

Ana Elena Limón-Rojas,<sup>1</sup> Dr. Jesús Reyna-Figueroa,<sup>2</sup>  
Dr. Guillermo Wakida-Kusonoki,<sup>2</sup>  
Dr. Ricardo Nava-Jácome,<sup>3</sup> Dra. Irene Rivera<sup>4</sup>

## Hemophagocytic Syndrome Associated to Epstein Barr and Cytomegalovirus Infection: A Case Report

# Síndrome hemofagocítico asociado a infección mixta por Epstein Barr virus y citomegalovirus Reporte de un caso

Fecha de aceptación: noviembre 2007

## Resumen

### Introducción

El síndrome hemofagocítico (SH) es un padecimiento poco común en el cual existe proliferación histiocítica asociada a fagocitosis de elementos hematopoyéticos, produciendo datos clínicos y paraclínicos heterogéneos. Individualmente *Epstein Barr* virus (EBV) y citomegalovirus se han asociado a SH.

**Presentación del caso.** Reportamos el caso de un paciente masculino de 9 años de edad, quien presentó SH reactivo a infección viral mixta por EBV y citomegalovirus. Presentó dolor abdominal, fiebre, artralgias, mialgias y malestar general, hepatooesplenomegalia, pancitopenia y edema. El aspirado de médula ósea reportó abundantes células plasmáticas.

El paciente desarrolló progresivamente deterioro renal, neurológico y falleció. El informe histopatológico reportó la presencia de hemofagocitosis en tejidos. La PCR para EBV y citomegalovirus tomados de ganglios con resultado positivo.

**Conclusiones:** El SH se asocia a infección por EBV en un porcentaje alto de los casos. Probablemente el pronóstico es malo en pacientes con enfermedad citomegalica e infección con EBV.

**Palabras clave:** síndrome hemofagocítico, histiocitosis reactiva, pediatría, citomegalovirus, Epstein Barr, células mononucleares atípicas.

## Abstract

### Introduction

Hemophagocytic Syndrome (HPS) is a disorder in which histiocyte proliferation is associated to the phagocytosis of hematopoietic elements, producing heterogeneous clinical and paraclinical data. *Epstein Barr* virus and cytomegalovirus individually has been associated to HPS.

**Clinical case.** We describe the case of a 9 year old child who presented an HPS reactive to *Epstein-Barr* and Cytomegalovirus infection. He has abdominal pain, fever, arthralgias and mialgias. Malaise, hepatosplenomegaly, pancytopenia and edema, and plasmatic cells in bone marrow aspirate.

He developed neurological and renal deterioration and death. The necropsy report described the presence of hemophagocytosis in tissues. PCR to Epstein-Barr virus and cytomegalovirus were reported positives.

**Conclusions:** HPS is associated to Epstein-Barr virus infection. The association of cytomegalovirus and Epstein Barr virus, is not reported, probably the prognosis is poor, in patients with cytomegalic diseases associated to Epstein-Barr virus infection.

**Keywords:** Hemophagocytic syndrome, hemophagocytosis, atypical mononuclear cells, pediatrics.

1. Jefe del Servicio de Pediatría.

2. Médico adscrito al servicio de Pediatría.

3. Residente de tercer año de Pediatría Médica.

4. Jefe del Servicio de Patología.

Hospital Central Sur de Alta Especialidad Petróleos Mexicanos. Departamento de Pediatría Médica.

## Introducción

En 1979 Risdall<sup>1</sup> reportó el síndrome hemofagocítico (SH) asociado a infección por virus, enfatizando que la proliferación histiocítica puede imitar, clínica y morfológicamente, a la histiocitosis. Tiempo después se propuso el nombre de *síndrome hemofagocítico reactivo a infecciones*, a todo aquel cuadro agudo con repercusiones sistémicas y que es secundario a una activación del sistema mononuclear fagocítico, con una proliferación incontrolada de los histiocitos y presencia de hemofagocitosis relacionada a infecciones virales bacterianas, fúngicas o parasitarias, y más adelante se le encontró asociado también a collagenosis, fármacos y neoplasias.<sup>2</sup>

