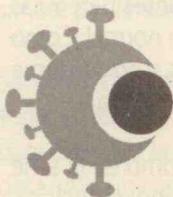


Síndrome hemofagocítico asociado a infección viral



Juan C. Hernández, Micr. Bioanalista, Est. Doctorado, Grupo Inmunología, U de Antioquia.

El término hemofagocitosis describe el hallazgo patológico de macrófagos activados, fagocitando eritrocitos, leucocitos, plaquetas y precursores de las células sanguíneas. El síndrome hemofagocítico (SH), es una entidad rara pero fatal, asociada con septicemia, coagulopatías y falla multiorgánica. Se presenta tanto en pacientes inmunocomprometidos, como en pacientes previamente sanos, y se caracteriza por fiebre, esplenomegalia, citopenias (disminución de células sanguíneas), hipofibrinogenemia, y proliferación benigna de histiocitos en el sistema retículo-endotelial (bazo, hígado y médula ósea); además, algunas veces puede cursar con hepatomegalia, linfadenopatías y manifestaciones cutáneas. El SH puede ser diagnosticado en asociación con enfermedades malignas, genéticas o autoinmunes, pero la etiología más importante es la infección por el virus Epstein-Barr (VEB), el cual induce un aumento en la producción de citoquinas por los linfocitos T infectados. Además del VEB, otros agentes virales también pueden estar asociados al SH, como Citomegalovirus (CMV), virus Varicella-Zoster (VZV), virus Herpes humano tipo 6 (HHV-6), virus Herpes simplex (VHS), Parvovirus B19, Adenovirus, virus Coxsackie, virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1), virus de Hepatitis A (VHA) y virus de Hepatitis C (VHC). Los hallazgos de laboratorio reportan pancitopenia (anemia, leucopenia y trombocitopenia), coagulopatía y alteración en la función hepática; mientras que la evaluación de la médula ósea muestra hiperplasia histiocítica benigna, hemofagocitosis e hipocelularidad.



Descripción del caso

Joven de 16 años de edad, procedente de zona rural, admitido en un hospital de tercer nivel, con sospecha clínica de leucemia aguda. Hace tres semanas, el paciente comenzó un cuadro de fiebre intermitente (que no responde a tratamiento con antibióticos), adinamia, disnea y artralgias; al examen físico presentó hepato-esplenomegalia, linfadenopatías submaxilares indoloras, ictericia conjuntival y abundantes petequias en extremidades superiores e inferiores; el examen cardio-pulmonar fue normal. Como antecedentes personales, el paciente dice que tuvo varicela hace 11 años, y no consume ningún tipo de drogas. Los datos iniciales de laboratorio se muestran en la tabla 1.

El análisis de médula ósea mostró displasias tanto en la serie blanca como en la serie roja, y macrófagos diferenciados con eritrocitos fagocitados sin infiltración neoplásica. Se inicia tratamiento de soporte y antimicrobianos de primera línea y se comienza la búsqueda de agentes etiológicos posiblemente involucrados en la patología.

No se encontró evidencia de infección previa (pruebas serológicas y/o cultivos) por virus como VIH-1, Parvovirus B19, VHC, VHB y CMV (antigenemia negativa), por bacterias como *Salmonella* sp., *Brucella* sp., *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis*, por parásitos como *Toxoplasma gondii*, *Plasmodium* sp. (gota gruesa negativa), *Leishmania* sp., ni por hongos como *Histoplasma capsulatum* y *Cryptococcus neoformans*. Además, los hemocultivos seriados fueron negativos. Posteriormente el paciente presentó disnea, palpitaciones y persistía la fiebre con escalofríos, a pesar del tratamiento antimicrobiano; la adinamia y la disnea aumentaron.

Tabla 1. Resultados de laboratorio al ingreso del paciente

Parámetros de laboratorio	Resultado	Valor de referencia
Hemoglobina (Hb)	7,6 g/dl	13,0 – 18,0 g/dl
Recuento de eritrocitos	3,5 x 10 ¹² /l	4,5 – 6,0 x 10 ¹² /l
Recuento de plaquetas	19 x 10 ⁹ /l	150 – 400 x 10 ⁹ /l
Recuento de leucocitos	2,5 x 10 ⁹ /l	4,0 – 11,0 x 10 ⁹ /l
Eritrosedimentación	67 mm/h	0 – 20 mm/h
Alanino aminotransferasa (ALT)	279 U/l	10 – 40 U/l
Aspartato aminotransferasa (AST)	613 U/l	10 – 40 U/l
Fosfatasa alcalina	304 U/l	80 – 270 U/l
Lactato Deshidrogenasa (LDH)	1257 U/l	150 – 400 U/l
Glucosa (Glicemia)	92 mg/dl	75 – 110 mg/dl
Proteína C Reactiva	90 mg/l	≤10 mg/l
Proteínas totales	6,0 mg/dl	6 – 8 mg/dl
Albumina	3,6 mg/dl	3,5 – 5,0 mg/dl
Fibrinógeno	112 mg/dl	200 – 400 mg/dl
Bilirrubina total	4,3 mg/dl	0,3 – 1,5 mg/dl
Tiempo de Tromboplastina parcial activada (TTPa)	90 seg	≤35 seg

