

Síndrome hemofagocítico y tuberculosis pulmonar. Comunicación de un caso clínico

Juan Gabriel Posadas Calleja,* Héctor Fernando Gutiérrez Morales,** Hiram Chacón Moscoso,** Rocío Caballero Caballero,*** Guillermo Domínguez Cherit****

RESUMEN

Paciente masculino de 21 años de edad, con diagnóstico de síndrome hemofagocítico secundario a tuberculosis, con historia clínica de cinco meses de evolución, con pérdida de peso, fiebre, epistaxis y síndrome icterico. Ingresó al Instituto debido a un cuadro de dificultad respiratoria que requería apoyo ventilatorio en la unidad de terapia intensiva. Se encontró con bicitopenia, elevación de enzimas hepáticas con patrón hepatocelular y hepatoesplenomegalia. Se le diagnosticó tuberculosis en el pulmón y en la médula ósea por baciloscopía en expectoración y biopsia de hueso, además de hemofagocitosis intensa en aspirado de médula ósea. El tratamiento se inició con antifúngicos e inmunoglobulina, con respuesta satisfactoria. El síndrome hemofagocítico es un padecimiento poco frecuente en nuestro medio, con alta mortalidad y de carácter inmunológico, con diferentes causas. Las infecciones son una causa infrecuente y en la literatura existe hasta el momento sólo un caso publicado asociado con tuberculosis.

Palabras clave: síndrome hemofagocítico secundario, linfohistiocitosis hemofagocítica, complicaciones de la tuberculosis.

ABSTRACT

We report a case of a 21 years old man with diagnosis of secondary hemophagocytic syndrome caused by tuberculosis. He had a five month history of weight loss, fever and jaundice. He was admitted in the ICU because of respiratory distress requiring mechanical ventilatory support. He had bicitopeny, increased liver enzymes with hepatocellular pattern, and hepatosplenomegaly. Tuberculosis was found in lungs and bone marrow by bacilloscopy and bone biopsy. Severe hemophagocytosis was found in a bone marrow aspirate. Both diseases were treated with antifungal drugs and immunoglobulin, obtaining an adequate response. The hemophagocytic syndrome is a rare disease; it has an immunologic origin with diverse etiologies, and a high mortality. The infectious etiology is the least of all, and tuberculosis has been reported just in one case as a secondary cause of hemophagocytic syndrome.

Key words: hemophagocytic syndrome, hemophagocytic histiocytosis, tuberculosis.

La linfohistiocitosis hemofagocítica, conocida también como síndrome hemofagocítico, es un trastorno raro, determinado inmunológicamente como resultado de la disminución en la función y en algunos casos también del número de las células asesinas naturales y la aparente dismi-

nución de la expresión de la perforina (una proteína que se expresa en linfocitos, en macrófagos y en otros precursores de la médula ósea), la cual se encarga de producir una serie de poros en las células blanco para favorecer el proceso de lisis.¹ Esta enfermedad rara es más frecuente en las etapas pediátricas, sobre todo en menores de dos años de edad.

El histiocito es una célula del sistema inmunitario que incluye, entre otros, a los macrófagos y a las células dendríticas. Estas células funcionan, también, como presentadoras de抗原os.² La clasificación actual de la histiocitosis se muestra en los cuadros 1 y 2.

El síndrome hemofagocítico se puede dividir, con base en su causa, en dos tipos principales: 1) síndrome hemofagocítico primario o familiar (SHFP) y 2) síndrome hemofagocítico secundario o relacionado con infecciones o procesos malignos o reactivos (SHFS).

Aquí se comunica el caso de un enfermo con síndrome hemofagocítico secundario o relacionado

* Médico adscrito a la unidad de terapia intensiva. División de Medicina Crítica.

** Residente de medicina crítica.

*** Residente de hematología. Departamento de hematología.

**** Jefe de la unidad de terapia intensiva.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Correspondencia: Dr. Juan Gabriel Posadas Calleja, Departamento de medicina crítica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga 15, Sección XVI, Tlalpan, CP 14000, México, DF. Tel.: 5487-0900. Ext.: 5020 a 5022. E-mail: juangposadas@yahoo.com

Recibido: octubre, 2006. Aceptado: enero, 2007.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

con infecciones o procesos malignos o reactivos a tuberculosis.