No se conoce con precisión la incidencia de este padecimiento en edad pediátrica, pero algunos autores informan una frecuencia de 1-2 por cada millón de niños.<sup>2-3</sup> Es una enfermedad poco común y heterogénea en la que es difícil conocer su frecuencia, pues debido a la dificultad del diagnóstico probablemente se encuentre subdiagnosticada. Los datos clínicos observados en esta enfermedad son consecuencia de la proliferación histiocítica, que se manifiesta mediante datos clínicos y paraclínicos de pancitopenia, linfadenomegalías y hepatoesplenomegalia. La mortalidad puede ser del 60%.<sup>4, 6-7</sup>

En particular en las enfermedades producidas por *Epstein Barr virus* y *citomegalovirus*, se han observado alteraciones en la función de linfocitos T, occasionando la producción excesiva de linfocinas, lo que provoca la activación de los macrófagos, motivo por el cual ambos agentes se han reconocido asociados al SH en algunos pacientes, aunque no de manera conjunta.<sup>9-10</sup> Se informa el caso clínico de un niño escolar de 9 años de edad, quien presentó SH como principal manifestación, asociado a enfermedad infecciosa viral mixta por *citomegalovirus* y *Epstein Barr virus*.

## Presentación del caso

Paciente masculino de 9 años de edad, que inició su padecimiento dos semanas previas a su ingreso con dolor abdominal. En su lugar de origen fue diagnosticado como adenitis mesentérica y manejado con antimicrobianos y sintomáticos. Evoluciona torpidamente, ya que se agrega cuadro de vómitos y fiebre persistente; se hospitaliza por diez días con manejo antimicrobiano y sintomáticos. Sin embargo, tres días después del egreso presenta nuevamente náuseas y vómitos de contenido gástrico, reaparece el dolor abdominal y se agregan artralgias y mialgias, además de fiebre cuantificada por arriba de los 38 grados, de predominio vespertino. Debido a su mal estado general y por presentar edema, intolerancia a la vía oral, hipotensión y taquicardia, es enviado a nuestro hospital con el diagnóstico de probable linfoma abdominal.

A su ingreso al Hospital de Petróleos Mexicanos (Pemex) se encontró pálido, con edema generalizado, taquipneico y taquicárdico, peso de 52 kilogramos, adenomegalia submandibular, hipoventilación generalizada en ambos campos pulmonares, abdomen con dolor difuso a la palpación, de predominio en hipocondrio derecho con hiperestesia e hiperbaralgia y con hepatoesplenomegalia.

Los análisis de laboratorio demostraron pancitopenia, hiponatremia, hipocalcemia, hiperbilirrubinemia, tiempos de coagulación alargados e hipoalbuminemia (Cuadro 1).

Cuadro 1

Evolución en los resultados de laboratorio del paciente durante su estancia en el Hospital Central Sur de Pemex

Fecha	Leucocitos (10 <sup>3</sup> /μl)	Hb (gr/dl)	Plaquetas (10 <sup>3</sup> /μl)	Creatinina (mg/dL)	TTP (segundos)	TP (%)	Albúmina (mg/dL)
21/09/04	12	9.8	76	1.5	40.5	15.4	2
27/09/04	25.8	10.6	17	2.8			1.3
29/09/04	24.6	9.9	22	3	27.4	12.9	1.6
30/09/04	24.8	8.1	14	3.1			1.7

En las radiografías de tórax se identificó derrame pleural bilateral del 5%. Se inició tratamiento para corregir el desequilibrio hidroelectrolítico y se transfundieron plaquetas, plasma y concentrados globulares posterior a la toma de aspirado de médula ósea, antibioticoterapia a base de cefotaxima y teicoplanina. El paciente presentó alteración progresiva de la función renal, hepática y neurológica, por lo que se sumaron a sus manifestaciones clínicas disminución de los flujos urinarios, ascitis y alteración del estado de conciencia. Se maneja con hemodiálisis, en la que durante la tercera sesión presenta datos de descompensación hemodinámica e incremento en el deterioro neurológico; requiere apoyo ventilatorio, evoluciona a acidosis metabólica persistente. Nueve días después de su ingreso presenta bradicardia súbita y paro cardiorrespiratorio sin respuestas a maniobras avanzadas. Se solicitaron durante su estancia estudios microbiológicos (cultivos bacterianos, PCR para citomegalovirus, *Epstein Barr*, *Mycobacterium*), biopsia de ganglio submandibular, estudios de extensión tumoral y estudios para descartar lupus eritematoso, así como aspirado de médula ósea. De todos éstos, se reporta médula ósea con abundantes células plasmáticas, hallazgo similar a la biopsia ganglionar, presencia de lesiones líticas óseas en extremidades inferiores; los cultivos y PCR para microorganismos se reportan negativos; los resultados de PCR para citomegalovirus y *Epstein Barr postmortem* de ganglios linfáticos se reportan como positivos.