Se continuó la búsqueda de microorganismos patógenos y se encontró evidencia serológica de infección por VEB. Altos títulos de anticuerpos IgM e IgG contra los antígenos de la cápside viral; IgG contra los antígenos tempranos, y anticuerpos contra los antígenos nucleares (EBNA-1 y EBNA-2, del inglés Epstein-Barr virus nuclear antigen), la evidencia de la infección por este virus fue confirmada en células mononucleares de sangre periférica y médula ósea, con la detección de DNA viral por PCR.

Se inicia tratamiento antiviral con Aciclovir, drogas inmunosupresoras como Prednisona y Ciclosporina A, y con Factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF), para repoblar la médula ósea. El paciente no responde al tratamiento, y al sexto día desarrolla una falla multiorgánica y muere. Los análisis post-mortem mostraron niveles séricos de TNF- α , IL-10, IL-6, sIL-2R e IFN- γ elevados; hemofagocitosis en médula ósea, bazo y nódulos linfáticos y sin evidencia de infiltrados malignos.

Discusión

El VEB es miembro de la familia *Herpesviridae* que infecta humanos, y cuyo genoma esta constituido por una molécula de DNA lineal, de la cual se genera material genético extracromosomal circular, denominado episoma, el cual esta presente en el núcleo de las células infectadas latentemente. La transmisión del VEB requiere de un contacto estrecho, como intercambio de saliva, transfusión sanguínea o trasplante; usualmente el virus se adquiere en etapas tempranas de la vida. Se estima que entre el 80% y 90% de los adultos están infectados, particularmente a través del contacto con saliva. La infección por VEB presenta dos patrones epidemiológicos:

- En países desarrollados hay dos periodos de infección: en niños de 1 a 6 años y, en adolescentes y adultos jóvenes de 14 a 20 años.
- En países en desarrollo, la infección se presenta a temprana edad; el 90% de los niños son seropositivos.

Las principales células blanco para el VEB, son los linfocitos B (expresan la molécula CD21 que sirve como receptor para el virus) y algunos tipos de células epiteliales; también se ha reportado la infección de linfocitos T, células NK y células musculares, entre otras. La infección normalmente resulta en un estado latente (infección no productiva) en el cual, el genoma (episoma) del virus se mantiene en el núcleo de la célula infectada sin que ocurra replicación lítica del virus. Esto significa que una vez infectado, el individuo puede desarrollar o no una enfermedad, pero en todo caso se convertirá en portador de por vida.

El espectro clínico de la infección por el VEB es amplio, y puede presentarse desde una infección asintomática, o una manifestación leve como la mononucleosis infecciosa



(caracterizada por fiebre, faringitis y linfocitosis), hasta procesos severos como meningitis aséptica, encefalitis, síndrome de Guillain-Barré, miocarditis, rupturas esplénicas, enfermedad linfoproliferativa letal, linfo-histiocitosis hemofagocítica, carcinoma nasofaríngeo y gástrico, leucemias/linfomas de células T, células B y células NK, enfermedad de Hodgkin, linfoma de Burkitt, entre otros.

El estudio serológico de la infección por el VEB incluye la búsqueda de anticuerpos específicos dirigidos contra antígenos de la cápside viral de tipo IgG e IgM, anticuerpos anti-antígenos tempranos (EBEA IgG) y anti-antígenos nucleares (EBNA IgG) por inmunofluorescencia y ELISA; y de anticuerpos heterófilos de tipo IgM los cuales reaccionan contra determinantes antigénicos comunes en varias especies de animales, como los antígenos Forssman, Hanganutziu-Deicher y Paul-Brunnell, y que se presentan no solo en la infección por el VEB (mononucleosis infecciosa específicamente) sino también en otras entidades clínicas como tumores malignos, linfomas/leucemias y enfermedad de Kawasaki, entre otras. Además existen otras alternativas para diagnosticar la infección por el VEB, como el aislamiento viral en cultivos celulares y técnicas moleculares como la hibridación in situ para la detección del DNA o RNA (EBERs) y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) la cual permite la cuantificación de la carga viral.

