

## Linfohistiocitosis hemofagocítica familiar. Reporte de un caso



### Familiar hemophagocytic lymphohistiocytosis. A case report

José Manuel López-López<sup>1\*</sup>, José Alberto Sánchez-Guerra<sup>2</sup>, Luis Félix Duany-Almira<sup>3</sup>, Susana Grey Pompa-Carrazana<sup>4</sup>, Lisbeth Larramendi-Benítez<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Estudiante 6<sup>to</sup> año de Medicina. Instructor no graduado en Medicina Intensiva y Emergencia de adultos. Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Filial de Ciencias Médicas "Dr. Efraín Benítez Popa". Bayamo, Granma-Cuba.

<sup>2</sup>Estudiante 4<sup>to</sup> año de Medicina. Alumno ayudante de Cardiología. Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Filial de Ciencias Médicas "Dr. Efraín Benítez Popa". Bayamo, Granma-Cuba.

<sup>3</sup>Estudiante 5<sup>to</sup> año de Medicina. Alumno ayudante de Cardiología. Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Filial de Ciencias Médicas "Dr. Efraín Benítez Popa". Bayamo, Granma-Cuba.

<sup>4</sup>Estudiante 5<sup>to</sup> año de Medicina. Alumna ayudante de Cardiología. Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Filial de Ciencias Médicas "Dr. Efraín Benítez Popa". Bayamo, Granma-Cuba.

<sup>5</sup>Estudiante 4<sup>to</sup> año de Medicina. Alumna ayudante de Medicina Intensiva y Emergencia de Adultos. Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Filial de Ciencias Médicas "Dr. Efraín Benítez Popa". Bayamo, Granma-Cuba.

Recibido: 24/11/17 | Revisado: 15/03/18 | Aceptado: 12/05/18 | Online: 12/05/18

\*Correspondencia: (J.M. López-López). Correo electrónico: [jml19312@nauta.cu](mailto:jml19312@nauta.cu)



Citar como: López-López JM, Sánchez-Guerra JM, Duany-Almira LF, Pompa-Carrazana SG, Larramendi-Benítez L. Linfohistiocitosis hemofagocítica familiar. Reporte de un caso. 16 de Abril. 2018;57(269):195-200.

### Resumen

El síndrome hemofagocítico, también conocido como síndrome de activación del macrófago o histiocitosis reactiva, es una entidad nosológica heterogénea que fue descrita por vez primera hace más de 60 años. Su etiología es aún desconocida, pero se ha relacionado con un descontrol y respuesta exagerada del sistema inmunológico. Tiene una incidencia de 1-2 por cada millón de niños sin predominio de edad o sexo. La mortalidad promedio puede ser de 60 %. Se presentó un caso de un lactante masculino de 7 meses de edad que luego de presentar varias infecciones, ingresa con una sepsis grave por neumonía. Los exámenes complementarios revelaron depleción de las tres líneas hematopoyéticas por lo que se diagnosticó una hemofagocitosis secundaria. Se extrajo sangre para estudios genéticos y se actuó en consecuencia, el paciente no respondió al tratamiento y fallece días después, arribando postmortem al diagnóstico genético de linfohistiocitosis hemofagocítica familiar.

**Palabras clave:** síndrome hemofagocítico, hemofagocitosis, histiocitosis reactiva

## Abstract

The hemophagocytic syndrome, also known as macrophage activation syndrome or reactive histiocytosis, is a heterogeneous entity that was described more than 60 years ago. Its etiology is still unknown, but it has been related to a decontrol and exaggerated response of the immunological system. It has a 1-2 incidence for every million children without predominance of age or sex. Average death rate can be 60 %. It was presented a case of a male 7 month old still on milk child who after of presenting several infections, is admitted in the Hospital due to a serious sepsis product of a pneumonia, the complete blood count reveled severe decrease of all the hemopoietic lines being diagnosed with Secondary Hemophagocytic syndrome, it was ordered a genetic study and the doctor acted in consequence of the disease, the patient didn't respond to the treatment and died days before, arriving postmortem the genetic diagnose of Familiar hemophagocytic lymphohistiocytosis.

