



Tratamiento exitoso de síndrome hemofagocítico secundario a infección por virus de Epstein Barr. Reporte de caso

Successful treatment of hemophagocytic syndrome secondary to Epstein-Barr virus infection. Report of a case

Frank De La Cruz-Armijo ^{1,2,a}, Juan C. Povea-Palomino ^{1,a}, Rosario Javier-Najarro ^{1,b}, Milagros Altamirano-Molina ¹, Susan Abarca-Salazar ^{3,c}.

1 Departamento de Hematología. Hospital Guillermo Almenara Irigoyen. Lima, Perú

2 Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas. Lima, Perú.

3 Departamento de Infectología. Hospital Guillermo Almenara Irigoyen. Lima, Perú.

a Médico Residente, b Médico Hematólogo, c Médico Infectólogo

Correspondencia

Frank De La Cruz-Armijo
frank.delacruz@healthhackers.org

Recibido: 28/01/2019

Arbitrado por pares

Aprobado: 29/05/2019

Citar como: De La Cruz-Armijo F, Povea-Palomino JC, Javier-Najarro R, Altamirano-Molina M, Abarca-Salazar S. Tratamiento exitoso de Síndrome Hemofagocítico secundario a infección de virus de Epstein Barr. Reporte de Caso. Acta Med Peru. 2019;36(3):227-30

RESUMEN

Se presenta el caso de un paciente varón de seis años de edad, con síndrome hemofagocítico secundario a infección por virus de Epstein-Barr. El paciente inició el cuadro con fiebre, hepatoesplenomegalia, falla hepática, trastornos de la coagulación, ferritina, triglicéridos y disminución de todas las líneas celulares hematológicas. El aspirado de médula ósea evidenció la presencia de citofagocitosis, por lo que inició tratamiento específico según protocolo HLH 2004, respondiendo favorablemente luego de cuatro semanas. Actualmente, el paciente continúa sus controles por la especialidad sin recaída de enfermedad, con adecuado desarrollo y crecimiento. En nuestro país, son escasos los reportes de síndrome hemofagocítico; sin embargo, puede resultar una patología más frecuente de la que estimamos por lo que, es importante reportar estos casos y más aún el éxito del tratamiento a fin de continuar mejorando su manejo y reporte.

Palabras clave: linfocitosis hemofagocítica; Infección por virus de Epstein-Barr; Niño; Linfopenia (fuente: DeCS-BIREME).

ABSTRACT

We present the case of a six-year old male patient who presented with hemophagocytic syndrome secondary to Epstein Barr virus infection. The patient had fever, hepatosplenomegaly, liver failure, coagulation, ferritin, and triglyceride disorders, as well as a significant reduction of all blood cell populations. Bone marrow aspirate revealed the presence of autophagocytosis, so specific therapy according to the HLH 2004 protocol was started, and the patient satisfactorily responded after four weeks. Nowadays the patient still attends his control appointments, no relapse has been detected, and both his development and growth are adequate. Few reports on hemophagocytic syndrome have been published in Peru; however, this condition may be more frequent than previously thought. Therefore, it is important to report such cases, particularly successful experiences, aiming to improve management of this condition.

Keywords: Lymphohistiocytosis, hemophagocytic; Epstein-Barr virus infections; Child; Lymphopenia (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

El síndrome hemofagocítico (SHF) es una enfermedad rara y letal. La incidencia a nivel mundial no está definida pues varía por regiones [1-4]. Por ejemplo, en Suecia la incidencia es de 1,2 por cada 1 000 000 niños por año [1,2]; mientras que en Japón se estima en 1 caso por cada 80 000 niños, al año en la población general [4]. Adicionalmente, un estudio realizado en Texas (Estados Unidos) obtuvo resultados similares al estimar la prevalencia de esta enfermedad [3]. A nivel de Latinoamérica, no se han encontrado estudios que permitan definir la incidencia en nuestra región; sin embargo, se han realizado reportes de pacientes, en los que esta patología aparece usualmente ligada a una infección viral o por protozoarios [5-8]. Además, un estudio realizado en Argentina, entre el 2004 y 2016 sobre las características clínicas y mortalidad de SHF, identificó 20 casos confirmados de SHF secundarios a inmunosupresión e infecciones [9].