En las figuras 1 a 4 se puede ver el reporte de patología con hemofagocitosis generalizada.

Fig. 1

Múltiples ganglios mesentéricos, de 1 a 4 cm. de diámetro (se observa en la pieza intestino delgado y mesenterio)



Fig. 2

Cadena ganglionar periaórtica, con ganglios linfáticos aumentados de tamaño y consistencia



Fig. 3

Se observan gran cantidad de eritrocitos en el bazo así como macrófagos con eritrocitos en su citoplasma

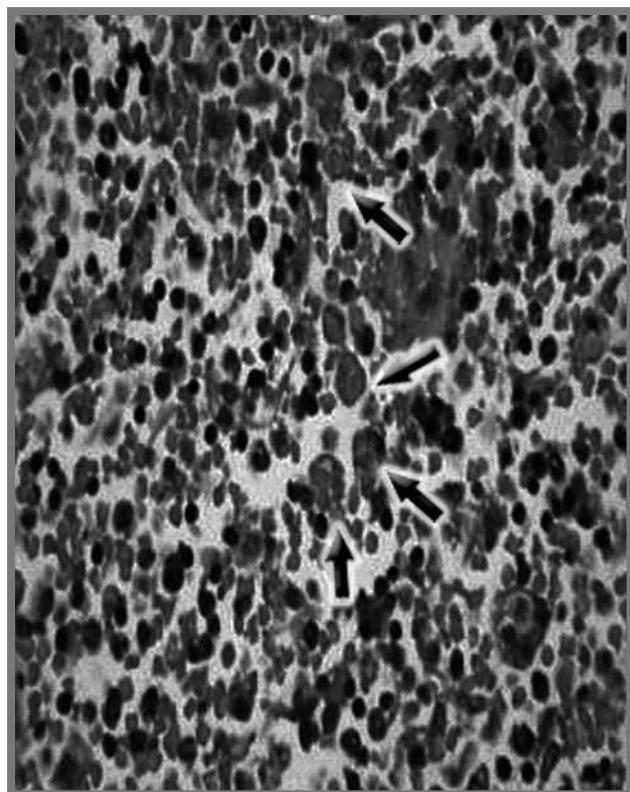
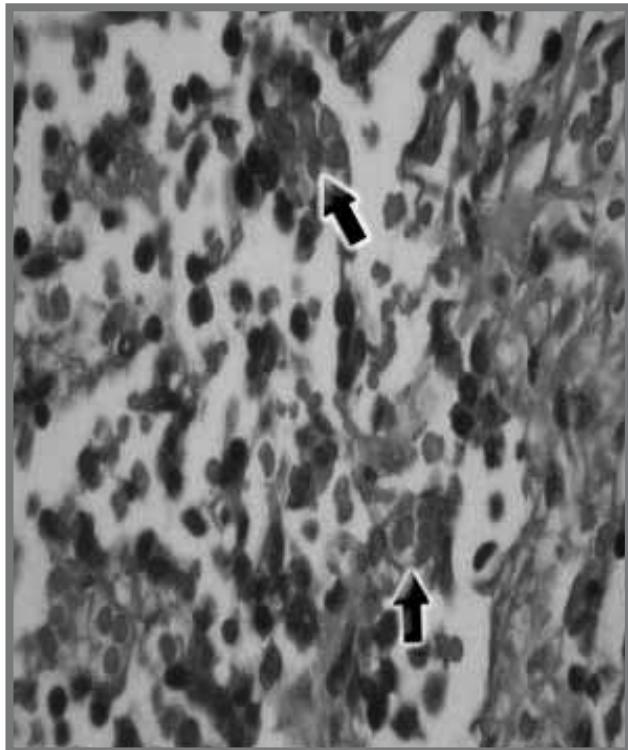