**Keywords:** hemophagocytic syndrome, hemophagocytosis, reactive histiocytosis

## Introducción

La linfohistiocitosis hemofagocítica (LH) es una enfermedad rara que afecta más comúnmente a los bebés y a los niños, y que resulta en la activación exagerada de ciertas células blancas de la sangre (histiocitos o macrófagos y linfocitos del tipo T y B) que aumentan demasiado en número y se acumulan en varios órganos (como la piel, el bazo, cerebro, riñones, corazón y el hígado) llevando al aumento de su tamaño y al daño de estos órganos<sup>1</sup>.

Las síntomas, por lo general, comienzan en los primeros meses o años de vida y pueden incluir fiebre, agrandamiento del hígado o bazo, citopenia (disminución del número de células sanguíneas) y anomalías neurológicas<sup>1</sup>. Scott y Robb-Smith describieron el síndrome por primera vez en 1939 como reticulosis histiocítica medular<sup>2</sup>. La incidencia es 1,2 casos/millón /año; sin embargo hay muchos pacientes hoy en día que no son diagnosticados<sup>3,4</sup>.

Hay dos formas de LH: la forma familiar o genética (SHF) y la forma adquirida o secundaria. La forma familiar, con herencia autosómica recesiva es clasificada en 5 tipos diferentes basados en el tipo de defecto genético y en el 90 % de todos los pacientes se ha identificado el defecto genético<sup>5</sup>.

El tipo 1 es causado por un defecto genético en el cromosoma 9, el tipo 2 se debe a mutaciones en el gen PRF1, el tipo 3 es causado por mutaciones en el gen

UNC13D, el tipo 4 se debe a mutaciones en el gen STX11 y el tipo 5 se debe a mutaciones en el gen STXBP-2<sup>5</sup>.

## Presentación del caso

Se presenta el caso de un lactante masculino de 7 meses de edad con antecedentes de parto distócico por cesárea anterior, a término y buen peso al nacer, sin antecedentes de consanguinidad parental, con antecedentes de tres ingresos previos: a los 2 y 3 meses presentó infección urinaria primero por *Klebsiella* y luego *Enterobacter* tratada con cefotaxima, y amikacina y fosfocina respectivamente.

Es evaluado por nefrología por ITU recurrente y por nutrición por peso estacionario. El tercer ingreso lo hace de manera directa a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) fue por neumonía grave del lóbulo superior derecho, con elementos de sepsis grave, que se trata con meronem y vancomicina. Durante este ingreso evoluciona a un síndrome hemolítico urémico y aparece hepatomegalia aunque evoluciona de forma favorable y egresa al área de salud con seguimiento por pediatría, inmunología, nutrición y nefrología.

Durante este período presenta un cuadro infeccioso diarreico agudo y otro respiratorio alto, ambos interpretados como virales sin necesidad de tratamiento antimicrobianos. En el último ingreso acude a cuerpo de guardia porque hacía aproximadamente 4 días había comenzado con tos húmeda y rinorrea blanquecinas y

ahora mostraba fiebre de 38,5-39 grados que no respondía a los antipiréticos habituales y dificultad respiratoria.

*Examen físico:* pálido, con tiraje intercostal, FR de 60 rpm, con hepatoesplenomegalia de 4 cm. Se realizan complementarios de urgencia: Hb 6.8 g/l, leucos 4,2 con el 91 % de linfocitos, plaquetas  $50 \times 10^9$  C/L, prolongación del tiempo de protrombina, PCR negativa, al igual que el Rx de tórax y el estudio del líquido cefalorraquídeo. Ingresa directo a la UCIP con diagnóstico de sepsis grave de la comunidad y una tricitemia, se inicia tratamiento con meronem y vancomicina, y se transfunde al paciente.

Se realiza la química sanguínea que muestra hipertrigliceridemia (2,6 mmol/l) por lo que se plantea un síndrome hemofagocítico secundario, se agrega al tratamiento metilprednisolona 4mg/kg/día, y se comienzan a investigar causas infecciosas (TORCH, paludismo, fiebre tifoidea, tuberculosis, brucelosis, EB, VIH) y no infecciosas (leucemias, otras neoplasias, inmunodeficiencias, colagenosis, metabolopatías, fibrosis quística) resultando todas negativas por lo que se interconsulta con genética y se extrae sangre para estudios genéticos más específicos.