Este síndrome se caracteriza por una respuesta anormal del sistema inmune mediada por linfocitos T citotóxicos, natural killers y macrófagos que finalmente, fagocitan a todas las células hematopoyéticas [10-12]. La presentación clínica se caracteriza por fiebre, hepatoesplenomegalia, falla hepática, trastornos de la coagulación y disminución de las cuentas hematológicas con una alta mortalidad a pesar del inicio temprano del tratamiento [12].

En Latinoamérica la mortalidad del SHF es de 55% con una sobrevida estimada de 38% al año del diagnóstico [9]. El éxito del tratamiento y la supervivencia luego de este hacen relevante la publicación del presente reporte considerando la letalidad de la enfermedad y los pocos reportes encontrados a nivel nacional [7,13], uno de ellos de un paciente pediátrico con desenlace fatal tras la terapia específica para SHF [13]. Además, la publicación de estos casos promoverá el interés por la creación de registros sistemáticos, tanto de los pacientes que lograron éxito y los que no, lo que contribuirá a mejorar el manejo en hospitales de mayor nivel y la detección precoz en establecimientos de salud de menor complejidad.

REPORTE DE CASO

Paciente varón, escolar de 6 años de edad, de raza mestiza, hijo único, con antecedente de rinitis alérgica y varicela a los 5 años, natural y procedente de Lima. Ingresó a emergencia en setiembre de 2017, por un cuadro de 3 semanas de evolución de instauración progresiva, caracterizado por alza térmica, síntomas respiratorios altos y dolor abdominal de moderada intensidad. Al examen físico, se evidenció ictericia de piel y dolor a la palpación en mesogastrio, no signos de sangrado, no descompensación hemodinámica.

Ante la sospecha de un abdomen agudo quirúrgico es hospitalizado, se inicia hidratación endovenosa y terapia antibiótica con metronidazol y amikacina. Durante los estudios prequirúrgicos, el hemograma evidenció plaquetopenia ($60 \times 10^3/\text{mm}^3$) y leucopenia $1.6 \times 10^3/\text{mm}^3$ con un recuento de

neutrófilos de 614 mm^3 , el perfil de coagulación resultó alterado (TP 17,7 segundos, TTPA 45 segundos, fibrinógeno 140 mg/dL) y la bioquímica mostró elevación de enzimas hepáticas e hiperbilirrubinemia a predominio directo. Se solicitaron estudios de cultivo en sangre, heces y orina que no fueron contributivos. El informe tomográfico reveló hígado con marcado incremento de tamaño, marcada prominencia de los lóbulos izquierdo y caudado, esplenomegalia: diámetro transversal de 5,4 cm (VN: 3,3 cm +/- 0,5; de acuerdo a Prassopoulos y Cavouras [14]), ascitis y linfonodos inguinales y axilares. Recibió soporte transfusional de plaquetas y crioprecipitados.

Posteriormente, fue evaluado por hematología que indica realizar aspirado de médula ósea para estudio de bicitopenia en descarte de neoplasia hematológica versus secundario a proceso infeccioso. 24 horas luego de ser admitido, se realiza dicho procedimiento y se evidencia citofagocitosis en un 20% sin presencia de cambios displásicos; la biopsia de médula mostró hiperplasia de las tres series, presencia de histiocitosis 50% y emperipolesis focal, además, se realizó citometría de flujo, la cual descartó clona hematológica tumoral. Ante la sospecha de síndrome hemofagocítico se solicitaron estudios de ferritina (1650 ug/L) y triglicéridos (338 mg/dL).