Cuadro 1. Histiocitosis por alteraciones con comportamiento biológico variable

Relacionadas con la célula dendrítica	<ul style="list-style-type: none"> Histiocitosis de células de Langerhans. Procesos secundarios a células dendríticas. Xantogranuloma juvenil y asociadas. Histiocitomas solitarios de células dendríticas con fenotipos variables.
Relacionadas con el macrófago	<ul style="list-style-type: none"> Síndromes hemofagocíticos. Linfohistiocitosis hemofagocítica primaria (familiar y esporádica producida por infecciones virales). Síndromes hemofagocíticos secundarios. <p>Asociados con infección.</p> <p>Relacionadas con procesos malignos.</p> <p>Otros.</p> <ul style="list-style-type: none"> Enfermedad de Rosai Dorfman (histiocitosis sinusal con adenopatías masivas). Histiocitoma solitario con fenotipo de macrófago.

Cuadro 2. Histiocitosis por alteraciones malignas

Relacionadas con el monocito	<ul style="list-style-type: none"> Leucemias (clasificación FAB). Leucemia monocítica M5a y b. Leucemia mielomonocítica M4. Leucemia mielomonocítica crónica. Tumor o sarcoma monocítico extramedular (contraparte monocítica del sarcoma granulocítico).
Relacionadas con células dendríticas	<ul style="list-style-type: none"> Sarcoma histiocítico relacionado con la célula dendrítica (localizado o diseminado) de fenotipo específico: célula dendrítica folicular, célula dendrítica interdigitante, etc.
Relacionadas con el macrófago	<ul style="list-style-type: none"> Sarcoma histiocítico relacionado con el macrófago (localizado o diseminado).

CASO CLÍNICO

El caso corresponde a un hombre de 21 años de edad con antecedentes de pérdida de peso de 10 kg en cinco meses, fiebre no cuantificada de predominio nocturno, fatiga, ataque al estado general y tos con expectoración verdosa de tres meses de evolución. Dos meses antes de su ingreso tuvo epistaxis intermitente. Un mes después comenzó con ictericia generalizada de forma

progresiva, además de confusión, fiebre, tos con expectoración verdosa y, en ocasiones, hemoptoica. Dos días previos a su ingreso se exacerbó el cuadro y se agregó dificultad respiratoria, por lo que acudió al Instituto, donde después de la valoración inicial se decidió su ingreso a la unidad de terapia intensiva.

A su ingreso se le encontró deshidratado, icterico, con huellas hemáticas en las encías y fosas nasales, hepato y esplenomegalia, estertores crepitantes bilaterales y con franca dificultad respiratoria. Los estudios de laboratorio de ingreso mostraron: Hb de 10 g/dL, hematocrito de 31% y plaquetas de 80,000 mm³. A las 96 horas de su ingreso se encontró con Hb de 4.9 g/dL, hematocrito de 15.6%, plaquetas de 20,000 mm³, leucocitos de 4900 mm³. BT 5.27, BD 3.3, ALT 177, AST 535, fosfatasa alcalina de 274, TP 25, TPT 59, DHL 1143 triglicéridos 360 mg/dL y fibrinógeno 130 mg/dL. Perfil para hepatitis viral, perfil inmunológico y prueba de VIH negativos. La radiografía de tórax reveló infiltrados micronodulares bilaterales.

El paciente evolucionó en las primeras 96 horas a insuficiencia orgánica múltiple, requirió ventilación mecánica invasora y apoyo con aminas vasoactivas. Se obtuvieron baciloskopias positivas para *Mycobacterium tuberculosis* en expectoración. Se realizaron: biopsia de hueso y aspirado de médula ósea que informaron tuberculosis en médula ósea y hemofagocitosis intensa, respectivamente (figuras 1-4).