El paciente presenta luego hipertensión portal con hepatoesplenomegalia, ascitis y dilatación de vías biliares, por lo que se disminuye el aporte de sodio y se asocia la espironolactona y el propanolol para prevenir sangrado por várices esofágicas, planteándose como causa una obstrucción externa del sistema porta por múltiples cadenas ganglionares constatadas por ecografía en mesenterio, hilio hepático y esplénico.

Al tercer día del ingreso en el Rx control aparece una neumonía de base derecha con reacción pleural, las plaquetas que habían estado en 50, llegan en 60 mil y resto del coagulograma se normaliza.

En la madrugada del séptimo día del ingreso aparece de forma brusca incremento de la dificultad respiratoria y de la palidez cutaneomucosa, con salida de sangre rutilante por boca y nariz, con bradicardia y

desaturación que lo llevan al paro cardiorespiratorio del cual no sale a pesar de todas las medidas adoptadas para la reanimación cardiopulmocerebral, incluidas aquellas para yugular el sangrado masivo.

## Resultados del macro de la necropsia

*Hábito externo:* abdomen distendido. Punturas a nivel de la región inguinal, gran palidez; salida de líquido de aspecto hemático por fosas nasales. *Cavidad torácica:* pulmón izquierdo con hemorragia masiva (figura 1) y el derecho con hemorragia submasiva, focos de bronconeumonía, cisuritis interlobar y pleuritis con punteado petequiral.

Corazón con punteado petequiral y con ligera hipertrofia ventricular. *Cavidad abdominal:* gran hepatomegalia que rebasa 5 cm del reborde costal (figura 2), con punteado hemorrágico y esteatosis hepática; gran esplenomegalia (figura 2) no congestiva con punteado petequiral, riñones de shock incipiente (palidez de la corteza y palidez de la médula); páncreas sin alteraciones; estómago con sangre deglutida en su interior; múltiples adenopatías en mesenterio, desde 0,3 cm hasta 3 cm, de consistencia firme.

Se planteó como causa básica de la muerte una bronconeumonía de la comunidad; causa intermedia un síndrome hemofagocítico secundario y causa directa una hemorragia pulmonar masiva. No es sino hasta después que se recibe el resultado del estudio genético con diagnóstico de linfocitosis hemofagocítica familiar.

## Discusión

La enfermedad se inicia generalmente durante los primeros meses o años de vida y en ocasiones, en el útero, aunque puede iniciarse también en la infancia tardía o en el adulto. Los hallazgos más comunes son: alteraciones neurológicas, presentes en aproximadamente 75 % de los pacientes. Pueden presentar inicialmente o pueden aparecer más tarde y pueden incluir aumento de la presión intracraneal, irritabilidad, rigidez del cuello, hipotonía (disminución del tono muscular), hipertonia (aumento del tono

muscular), convulsiones, parálisis de los nervios craneales, dificultad para coordinar los movimientos, parálisis de un lado del cuerpo, parálisis completa

(tetraplejía), nistagmos, ceguera y coma. Los síntomas neurológicos también son una característica común de recaída de la enfermedad<sup>6,7</sup>.



Figura 1. Pulmón izquierdo con hemorragia masiva.



Figura 2. Hepatomegalia que rebasa 5 cm del reborde costal.

Otros de los hallazgos son: fiebre con agrandamiento del bazo y el hígado, recuentos bajos de células sanguíneas (causados por la destrucción de las células de la sangre por histiocitos), disfunción del hígado, hemofagocitosis en la médula ósea, salpullido o erupción de manchas en la piel, aumento de ganglios linfáticos, síntomas respiratorios, vómitos, diarrea, dolor abdominal, irritabilidad, retraso del crecimiento, inflamación de las encías (que pueden sangrar y llevar a pérdida de dientes), problemas para alimentarse (especialmente prominentes en niños pequeños)<sup>6,7</sup>.

Las manchas en la piel (eritema) pueden aparecer y desaparecer en asociación con fiebre alta y puede aparecer como parches de piel roja que son planos y/o elevados y firmes, o puntos planos de color rojo a púrpura. Los síntomas respiratorios varían en gravedad desde una simple tos leve, hasta un síndrome de sufrimiento respiratorio agudo<sup>6,7</sup>. Aunque el paciente presentado no mostró todas las manifestaciones clínicas, siendo lo más relevante las fiebres persistentes, la hepatoesplenomegalia y la dificultad respiratoria.

