho semanas de dexametasona, etopósido (VP-16), ciclosporina y, en algunos pacientes, metotrexato intratecal. La terapia de continuación incluye etopósido, prednisona y ciclosporina A por 9 a 40 semanas.<sup>12,13</sup>

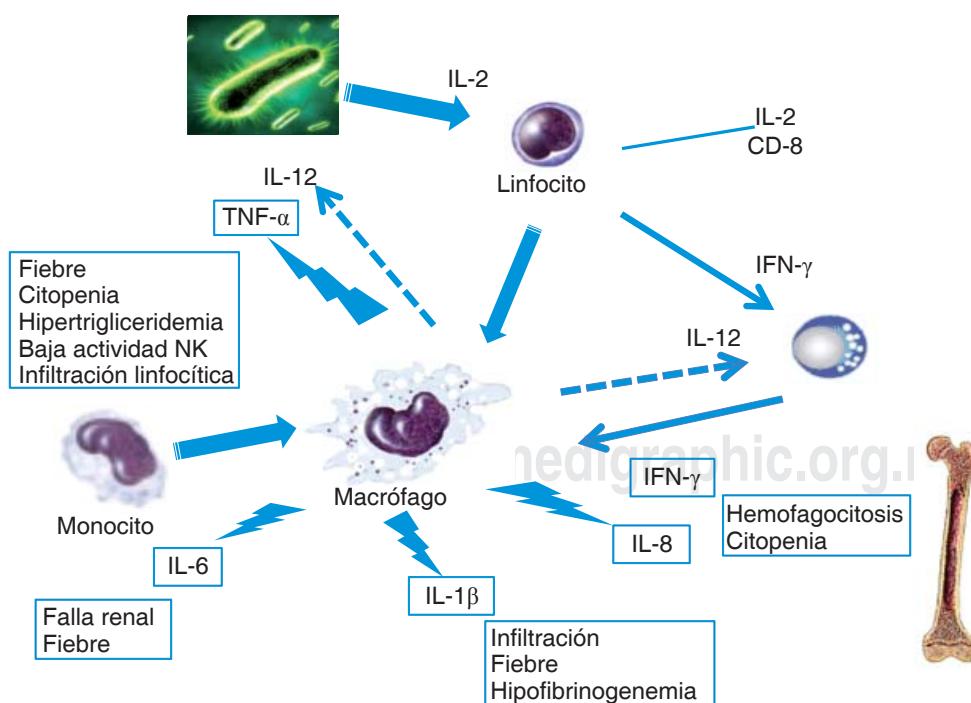


Figura 2.

Cascada de citocinas proinflamatorias y su relación con la histiocitosis.

La ciclofosfamida a dosis altas se utiliza para frenar la respuesta inmunológica en diferentes patologías agudas, como el rechazo de órganos, la enfermedad injerto contra huésped y el lupus catastrófico. Su papel en disminuir de manera rápida la población de linfocitos es a lo que se le atribuye su éxito.

En la literatura universal, existen algunos reportes aislados de histiocitosis aguda tratados exitosamente con este fármaco.<sup>2,14</sup> La razón por la que se decidió el tratamiento con ciclofosfamida en este caso, considerado de curso fulminante por su refractariedad al tratamiento convencional, fue porque comparte efectos terapéuticos con el etopósido y la ciclosporina A, con la ventaja de una menor nefrotoxicidad, así como su mayor accesibilidad en el régimen de administración de una sola dosis. Estas características le dieron al fármaco una ventaja extra sobre el resto de los quimioterapéuticos y su uso en este paciente fue exitoso.

### CONCLUSIONES

La baja frecuencia de la histiocitosis aguda secundaria está atribuida principalmente a un pobre diagnóstico. Identificar la causa e iniciar el tratamiento de manera simultánea al abordaje diagnóstico es un reto. El manejo terapéutico de las complicaciones agudas requiere atención en la UTI; el soporte de horas y días para evitar complicaciones severas e irreversibles es de suma importancia, ya que a esto se debe la alta tasa de mortalidad.

El presente constituye el primer caso reportado en México de tratamiento exitoso con ciclofosfamida. Es importante la realización de estudios clínicos que avalen su uso.

### REFERENCIAS

1. Jordan MB, Allen CE et al. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2011; 118 (15): 4041-4050.
2. Shabbir M, Lucas J et al. Secondary hemophagocytic syndrome in adults: a case series of 18 patients in a single institution and review of literature. *Hematol Oncol*. 2011; 29: 100-106.
3. Filipovich A. The expanding spectrum of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011; 11: 512-516.
4. Créput C, Galicier L. Understanding organ dysfunction in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Intensive Care Med*. 2008; 34: 1177-1187.
5. Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis and related disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2006; 6: 410-415.
6. Tang YM, Xu XJ. Advances in hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis, early diagnosis/differential diagnosis and treatment. *Scientific World Journal*. 2011; 11: 697-708.
7. Ponticelli C, Alberghi OD. Haemophagocytic syndrome—a life-threatening complication of renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24: 2623-2627.
8. Góngora-Biachi RA. Síndromes hemofagocíticos en adultos. *Rev Hematol*. 2010; 11 Supl 1: 67-70.
9. Martínez-Medina L, Cajero-Avelar A. Síndrome hemofagocítico secundario a infección por virus de Epstein-Barr. Informe de un caso. *Rev Enf Infect Pediatr*. 2009; 23 (89): 21-23.
10. Buyse S, Teixeira L. Critical care management of patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Intensive Care Med*. 2010; 36 (10): 1695-1702.
11. Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr*. 2007; 166: 95-109.
12. Henter JI, Horne AC, Arico M, Maarten-Egeler R, Filipovich A, Imashuku S et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatric Blood & Cancer*. 2007; 48 (2): 124-131.
13. Okabe T, Shah G et al. What intensivists need to know about hemophagocytic syndrome. An underrecognized cause of death in adult intensive care units. *J Int Care Med*. 2010; 27 (1): 58-64.
14. Hu Y, Xu J. Treatment of haemophagocytic lymphohistiocytosis with cyclophosphamide, vincristine and prednisone. *Swiss Med Wkly*. 2012; 142: w13512.