En base a los criterios propuestos por el protocolo HLH 2004 (Hemophagocytic Lympho Histiocytosis) [15] se confirma el diagnóstico de SHF (Tabla 1); y a las 48 horas de ser admitido, se obtienen los resultados de estudios de serología viral, encontrando VCA Ig M, VCA Ig G y EBNA Ig G positivos lo que confirmó la infección por virus de Epstein-Barr.

El paciente fue hospitalizado en el servicio de hematología pediátrica 72 horas después de su ingreso para inicio de tratamiento según protocolo HLH 2004 con dexametasona, etopósido y ciclosporina por 8 semanas. Durante la estancia hospitalaria se evidenció disminución de dolor abdominal e ictericia de manera progresiva con remisión completa al quinto día y cuarta semana de hospitalización respectivamente. Asimismo el paciente cursó con neutropenia febril sin foco determinado con evolución favorable tras cobertura antibiótica; y rash mucocutáneo que cedió paulatinamente. Cabe resaltar que durante hospitalización requirió soporte transfusional de paquete globular (02 unidades) y aféresis de plaquetas (1 unidad) en las dos primeras semanas de tratamiento además, no presentó descompensación hemodinámica ni sangrado alguno. A las 4 semanas de tratamiento los controles de laboratorio se normalizaron (hemograma, perfil de coagulación, ferritina, triglicéridos y perfil hepático) así como tamaño del bazo. El paciente completó el esquema de tratamiento sin modificaciones de tiempo ni dosis y fue dado de alta manteniendo respuesta completa.

Catorce meses después del tratamiento, el paciente no ha presentado recaída de enfermedad evidenciado por valores normales en hemograma, perfil hepático, triglicéridos, ferritina y aspirado de médula ósea, se mantiene estable con crecimiento y desarrollo infantil adecuados y continúa con controles ambulatorios por el servicio de hematología sin alteración hematológica alguna.

DISCUSIÓN

El diagnóstico del SHF es complicado y muchas veces tardío pues al principio puede simular la presencia de una sepsis o enfermedad oncológica [11]; 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 del paciente pues ello puede permitir que se identifiquen a los posibles desencadenantes del SHF [15]. En el presente caso se descartó la presencia de otras infecciones virales como hepatitis, citomegalovirus, toxoplasmosis, así como neoplasias hematológicas capaces de producir cuadros semejantes o ser la causa del SHF.

Ahora bien, estas patologías pueden desencadenar un desorden inmunológico capaz de simular un cuadro de “pre-SHF” pues no llega a cumplir los criterios requeridos [15]. Este desorden puede presentarse de forma primaria asociada a alteraciones genéticas-hereditarias, usualmente durante el primer año de vida y en algunos casos, con historia familiar previa; o secundaria a infecciones, neoplasias o enfermedades autoinmunes [12]. En el grupo pediátrico, la etiología más frecuente reportada es la secundaria a infección, principalmente la infección primaria por EBV [16,17]; incluso algunos autores consideran que es la infección más común asociada al SHF [16,18]. Sin embargo, solo existe un reporte en nuestro país sobre esta asociación [13], lo que algunos autores explican debido a un probable subdiagnóstico de SHF lo que conlleva a la falta de registro de esta enfermedad [8,9].

En el presente reporte, la sospecha se inició ante un cuadro de alza térmica persistente con la evidencia de citopenias en el hemograma y alteración del perfil hepático, cabe recalcar la presencia de síntomas respiratorios y dolor abdominal pues pudieron retrasar el diagnóstico y que la historia natural de los pacientes con esta patología suele ser de evolución tórpida, falla multiorgánica y alta mortalidad sin embargo, esto no se replicó en nuestro caso asimismo, la identificación oportuna de los criterios HLH 2004 permitió ser contundente con el diagnóstico, lo que a su vez contribuyó a un inicio precoz del tratamiento evidenciando así que, un factor predictivo para la efectividad del tratamiento es la intervención temprana.