El tratamiento se inició con antifímicos, etopósido, vincristina y corticoesteroides, con pobre respuesta

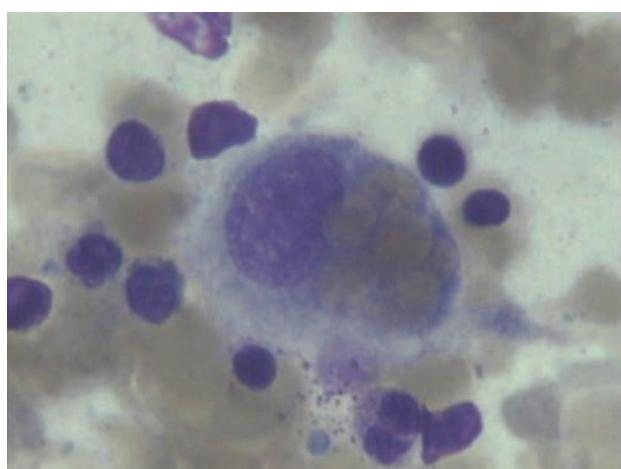


Figura 1. Macrófago con hemofagocitosis.

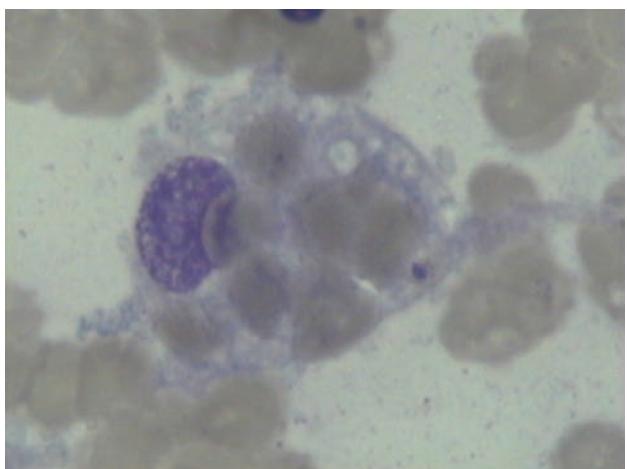


Figura 2. Macrófago con hemofagocitosis.

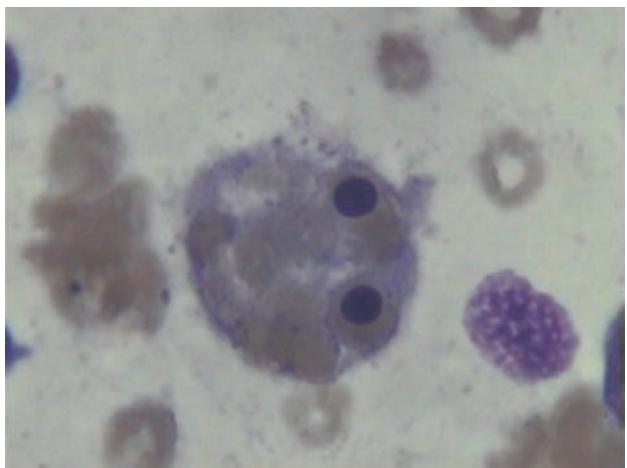


Figura 3. Macrófago con hemofagocitosis.

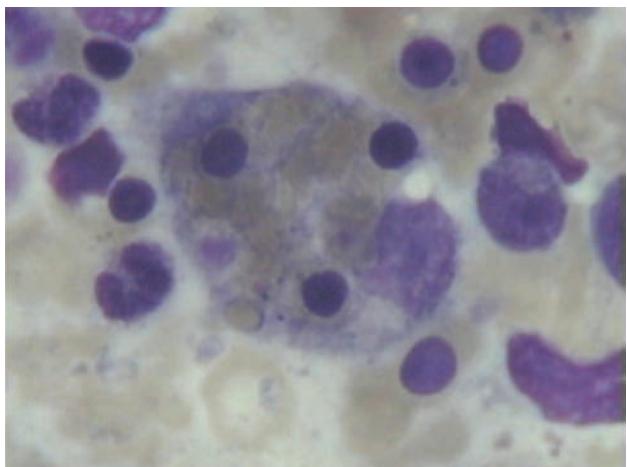


Figura 4. Macrófago con hemofagocitosis.

