

# Síndrome hemofagocítico secundario a infección por *Salmonella Typhi*: reporte de caso

## Hemophagocytic Syndrome Secondary to *Salmonella Typhi* Infection: Case Report

María José García Tevera<sup>1</sup>

Édgar Samuel Aguilar García<sup>2</sup>

Ulises Reyes Gómez<sup>3</sup>

María Elena Vargas Mosso<sup>4</sup>

Juan Manuel Carreón Guerrero<sup>5</sup>

Pedro Escalera Arroyo<sup>3</sup>

Armando Quero Hernández<sup>3</sup>

Javier Fraga Pérez<sup>4</sup>

Katy Lizeth Reyes Hernández<sup>3</sup>

Rodolfo Celio Murillo<sup>3</sup>

Valentín Narváez Arzate<sup>6</sup>

1. Servicio de Hematología y Pediatría del Hospital General Zona I, Tapachula, Nueva Frontera.
2. Pediatra adscrito al Hospital de Zona No. 1, Zapata del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), San Luis Potosí.
3. Unidad de Investigación en Pediatría del Instituto San Rafael, San Luis Potosí.
4. Servicio de Infectología del Hospital de Alta especialidad del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), Morelia, Michoacán.
5. Infectólogo Pediatra del Hospital Infantil Pediátrico de Sinaloa (HPS).
6. Infectólogo Pediatra, práctica privada, San Luis Potosí.

**Responsable de Correspondencia:** Dra. María José García Tevera, Servicio de Hematología Pediátrica, Hospital General de Zona (HGZ), Tapachula, "Nueva Frontera", Carretera Costera Huixtla-Tapachula, S/N, Eccc. Framboyantes INFONAVIT. Correo electrónico: mairjo041@gmail.com y/o reyes\_gu@yahoo.com

### RESUMEN

El síndrome hemofagocítico (SHF), también conocido como linfocitosis hemofagocítica, se caracteriza por activación inmune patológica que puede presentarse de forma primaria (asociada a mutaciones genéticas) o relacionado a infecciones, neoplasias o enfermedades autoinmunes. El presente caso se trata de un escolar masculino de 7 años con SHF secundario a infección por *Salmonella Typhi*. El paciente desarrolló un cuadro clínico caracterizado por fiebre persistente, esplenomegalia, citopenias y niveles elevados de ferritina, lo que incrementó significativamente el H-score, sugiriendo una alta probabilidad diagnóstica. Se cumplieron los criterios del protocolo HLH-2004, por ende, se inició tratamiento con dexametasona, ciclosporina y ciprofloxacino. Actualmente, el paciente se encuentra estable, con reducción progresiva de los niveles de ferritina y resolución de la hepatomegalia y esplenomegalia. La aplicación de los criterios diagnósticos de SHF, que consideran datos clínicos y analíticos (incluyendo un aspirado de médula ósea), y la búsqueda del factor desencadenante

(infeccioso, oncológico, reumatológico, metabólico), son claves para poder instaurar un tratamiento dirigido, que neutralice el desencadenante y frene la hiperinflamación, con lo cual disminuye la mortalidad.

**Palabras clave:** síndrome hemofagocítico (SHF), *Salmonella Typhi*, pediatría, H-score, HLH-2004.

### ABSTRACT

Hemophagocytic syndrome (HFS), also known as hemophagocytic lymphohistiocytosis, is a syndrome characterized by pathological immune activation that can occur primarily (associated with genetic mutations) or related to infections, neoplasms or autoimmune diseases. This report describes a 7-year-old male patient with HFS secondary to *Salmonella Typhi* infection. The clinical presentation included persistent fever, splenomegaly, cytopenias, and elevated ferritin levels, significantly increasing the H-score and suggesting a high diagnostic probability. The patient met the criteria of the HLH-2004 protocol, and treatment with dexamethasone, cyclosporine, and ciprofloxacin was initiated. Currently, the patient is stable, with pro-

gressive reduction in ferritin levels and resolution of hepatomegaly and splenomegaly. The application of the diagnostic criteria for HFS, which consider clinical and analytical data (including a bone marrow aspirate), and the search for the triggering factor (infectious, oncological, rheumatological, metabolic), are key to establishing a targeted treatment, which Neutralize the trigger and stop hyperinflammation, thereby reducing mortality.