Es importante recalcar que el inicio del tratamiento no debe retrasarse aún si el paciente presentase alguna condición que aparentemente limite su administración. Se describen otros factores predictivos, como la carga del EBV y la clonalidad de las células T [19], que no son posibles abordar, ya que el hospital no cuenta con los insumos y maquinas necesarias para su evaluación. Los hallazgos serológicos específicos para EBV fueron compatibles con infección primaria tardía versus reactivación viral. Ambas condiciones son capaces de desencadenar SHF [20] y, si bien no pudo definirse cuál de estas presentó el paciente por carecer de inmunoblotting, test de avidéz de IgG y PCR en la institución, los marcadores encontrados hicieron evidente la presencia de la infección, lo que en países como el nuestro, puede ser un indicador de confirmación [21]. Son diferentes los

mecanismos por el cual el EBV puede desencadenar un SHF pues no solo involucra un desorden de citoquinas inflamatorias sino también existe susceptibilidad genética en cierto grupo de pacientes [20]. En nuestro caso, no se realizaron estudios moleculares ni genéticos por carecer de estos en el país; sin embargo, sabemos que los defectos del cromosoma x, del ITK, del CD27, la expresión de CD25 (receptor de interleukina 2) y perforinas juegan un rol crucial en el desarrollo de la enfermedad pues modifican la terapia y el pronóstico del paciente [20,22]. En el reporte presentado el paciente respondió de manera adecuada a la terapia según esquema HLH 2004 lo que nos puede sugerir que no presentaba alteraciones genéticas ni moleculares complejas.

Nuestro país reúne todas las condiciones para que más de estos casos puedan presentarse, pues contamos con tasas elevadas de enfermedades infecciosas y condiciones sanitarias que las propician [21]. Se han descrito casos de SHF secundarios a diferentes infecciones virales y bacterianas; por tanto, es de vital importancia enfocar nuestra atención en la población pediátrica pues la inmadurez de su sistema inmune puede hacerlos más susceptibles al desarrollo del SHF [6,12,23].

Este caso muestra como un diagnóstico temprano, un tratamiento oportuno y el manejo multidisciplinario pueden contribuir a que el pronóstico mejore. Asimismo, consideramos que el tamizaje mediante la valoración de ferritina puede ser de gran valor en la identificación de casos sospechosos en pacientes con alza térmica y pruebas hematológicas alteradas con especial interés en población pediátrica e inmunosuprimidos. Finalmente, es importante continuar reportando y generar más bases de datos sobre esta enfermedad en las diferentes regiones del Perú para contribuir con la salud de nuestros niños.

Contribuciones de autoría: Los autores declaran haber realizado contribuciones significativas a la concepción y diseño del manuscrito, la recolección de los datos, redacción y revisión crítica del contenido del manuscrito, la aprobación final de la versión que se publicará y asumen la responsabilidad frente a todos los aspectos del manuscrito.

Fuente de financiamiento: Autofinanciado

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Henter JI, Elinder G, Söder O, Ost A. Incidence in Sweden and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Paediatr Scand.* 1991;80(4):428–35.
2. Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Annu Rev Med.* 2012;63:233–46.
3. Niece JA, Rogers ZR, Ahmad N, Langevin A-M, McClain KL. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in Texas: observations on ethnicity and race. *Pediatr Blood Cancer.* 2010;54(3):424–8.
4. Ishii E, Ohga S, Imashuku S, Yasukawa M, Tsuda H, Miura I, et al. Nationwide survey of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. *Int J Hematol.* 2007;86(1):58–65.