hematológica después de 10 días de tratamiento, por lo que continuó con requerimientos diarios de transfusión de hemoderivados, principalmente plaquetas y paquetes globulares. Se decidió, entonces, iniciar tratamiento con inmunoglobulina con dosis total de 2 g x kg de peso. Tres días después de haber comenzado el tratamiento se observó incremento progresivo de las cifras de hemoglobina, leucocitos y plaquetas hasta alcanzar valores normales de plaquetas y leucocitos a los 25 días. Mostró mejoría respiratoria y hemodinámica hasta lograr suspender la asistencia mecánica ventilatoria y las aminas, aproximadamente a los siete días del inicio del segundo esquema de tratamiento. El paciente fue dado de alta de la unidad de terapia intensiva después de 21 días de estancia, en condiciones estables.

DISCUSIÓN

La linfohistiocitosis hemofagocítica puede ser familiar (autosómica recesiva) o secundaria. La linfohistiocitosis hemofagocítica familiar se sospecha cuando algún otro miembro de la familia ha sido afectado o cuando se comprueba consanguinidad en los padres; además, se manifiesta en los primeros meses de la vida, siempre en niños menores de dos años de edad y es generalmente fatal. La variedad secundaria aparece después de los dos años de edad y parece estar relacionada con procesos malignos e infecciones virales, principalmente con el grupo de los herpesvirus.² Otros agentes menos frecuentes son los hongos, como el histoplasma, *Cryptococcus* y *Candida* sp. Entre las causas bacterianas raras están: *Proteus* sp., *Enterobacter* sp., *Pseudomonas* sp., *Klebsiella* sp., *Staphylococcus* sp., *Escherichia coli*, *Haemophilus* sp., *Streptococcus* sp., *Brucella* sp., *Babesia* sp. y *Mycoplasma* sp. Se han informado casos concomitantes con *Leishmaniasis* y, finalmente, como parte de las micobacterias. La tuberculosis se ha informado como causa de linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria.³ En ambos tipos de linfohistiocitosis hemofagocítica se desconoce la fisiopatología. Se plantea que está en relación con un defecto en la activación de las células asesinas naturales. Las interacciones inmunitarias entre las células son exageradas y persistentes. En algunos casos el proceso es monoclonal.⁴

El diagnóstico de esta enfermedad es difícil, debe sospecharse en enfermos con fiebre, hepatoes-

plenomegalia, bicitopenia, hipofibrinogenemia e hipertrigliceridemia (cuadro 3), luego de descartar otras posibilidades diagnósticas. Ante la sospecha se debe realizar aspirado de médula ósea y biopsia de hueso donde los hallazgos patológicos típicos son: proliferación marcada de histiocitos sin características de malignidad con marcada hemofagocitosis.⁵ La infiltración por histiocitos y linfocitos es generalizada, abarca la médula ósea (como en el caso de nuestro paciente), los órganos linfoideos secundarios y todos los órganos vitales, incluyendo el sistema nervioso central.⁶

Cuadro 3. Criterios diagnósticos

Criterios clínicos	<ul style="list-style-type: none"> • Fiebre (duración mayor o igual a 7 días con picos >38.5° C) • Esplenomegalia (mayor o igual a 3 cm por debajo del borde costal)
Criterios de laboratorio	<ul style="list-style-type: none"> • Citopenia (que afecta dos o más de tres líneas celulares en sangre periférica que no sea causada por médula ósea hipocelular o displásica). • Anemia (hemoglobina < 9 g/dL). • Trombocitopenia (cuenta plaquetaria < 100 x 10⁹). • Neutropenia (<1.0 x 10⁹ g/L). • Hipertrigliceridemia-hipofibrinogenemia (triglicéridos en ayuno mayor o igual a 2.0 mmol/L o más de tres veces del valor normal para la edad, fibrinógeno menor o igual a 1.5 g/L o menor o igual a tres veces el valor normal).
Criterios histopatológicos	<ul style="list-style-type: none"> • Hemofagocitosis en médula ósea o bazo o nódulos linfáticos, sin evidencia de malignidad.