**Keywords:** hemophagocytic syndrome (HFS), *Salmonella Typhi*, pediatrics, H-score, HLH-2004.

## INTRODUCCIÓN

La *Salmonella* es un bacilo gram negativo que se comporta como patógeno intracelular facultativo (anaerobio facultativo), está presente en el intestino de personas y animales sanos.<sup>1</sup> Las heces son el principal foco contaminante de los alimentos y el agua; cuando el patógeno llega a los alimentos frescos tiene la habilidad de multiplicarse rápidamente y, por ello, los alimentos contaminados pueden provocar una infección gastrointestinal, la "salmonelosis".<sup>1</sup> Existen dos especies del género *Salmonella*: *entérica* y *bongori*.<sup>2</sup> El serotipo entérico tiene como reservorio natural únicamente al ser humano. *Salmonella* se relaciona con más de 1300 casos de gastroenteritis al año. Su incidencia es baja en países desarrollados, pero continúa siendo un problema de salud en países en vías de desarrollo. En México, en los últimos cinco años se reportan cifras de 44 757 a 53 072 casos de fiebre tifoidea en el país.<sup>3</sup> Su transmisión ocurre por consumo de agua o alimentos contaminados.<sup>1,2</sup> Es una enfermedad sistémica aguda caracterizada por fiebre y dolor abdominal, con un periodo de incubación de dos semanas. Su inicio es insidioso, con fiebre en ascenso, cefalea, dolor abdominal y diarrea. En 30-40 % de los casos puede haber hepatoesplenomegalia.<sup>1,2</sup> Se describen algunas complicaciones predominantemente gastrointestinales, como hemorragia digestiva y perforación intestinal. También se han reportado casos de infección a distancia, como neumonía, hepatitis, miocarditis, osteomielitis y meningoencefalitis. Estas complicaciones conllevan una letalidad de hasta 20 %, asociada a diagnóstico tardío y ausencia de tratamiento antimicrobiano adecuado. Los hemocultivos son el gold standard para el diagnóstico de infección por *S. Typhi*.<sup>2</sup>

El síndrome hemofagocítico (SHF) es un trastorno de activación desregulada del sistema inmune. Existe una activación excesiva y persistente de histiocitos, macrófagos y linfocitos T citotóxicos, lo que conlleva una sobreproducción de citocinas e interleucinas inflamatorias, con fenómenos de hemofagocitosis. Este término describe los hallazgos característicos

de macrófagos activados que fagocitan células hematopoyéticas.<sup>4,5</sup> Puede encontrarse en otras situaciones clínicas y resulta en la destrucción de células sanguíneas en médula ósea y otros tejidos. Se estima que aproximadamente 1 de cada 3000 pacientes hospitalizados puede desarrollar este síndrome.<sup>6</sup> Existe una forma primaria, familiar, asociada a mutaciones genéticas en genes responsables de los mecanismos de apoptosis celular. Esta forma se transmite de manera autosómica recesiva y se presenta en los primeros seis meses de vida. La forma secundaria generalmente ocurre en niños mayores de un año y en adultos sin historia familiar de histiocitosis hemofagocítica.<sup>4,7,8</sup> Las causas principales son procesos infecciosos, más comúnmente infecciones por virus de Epstein-Barr (EBV), citomegalovirus (CMV), enfermedades reumatológicas o malignidad, aunque cualquier infección puede desencadenarlo.<sup>4-6,8</sup>

El diagnóstico temprano es crucial, ya que el desarrollo de un SHF se relaciona con una alta tasa de mortalidad si no se inicia tratamiento oportunamente. El cuadro clínico se caracteriza por fiebre de alto grado y de difícil control, esplenomegalia, citopenias, astenia y adinamia.<sup>4,8,9</sup> También pueden presentarse otras alteraciones clínicas y de laboratorio, como pleocitosis y/o proteínas aumentadas en el LCR, síntomas cerebromeningeos, adenopatías, ictericia, edema, rash cutáneo, enzimas hepáticas anormales, hipoproteïnemia, hiponatremia, VLDL elevado y HDL bajo.<sup>8-10</sup> Para el diagnóstico se emplean los criterios modificados de la Sociedad del Histiocito (HLH, 2004). El diagnóstico se establece si se encuentra una mutación del criterio A o si se cumplen al menos cinco de los ocho criterios secundarios siguientes:

### Criterios HLH 2004 <sup>8</sup>

**Criterio A:** diagnóstico molecular consistente con HLH (mutaciones patológicas en PRF1, UNC13D, Munc18-2, STX11, SH2D1A o BIRC4). Criterios secundarios (al menos 5 de 8):

1. Fiebre >38.5 °C.
2. Esplenomegalia.
3. Citopenias:
  - o Hemoglobina <9 g/dL.
  - o Plaquetas <100,000/mm<sup>3</sup>.
  - o Neutropenia <1000/mm<sup>3</sup>.
4. Hipertrigliceridemia >265 mg/dL o hipofibrinogenemia <150 mg/dL.
5. Actividad baja o ausente de células NK.
6. Hemofagocitosis en médula ósea, bazo, nódulos linfáticos o hígado.
7. Ferritina >500 ng/mL.
8. Niveles elevados de sCD25.

Tabla 1	
CRITERIOS clásicos de HLH 2004 <sup>8</sup>	
El diagnóstico. Se establece con el criterio A	
A. Diagnóstico. Molecular consistente con HLH	Mutaciones patológicas. De PFR1, UNC13D , Munc18-2 , STX11, SH2D1A o BIRC4
B: o 5 de 8 de los siguientes criterios	
1. Fiebre	>38.5
2. Espenomegalia	
3. Citopenias	Hemoglobina <9g/dL Plaquetas < 100 000 Neutropenia < 1000
4. Hipertrigliceridemia o hipofibrinogenemia	>265 mg/dL <150 mg/dL
5. Cuenta baja o ausente de actividad de NK	
6. Hemogafocitosis en médula ósea, bazo, nódulos linfáticos o hígado.	
7. Ferritina	>500 ng/mL
8. Cuenta elevada de sCD25	

El marcador inflamatorio que más se correlaciona con la presencia de este síndrome es el CD25,<sup>8,12</sup> sin embargo, debido a la falta de disponibilidad de esta prueba en muchos centros, la ferritina es el marcador inflamatorio de elección. Una ferritina >10,000 ng/mL tiene alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de HLH, especialmente en pacientes pediátricos. En este paciente, la ferritina contribuyó significativamente al H-score, e incrementó la probabilidad diagnóstica de SHF. El SHF no siempre respeta el cuadro clínico típico; puede presentarse de múltiples formas, con énfasis en pacientes pediátricos,<sup>6,11</sup> como fiebre de origen desconocido, falla hepática aguda, sepsis-like, Kawasaki-like o con alteraciones neurológicas.<sup>8,10,12</sup>

Sin tratamiento, la sobrevida de los pacientes con SHF es de aproximadamente dos meses. En 1994, la Sociedad del Histiocito reportó una supervivencia de 55 % con el protocolo HLH. En 2004, se realizaron modificaciones a este protocolo, incorporando ciclosporina desde el inicio. Actualmente, el tratamiento incluye dexametasona en dosis altas con reducción progresiva cada dos semanas, ciclosporina, etopósido y quimioterapia intratecal. La terapia puede individualizarse según las características del paciente.<sup>6,8</sup>

En 2018, la Sociedad del Histiocito publicó un consenso para guiar el uso del protocolo HLH, considerando diversas formas de SHF y todos los grupos etarios. Se estableció como prioridad tratar la causa subyacente. En casos leves, podrían requerirse sólo corticosteroides o inmunoglobulina intravenosa (IGIV). En adultos con enfermedad severa o compromiso del sistema

nervioso central (SNC), el etopósido puede ser de elección, y para compromiso del SNC se recomienda terapia intratecal con metotrexato.<sup>4,8,1</sup>

**Caso clínico**

**Antecedentes heredofamiliares:** madre de 38 años, analfabeta, ama de casa, aparentemente sana; padre de 65 años, con escolaridad secundaria, diagnosticado con diabetes mellitus tipo 2 desde hace tres años, en tratamiento.