El diagnóstico del SH se establece por la detección de mutaciones genéticas PRF1, UNC13D, Munc18-2, Rab27a, STX11, SH2D1A o BIRC4 (presentes en los casos

de SHF), o bien por la presencia de cinco de los ocho criterios diagnósticos aceptados actualmente<sup>8,9</sup> propuestos por la *Histiocyte Society*. El diagnóstico se establece si uno o dos de los criterios se cumplen: diagnóstico molecular consistente con SH. Los criterios diagnósticos para SH (5 criterios) son: fiebre, esplenomegalia, citopenias (afecten 2 o 3 líneas en sangre periférica): hemoglobina <9 mg/dl (en niños <4 semanas, hemoglobina < 100 g/l; plaquetas < 100,000/l; neutrófilos < 1,000 l, hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia, triglicéridos en ayuno > 265 mg/dl; Fibrinógeno < 1.5 g/l, hemofagocitosis en médula ósea, ganglios o bazo, no evidencia de malignidad, niveles bajos o ausencia de actividad de células NK, ferritina > 500 µg/l y CD 25 soluble > 2,400 U/ml.

Si la hemofagocitosis no se encuentra al momento de presentación, se debe buscar posteriormente. Si la médula ósea no es concluyente, se debe buscar en otros órganos. Múltiples aspirados de médula ósea pueden ser de ayuda para confirmar el diagnóstico. Los siguientes hallazgos pueden ser evidencia de soporte para el diagnóstico: a) pleocitosis en LCR (células mononucleares) y/o proteinorraquia, y b) biopsia de hígado con hepatitis crónica persistente. Otros hallazgos clínicos o de laboratorio consistentes con el diagnóstico

son: síntomas cerebromeningeos, linfadenopatía, ictericia, edema, rash, alteración en las enzimas hepáticas, hipoproteinemia, hiponatremia, VLDL alta, HDL baja.

Al no contar con la tecnología de avanzada en nuestro medio para hacer el diagnóstico molecular de la enfermedad a nuestro paciente, el diagnóstico fue meramente clínico, pudiéndose corroborar solo 4 de los 5 criterios clínicos necesarios para confirmar la enfermedad, debido a la rapidez de la progresión de la enfermedad que no permitió realizar estudios más profundos.

El diagnóstico y tratamiento precoz es esencial y el tratamiento incluye varios especialistas como pediatras, hematólogos y oncólogos. Las opciones de tratamiento óptimo se determinan por varios factores, incluyendo la severidad de la enfermedad, la edad de inicio, la existencia de otros casos en la familia y la causa. En la forma adquirida, a menudo es necesario tratar la condición subyacente. Por ejemplo, los antibióticos o medicamentos antivirales pueden usarse para tratar o prevenir infecciones que pueden haber desencadenado la respuesta inmune exagerada.

El trasplante alogénico de células hematopoyéticas se considera una cura para la forma familiar, y debe ser hecho lo más temprano posible en la vida. Antes del trasplante de células hematopoyéticas, las personas afectadas suelen ser tratadas con quimioterapia y/o inmunoterapia para destruir el exceso de células que puede llevar a demasiada inflamación<sup>10</sup>.

El objetivo del tratamiento es suprimir la inflamación e inducir la remisión. La remisión completa se refiere a la desaparición de los signos y síntomas de la enfermedad. En algunos pacientes la LH se repite y el tratamiento adicional puede ser requerido. La Sociedad de Histiocitos ha desarrollado una guía de tratamiento llamado HLH-2004 para linfocitosis hemofagocítica familiar y adquirida severa, persistente o recurrente, en que el tratamiento se comienza con quimioterapia durante 8 semanas, seguida de una fase de mantenimiento, hasta que pueda realizarse trasplante

de medula ósea, que cura la enfermedad. Los medicamentos utilizados incluyen etoposido con dexametasona y ciclosporina<sup>11</sup>.

Nuestro caso particular difiere mucho de la bibliografía revisada pues la enfermedad se diagnosticó a los 7 meses de edad, cuando en la bibliografía se refiere generalmente se presenta en lactantes menores de seis meses o recién nacidos<sup>3,4</sup>. Coincidimos como en otros casos revisados en que no se pensó en la enfermedad desde un inicio sino que fueron los resultados de laboratorio los que orientaron hacia el diagnóstico, pensándose inicialmente en una sepsis grave de la comunidad, confusión muy frecuente según la bibliografía revisada<sup>12-14</sup>.