El diagnóstico de síndrome hemofagocítico está justificado en antecedentes familiares del síndrome y de consanguinidad en los padres. Se deben cumplir todos los criterios para establecer el diagnóstico de síndrome hemofagocítico. Modificado de la referencia 14.

Nuestro paciente recibió tratamiento con etopósido, vincristina y esteroides, orientado a la inhibición de la función de los histiocitos y los macrófagos⁷ con pobre respuesta clínica, por lo que se decidió iniciar tratamiento con inmunoglobulina a la que reaccionó después de tres días de su aplicación (se ha reportado respuesta aun después de 15 días de la aplicación de la misma⁸). En la bibliografía se ha informado el uso de inhibidores de los linfocitos T como la ciclosporina A y las globulinas antitimocito. Con el propósito de obtener un control sintomático se han utilizado anticuerpos anti-FNT con resultados contradictorios. Además, de manera con-

mitante se inició tratamiento antifímico, siguiendo la recomendación de tratar la causa subyacente, con altas probabilidades de mejoría del proceso infeccioso y de la complicación inmunológica.

Actualmente, en los casos de linfohistiocitosis hemofagocítica primaria se recomienda aplicar tratamiento combinado basado en etopósido y dexametasona, con o sin metotrexato intratecal, seguido de ciclosporina A y finalmente, bolos de etopósido y dexametasona.^{8,9,10} Después de la remisión se recomienda el trasplante alogénico de médula ósea. Los pacientes con linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria pueden ser tratados de la misma manera, con la diferencia de que no ameritan ser tratados con trasplante alogénico de médula ósea después de ocho semanas.^{10,11,12} En estos pacientes lo más importante es identificar la causa y eliminarla.

En una revisión¹³ se describe el tratamiento de la linfohistiocitosis hemofagocítica asociada con virus, quimioterapia y trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, sobre todo cuando se demuestra que la activación de las células asesinas naturales está disminuida o ausente.

CONCLUSIÓN

El cuadro clínico y de laboratorio de este paciente permite integrar el diagnóstico de linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria a tuberculosis, que en pocas ocasiones se ha informado como causa de esta enfermedad, por lo que consideramos que el hallazgo de estos casos debe publicarse con el propósito de acumular mayor experiencia que permita que más médicos puedan identificarlos y tratarlos adecuadamente.

REFERENCIAS

- Montiel López L, Posadas Calleja JG, Domínguez Cherit G. Fisiopatología del síndrome hemofagocítico (linfohistiocitosis hemofagocítica). *Med Intern Mex* 2005;21:75-81.
- Favara BE, Feller AC, Pauli M, Jaffe ES, Weiss LM, Aricó M, et al. A contemporary classification of histiocytic disorders of childhood. *Med Pediatr Oncol* 1997;29:157-66.
- Reiner A, Spivak JL. Hematophagic histiocytosis. A report of 23 new patients and review of the literature. *Medicine* 1998;369:388-96.
- Risdall RJ, McKenna RW, Nesbit ME, et al. Virus associated hemophagocytic syndrome. *Cancer* 1979;44:993-1002.
- Imashuku S, Hibi S, Todo S. Hemophagocytic lymphohistio-