**Antecedentes personales no patológicos:** residente de Ciudad Hidalgo, con esquema de vacunación incompleto.

**Antecedentes personales patológicos:** el 21 de agosto de 2024 inició un cuadro clínico compatible con gastroenteritis, por el que recibió tratamiento con amoxicilina, paracetamol y metamizol. Tras siete días persistió la fiebre de difícil control (38–40 °C), continuando con evacuaciones líquidas esporádicas. Posteriormente presentó dolor abdominal localizado en hipocondrio derecho (intensidad 7/10) y pérdida ponderal de 4 kg en un mes, motivo por el cual fue referido a nuestra unidad.

**Ingreso a urgencias (septiembre 2024):** presentó fiebre, evacuaciones blandas, palidez de tegumentos, linfadenopatía cervical bilateral, hepatomegalia (3 x 4 x 4 cm) y esplenomegalia (4 cm). El resto del examen físico no mostró alteraciones.

**Estudios de laboratorio al ingreso:**

- \* Hemoglobina: 8 g/dL; hematocrito: 24 %; VCM: 78.3 fL; HCM: 26 pg.
- \* Plaquetas: 410,000/mm<sup>3</sup>; leucocitos: 8,400/

mm<sup>3</sup> (neutrófilos: 3,900; linfocitos: 4,000).

\* Glucosa: 97.1 mg/dL; BUN: 5.1 mg/dL; creatinina: 0.3 mg/dL.

\* Triglicéridos: 221 mg/dL; AST: 142 U/L; ALT: 90 U/L; DHL: 903 U/L.

\* Sodio: 128.4 mEq/L; potasio: 3.6 mEq/L; fosfatasa alcalina: 528 U/L.

\* Prueba de Coombs directa: positiva.

**Evaluación diagnóstica:** el H-score fue de 215 puntos, lo que sugiere una probabilidad de síndrome hemofagocítico (SHF) del 93–96 %. Se solicitaron niveles séricos de ferritina y aspirado de médula ósea (figura 1), encontrándose hallazgos de hemofagocitosis. Se administró gammaglobulina intravenosa (1 g/kg/día). La ferritina fue de 10,087 ng/mL, cumpliendo 5 de los 8 criterios diagnósticos establecidos para SHF.

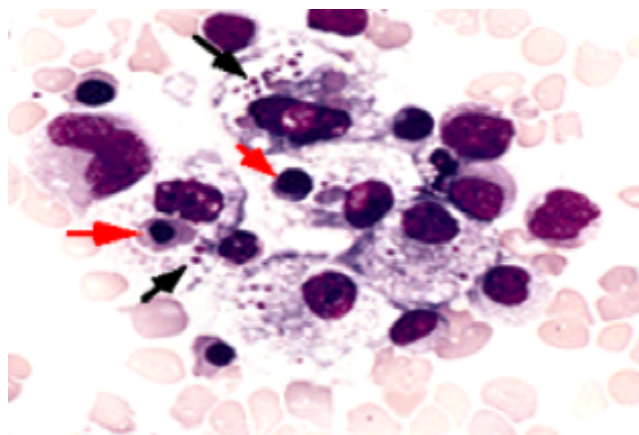
Se inició tratamiento conforme al protocolo HLH-2004 con dexametasona y ciclosporina. El mielocultivo resultó positivo para *Salmonella Typhi*, sensible a ciprofloxacino, por lo que se indicó tratamiento intravenoso con ciprofloxacino (40 mg/kg/día) durante 14 días. La fiebre cedió a las 72 horas, lo que confirmó la etiología infecciosa del SHF.

**Evolución:** el paciente continúa bajo protocolo HLH, con descenso progresivo de dexametasona. El esquema terapéutico fue completado conforme a las guías HLH-2004. Actualmente presenta ferritina de 100.7 ng/mL y hemoglobina de 11.5 g/dL, sin evidencia clínica de hepatomegalia ni esplenomegalia.

## DISCUSIÓN

Este síndrome se caracteriza principalmente por la presencia de pancitopenia, insuficiencia hepática, coagulopatía y diferentes síntomas neurológicos como somnolencia y crisis convulsivas. La característica principal consiste en la acumulación de células tipo macrófagos bien diferenciados en diversos órganos y tejidos, como hígado, bazo, médula ósea y otros.<sup>4,8,10-12</sup> El hallazgo citológico característico es la presencia de hemofagocitosis. Para el diagnóstico se usan los criterios propuestos por el *Study Group of the Histiocyte Society* (2004), que nosotros utilizamos en nuestro paciente. Es complicado y muchas veces tardío, al principio puede simular la presencia de una sepsis o enfermedad oncológica, por lo que es importante realizar estudios complementarios que permitan hacer un correcto diagnóstico diferencial y ser minuciosos en la elaboración de la historia clínica, pues ello posibilita la identificación de los posibles desencadenantes del SHF.