Independientemente de que no se realizaron otros exámenes que hubieran apoyado el diagnóstico como la biopsia de médula ósea (aunque es importante destacar que la ausencia de fenómenos hemofagocíticos en médula ósea no descarta el diagnóstico y, en casos en que exista una fuerte sospecha clínica debe buscarse la hemofagocitosis en otros sitios como: ganglios linfáticos, bazo e hígado<sup>15</sup>), se actuó en consecuencia con la clínica del paciente y se cumplieron todas las medidas terapéuticas y de sostén para mantener al paciente con vida en Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.

Lamentablemente el paciente fallece y es luego que llega el diagnóstico genético de linfocitosis hemofagocítica familiar, variante de la enfermedad en la que no se pensó por la ausencia de antecedentes patológicos familiares de esta y ausencia de consanguinidad entre los padres. Vale destacar que el tratamiento de esta rara enfermedad genética aunque no dista mucho del aplicado en este caso, si lleva otras medidas que en caso de un diagnóstico temprano hubiera sido favorable<sup>15</sup>.

Vale destacar con esta publicación la dedicación de nuestros profesores y el mérito científico que lleva el solo diagnóstico de esta rara e infradiagnosticada enfermedad, ensañándonos a llevar siempre de la mano la clínica y la ciencia.

**Autoría**

Los autores participaron en igual medida en la realización del estudio y aprobaron la versión final para publicar.

**Conflicto de intereses**

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

**Agradecimientos**

Ninguno.

**Referencias**

- George MR. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. *J Blood Med*. 2014;5:69-86. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4062561/>
- Scott R, Robb-Smith A. Histiocytic medullary reticulosis. *Lancet* 1939;2:194-198.
- Izaguirre-González A, Sánchez-Sierra LE, A. Cerrato-Castro A, J Flores-Irías A. Peña A. Síndrome hemofagocítico reactivo en lactante mayor. Reporte de caso. *Archivos de Medicina*. 2016;12(3):16.
- Bautista EKA, Fossas GP, Rodríguez LE. Síndrome hemofagocítico. Conceptos actuales. *Gaceta Médica de México*. 2013;149:431-437.
- Schwartz RA. Lymphohistiocytosis (Hemophagocytic Lymphohistiocytosis). *Medscape*. 2016. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/986458-overview>
- Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Genetics Home Reference (US National Library of Medicine)*. 2014; <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/familial-hemophagocytic-lymphohistiocytosis>
- Zhang K, Filipovich AH, Johnson J, Marsh RA, Villanueva J. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Familiar. *Gene Reviews*. 2013. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1444/>
- Henter JI, Elinder G, Ost A. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. The FHL Study Group of the Histiocyte Society. *Semin Oncology*. 1991;18:29-33.
- Henter JI, Horne A, Arico M. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatric Blood Cancer*. 2007;48:124-31.
- Janka GE, Lehmborg K. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24319239>
- Schwartz RA. Lymphohistiocytosis (Hemophagocytic Lymphohistiocytosis). *Medscape*. 2016; <http://emedicine.medscape.com/article/986458-overview>
- Mostaza-Fernández JL. Linfohistiocitosis hemofagocítica asociada a infecciones virales: reto diagnóstico y dilema terapéutico. *Rev Clin Esp*. 2014;214(6):320-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2014.03.009>
- Bravo-Jaimes KM. Falla hepática aguda como presentación de linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria a linfoma de Hodgkin: reporte de caso y revisión de la literatura. *Rev Gastroenterol. Perú*. 2015;35(3). Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1022-51292015000300008](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292015000300008)
- Fredy Nieto J. Tratamiento exitoso de linfohistiocitosis hemofagocítica y coagulación intravascular diseminada secundarias a histoplasmosis en un paciente con HIV/sida. *Biomedica*. 2016;36(Suppl 1):9-14. Disponible en: <https://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/2797/3116>
- Dos Santos G. Síndrome hemofagocítico: una rara complicación en el paciente con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). *Rev Urug Med Int*. 2017;2(1). Disponible en: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2993-67972017000100025](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2993-67972017000100025)



Este artículo de *Revista 16 de Abril* está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 4.0. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, *Revista 16 de Abril*.