- cytosis in infancy and childhood. *J Pediatr* 1997;130:352-57.
6. Histiocyte Society Writing Group. Histiocytosis syndrome in children. *Lancet* 1987;1: 208-09.
7. Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: a lethal disorder of immune regulation. *J Pediatr* 1997;130:337-38.
8. Gill DS, Spencer AR, Cobcroft GR. High-dose gamma-globulin therapy in the reactive hemophagocytic syndrome. *Br J Haematol* 1994;88:204-6.
9. Henter JI, Elinder G. Cerebromeningeal hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Lancet* 1992;339:104-7.
10. Gitter Janka, Jan-Inge Henter, et al. **Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis**. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998;2:417-33.
11. Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2002;22:2.
12. Henter JI, Aricó M, Elinder G, Imashuku S, Janka G. Familiar hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998;12: 417-33.
13. Henter J-I, Aricó M, Egeler M, Filipovitch A, et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunotherapy and bone marrow transplantation. *Blood* 2002;2367:2373-7.
14. Henter JI, Elinder G, Öst A. Study Group of the Histiocyte Society, Diagnostic Guidelines for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Sem Oncol* 1991;1829:33.

Referencia de bolsillo para médicos 10^a ed.

696 pág. 13.75 x 21 cm. Pasta suave. © McGraw Hill, 2006

ISBN 970-10-5642-6

AUTOR: GOMELLA, L. The Bernard W. Godwin, Jr., Professor and Chairman, Department of Urology, Jefferson Medical College, Thomas Jefferson University, Philadelphia, Pennsylvania.

Referencia de bolsillo para médicos parte de un programa de 1978 de la Universidad de Kentucky desarrollado por los mismos estudiantes para ayudar a sus compañeros y a las generaciones futuras a la transición de los años preclínicos a los clínicos. Este programa denominado "Scut Monkey", ha desarrollado una vía de comunicación estudiante-estudiante al paso de los años, con información esencial de "cómo sobrevivir en internado", con énfasis en la información esencial para el tratamiento diario efectivo del paciente e información paso a paso sobre el interrogatorio y la exploración física; el diagnóstico diferencial; pruebas clave de laboratorio y gabinete y procedimientos en la cama del paciente.

También respuestas obligadas sobre técnicas de sutura, nutrición parenteral total, atención respiratoria, ECG, cuidados intensivos y emergencias. Incluye un capítulo de "medicamentos" con más 1,000 fármacos de uso frecuente con dosis pediátricas y para adultos, así como datos clave para la prescripción.

Asimismo, incluye una cobertura actualizada de los protocolos terapéuticos vigentes, abriendo así la posibilidad de que los residentes y especialistas obtengan información esencial rápidamente en el momento preciso, uniéndose a este esfuerzo de un grupo de estudiantes que desde hace más de 20 años han logrado mantenerse a la altura de las grandes obras de la medicina moderna.

NMS Medicina interna, 5^a ed.

752 pág. 1 tinta. 21 x 27.5 cm. Pasta suave. © McGraw Hill, 2005

ISBN 970-10-5705-8

AUTOR: MYERS, Allen R. Dean and Professor of Medicine Temple University School of Medicine Associate Vice President Temple University Health Science Center Philadelphia, Pennsylvania.

NMS Medicina interna continúa ofreciendo en esta nueva edición información práctica, comprensible y directa para reforzar y estudiar los aspectos principales de la medicina interna, punto crucial para tener éxito en una de las residencias más competidas y diversas de la medicina.

Esta quinta edición ha sido completamente revisada y actualizada para presentar al lector toda la información que necesita para tener éxito durante los rotatorios de medicina y el paso 2 del USMLE.

Su fácil estructura, organizada por aparatos y sistemas, permite revisar los puntos esenciales del diagnóstico y el tratamiento de las principales patologías en formato de resumen, lo que ofrece ventajas de lectura rápida, tanto para el estudio como para el recordatorio durante la práctica.

Además, incluye un capítulo sobre dermatología que abarca los trastornos que probablemente se encuentren en los rotatorios de medicina, un CD-ROM al final del libro con más de 60 imágenes a color y todo el material de preguntas y respuestas, así como una amplia sección con casos de estudio que permite no sólo obtener las bases científicas de la medicina interna sino además encontrar su aplicación en la labor cotidiana de estos especialistas, que representan para la salud pública un importante elemento de atención, y para el especialista la entrada y conocimiento a la subespecialidad, indispensable en la complejidad médica de los tiempos actuales.