En el caso de nuestro paciente, la similitud con una enfermedad posiblemente hematológica derivó en la toma de médula ósea, tal fue la manera en que hicimos el diagnóstico. El curso clínico de la enferme-



**Figura 1.** Aspirado de médula ósea, donde se observa con tinción de Wright Giemsa la hemofagocitosis marcada con flechas rojas, plaquetas adheridas (flecha negra).

dad es dependiente de la tormenta de citosinas;<sup>12</sup> la reversibilidad de las enfermedades adyacentes, control de la infección oportunista, la presencia de coagulación intravascular diseminada (CID) y demostrar la actividad hemofagocítica son valiosos.<sup>4,8,12</sup>

## CONCLUSIÓN

El SHF es una activación inmune patológica con reacción inflamatoria, mediada por linfocitos y macrófagos. Aunque cualquier infección puede desencadenarlo, es fundamental un diagnóstico oportuno para instaurar tratamiento precoz y evitar falla orgánica y muerte. El H-score es una herramienta valiosa en la evaluación diagnóstica. La importancia del presente reporte es que este se desencadenó por un cuadro infeccioso por *Salmonella Typhi*, situación sumamente rara.

## REFERENCIAS

1. Álfaro Mora Ráses. Aspectos relevantes sobre *Salmonella* sp en humanos. *Rev Cub de Med Gen Int.* 2018; 34(3): 110-22.
2. Red Book: 2024. Report of the Committee on Infectious Diseases, 33rd Ed. American Academy of Pediatrics, Salmonellosis; 2024: 742-49.
3. Secretaría de Salud. Boletín Epidemiológico del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica [Internet]. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/documentos/boletinepidemiologico-sistema-nacional-de-vigilancia-epidemiologica-sistema-unico-de-informacion-387843>
4. D. Dávila Dupont, IR de la Peña López. Síndrome hemofagocítico reporte de un caso y revisión de la literatura. *Revista de la facultad de medicina de la UNAM. Medigraphic* [Internet]. 2019, 62(2): 15-21. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=85834&id2=>

5. Carreón GJM, Arce CD, Macías RSA, Sánchez MN, Reyes GU, Quero HA, et al. Síndrome hemofagocítico secundario a rickettsiosis. Experiencia en un Hospital Pediátrico de Sinaloa, México. *Rev Latin Infect Pediatr*. 2023; 36(2): 87-93. doi:10.35366/112108
6. Salgado CY, Valdez SC, Mallin GY, Montano MY. Síndrome hemofagocítico neonatal. Reporte de caso. *Rev Cien Med Pinard el Río*. 2023; 27: P1.
7. Otorola BD, Troncoso LN, Álvarez CD, Bahamondes ML. Síndrome hemofagocítico, enfrentamiento diagnóstico y terapéutico actual. Revisión a partir de un caso relacionado a virus Epstein-Barr. *Rev Med Chile*. 2020; 48: 3712-80.
8. Jordan BM, Allen EC, Weitzman S, Filipovich HA. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2011; 118(15): 4041-52.
9. Reyes HKL, Santos CLA, Reyes GU, Quero HA, López CG, Guerrero BM, et al. Síndrome linfohistiocítico hemofagocítico secundario a infección urinaria por *Escherichia coli*, reporte de caso. *Enf Infec Microbiol*. 2019; 39(1): 36-42.
10. Portes Ortiz JA, Fiesco Sepúlveda K, Medina Rojas G. Síndrome hemofagocítico secundario a infección por virus del dengue. *Rev Hab de Cien Med [Internet]*. 2021; 20(6). Disponible en: <https://revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/4122>
11. García Campaña D. Síndrome hemofagocítico en pediatría, reporte de un caso. *Rev Ciencias Médicas [Internet]*. 2021; 25(5): e5095. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/5095>
12. Astigarraga I, González GN, Allende LM, Alsina L. Síndrome hemofagocíticos: la importancia del diagnóstico y tratamiento precoces. *Anales de Pediatría*. 2018; 89(2): 124-8.