Fig. 4

Detalle en la celularidad del pulmón, se observan en los espacios alveolares gran cantidad de eritrocitos así como macrófagos con eritrocitos en su citoplasma



## Discusión

La dificultad en el diagnóstico de SH, cuadro agudo con repercusión sistémica, se debe a lo poco frecuente de su presentación. Es considerado una histiocitosis de tipo 2, que en este caso es secundario a etiología viral mixta. Tanto citomegalovirus como *Epstein Barr* virus se han asociado al SH de forma aislada; sin embargo, el reporte de ambos como causante de la enfermedad no se ha reportado.<sup>5,6</sup>

A pesar de eso la coexistencia de EBV y CMV (pertenecientes a la familia de los herpes virus) no es poco común, ya que se ha reportado en neonatos con evidencia de infección concomitante con ambos virus.<sup>6</sup> Aun en pacientes mayores, incluyendo adultos, se ha descrito la participación de ambos microorganismos en infecciones sistémicas de pacientes inmuno-comprometidos, incluidos los que padecen cáncer.<sup>11</sup>

Debido a las características propias de los virus de la familia herpes, la latencia en el huésped después de una infección debe tomarse en cuenta en este caso, ya que cualquiera de estos dos virus podría encontrarse en forma latente (sobre todo citomegalovirus), sin ser la causa de la enfermedad y tratarse sólo de un hallazgo. La evidencia molecular dada por la PCR positiva de ambos virus en tejidos, en los que se observó hemofagocitosis, sugieren la participación mixta en la enfermedad. Aparentemente, la asociación de enfermedades empobrece el pronóstico de los pacientes con SH, comportamiento observado en pacientes con infección por *Epstein Barr* y neoplasias.<sup>4,12</sup>

Ambos virus activan los linfocitos T con todas las consecuencias de esto (liberación de citocinas y activación del sistema monocito macrófago); sobre todo explicaría la fisiopatología y el cuadro clínico del paciente.<sup>10,11</sup>

## Bibliografía

1. 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.
2. Herrero HA, Ramírez JS, García MF, Martínez VA. *Síndromes hemofagocíticos*. An Esp Pediatr 1998; 230-236.
3. Chan K, Ng CS, Law CK, Ng WF, Wong KF. *Reactive hemophagocytic syndrome: A study of 7 fatal cases*. Pathology 1987; 19: 43-50.
4. Frenkel SM, Bolea MV, Duran PMA. *Síndrome hemofagocítico en pediatría*. An Med Asoc Med Hosp. ABC 2001; 46: 137-141.
5. Joncas JH, Wills A, McLaughlin B. *Congenital infection with cytomegalovirus and Epstein Barr Virus*. Can Med Assoc J 1977; 117: 1417.
6. Joncas J, Alferrier C, Leyritz M. *Dual congenital infection with the Epstein Barr virus and the cytomegalovirus*. N Eng J Med. 1986; 304: 1399.
7. Soult RJA, García BV, Sánchez AMJ, Muñoz M, López CJD, Tovaruela SA. *Síndrome de activación del macrófago: un reto diagnóstico*. An Esp Pediatr 2002; 56: 165-167.
8. Chen CJ, Huang CY, Jaing HT, Hung JL, Yang C, Chang YL, Lin YT. *Hemophagocytic syndrome: a review of 18 pediatric cases*. J Microbiol Inmunol Infect 2004; 37: 157-163.
9. Stéphan JL, Koné PI, Galambrun C, Mouy R, Bader MB, Prieur AM. *Reactive haemophagocytic syndrome in children with inflammatory disorders*. A retrospective study of 24 patients. Rheumatology 2001; 40: 1285-1292.
10. Favara BE, Fellere AC, with members of the WHO Committee on Histiocytic/Reticulum cell Proliferations, and for the Reclassification Working Group of the Histiocytic Society. *Med Ped Oncol* 1997; 29: 157-166.
11. Ito E, Kitazawa J, Arai K, Otomo H, Endo Y, Imashuku S, et al. *Fatal Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis with clonal karyotype abnormality*. Int J Hematol 2000; 71: 263-265. [Medline]
12. Morales FG, Durán PMA, Córdova RS. *Síndrome hemofagocítico reactivo. Estudio postmortem de 24 casos pediátricos*. RevMed Hosp Gen Mex 2002; 65: 207-212.