5. Alvarado-Claros VG, Nieto-Zelaya VG, Tovar-Calderon SN, Navarro JJ. Síndrome hemofagocítico secundario a leishmaniasis visceral en un lactante mayor: reporte de caso. *Acta Médica Peru.* 2017;34(4):328–32.
6. Sánchez L. Primer caso del síndrome hemofagocítico asociado con posible infección con *Rickettsia* sp del grupo de las fiebres manchadas, Meta, Colombia. *Infectio.* 2017;21(3):182–6.
7. Gonzales-Hamada L, Fernández Anticona L, Molina Bellido C, Bacilio Calderón W. Síndrome hemofagocítico secundario a infección por Citomegalovirus post trasplante renal: Reporte del primer caso en Perú. *Rev Medica Hered.* 2017;28(3):182–6.
8. Peña C, Valladares X, Cabrera ME. Síndrome hemofagocítico secundario: reporte de 5 casos. *Rev Médica Chile.* 2013;141(11):1475–9.
9. Warley F, Bonella BM, Odstrcil-Bobillo MS, Otero V, Waisman G, Bendelman G, et al. Características clínicas y mortalidad de pacientes adultos con síndrome hemofagocítico, estudio de cohorte retrospectiva. *Rev Médica Chile.* 2017;145(3):344–50.
10. Ishii E. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Children: Pathogenesis and Treatment. *Front Pediatr [Internet]* 2016 [citado 4 septiembre 2019];4. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2016.00047/full>
11. Otrrock ZK, Eby CS. Clinical characteristics, prognostic factors, and outcomes of adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Hematol.* 2015;90(3):220–4.
12. George MR. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. *J Blood Med.* 2014;5:69–86.
13. Luna-Muñoz C, Del Águila-Del Águila O, Estupiñan-Vigil M, Mattos-Villena E. Síndrome hemofagocítico o linfohistiocitosis hemofagocítica por Virus Epstein Barr. *Rev Fac Med Humana.* 2016;16(3):81–4.
14. Prassopoulos P, Cavouras D. CT assessment of normal splenic size in children. *Acta Radiol.* 1994;35(2):152–4.
15. Lehmborg K, Ehl S. Diagnostic evaluation of patients with suspected haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol.* 2013;160(3):275–87.
16. Kogawa K, Sato H, Asano T, Ohga S, Kudo K, Morimoto A, et al. Prognostic factors of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in children: report of the Japan Histiocytosis Study Group. *Pediatr Blood Cancer.* 2014;61(7):1257–62.
17. Chuang H-C, Lay J-D, Hsieh W-C, Su I-J. Pathogenesis and mechanism of disease progression from hemophagocytic lymphohistiocytosis to Epstein-Barr virus-associated T-cell lymphoma: nuclear factor-kappa B pathway as a potential therapeutic target. *Cancer Sci.* 2007;98(9):1281–7.
18. Lu G, Xie Z, Shen K, Wu R, Jin Y, Yang S, et al. Clinical analysis and follow-up study of Epstein-Barr virus associated-hemophagocytic lymphohistiocytosis in childhood. *Zhonghua Er Ke Za Zhi Chin J Pediatr.* 2010;48(2):121–6.
19. Wang Y, Wang Z. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Curr Opin Hematol.* 2017;24(1):54.
20. Beutel K, Gross-Wieltsch U, Wiesel T, Stadt UZ, Janka G, Wagner H-J. Infection of T lymphocytes in Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in children of non-Asian origin. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;53(2):184–90.
21. Cabezas-Sánchez C. Enfermedades infecciosas desatendidas: un permanente reto para la salud pública y la equidad en el Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2014;31(2):326–35.
22. Astigarraga I, Gonzalez-Granado LI, Allende LM, Alsina L. Síndromes hemofagocíticos: la importancia del diagnóstico y tratamiento precoces. *An Pediatría.* 2018;89(2):124.e1-124.e8.
23. Yuan C, Asad-Ur-Rahman F, Abusaada K. A Rare Case of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Associated with Parvovirus B19 Infection. *Cureus.* 2016;8(11):e897.

Las ediciones anteriores de Acta Médica Peruana
están disponibles en:

www.scielo.org.pe