El SH se describió por primera vez en 1939, y puede presentarse en todas las edades, aunque es mucho más frecuente en niños. El mecanismo patogénico que desencadena la hemofagocitosis no está muy claro, pero se propone una hiperactivación de macrófagos, los cuales comienzan a fagocitar células sanguíneas propias, mediado por una inadecuada respuesta inmune a patógenos intracelulares.

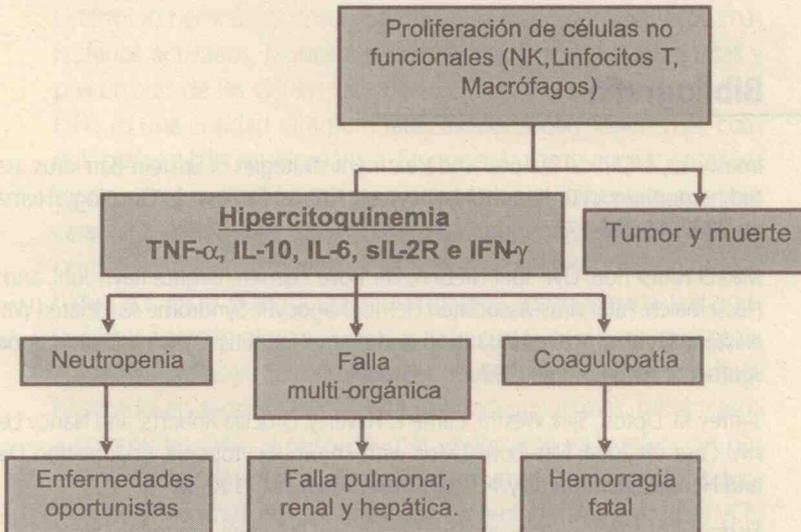
Según las observaciones clínicas, se han determinado tres categorías de SH:

- Linfocitosis Hemofagocítica Familiar (LHF): Desorden autosómico recesivo, que se presenta principalmente en neonatos con antecedentes de consanguinidad, y que afecta la función de los linfocitos T y de las células NK/NKT.
- SH asociado a infección viral: Entre los cuales se encuentran infecciones por virus hepatotrópicos, herpesvirus y retrovirus, entre otros. El VEB es el factor desencadenante más importante en esta patología, la cual se produce como consecuencia de la alteración en la regulación de la respuesta inmune, mediada en gran medida por la sobre-producción y acumulación de citoquinas en sangre (hipercitoquinemia), que es la responsable de la activación de los histiocitos y de la hemofagocitosis, el daño tisular y la falla multiorgánica. Entre las citoquinas implicadas en la patología se encuentra el factor de necrosis tumoral α (TNF α), cuya expresión es sobrerregulada, gracias a la transactivación del gen Tnf α , por la proteína de membrana asociada a latencia (LMP-1) del VEB.

- Síndrome de activación de macrófagos: está asociado con artritis reumatoide juvenil, y cursa con un cuadro clínico agudo y grave de insuficiencia hepática, coagulopatía y encefalopatía asociado a la presencia y proliferación no maligna de linfocitos T y macrófagos activados, y con signos de hemofagocitosis en médula ósea.

Entre las características clínicas más prominentes del SH se encuentran la fiebre y la esplenomegalia, aunque los pacientes también pueden presentar hepatomegalia, linfadenopatía, artralgiás, alteraciones nerviosas y manifestaciones dermatológicas. El rash (que puede ser maculo-papular o en forma de erupción nodular) por ejemplo, sugiere un proceso infeccioso agudo por el VEB, CMV, VIH-1, una hepatitis viral; también por leishmaniasis, brucelosis, rickettsiosis o malaria. Las anomalías de laboratorio (exámenes paraclínicos) incluyen citopenias, elevación de la LDH y la ferritina, hipertrigliceridemia, descenso del fibrinógeno y coagulopatías.

Figura 1. Inmunopatogénesis del SH mediada por la Hipercitoquinemia



La linfohistiocitosis hemofagocítica es una variante del SH, asociado con predisposición genética e infección por el VEB, caracterizada por la proliferación mono u oligoclonal de linfocitos T y/o células NK; esta cursa con alteración en la regulación del sistema inmune y sobreproducción de citoquinas o hipercitoquinemia (Figura 1). Esto produce un estado de hiperactivación de monocitos/macrófagos, que promueve la fagocitosis de eritrocitos, leucocitos y plaquetas. La linfohistiocitosis hemofagocítica asociada a la infección por el VEB se clasifica en cuatro categorías, según su presentación, así:



- a. Como una forma fatal de mononucleosis infecciosa.
- b. De curso progresivo, en pacientes con mononucleosis infecciosa prolongada o por reactivación del virus.
- c. Al inicio o al final de una infección crónica activa por VEB.
- d. Como forma agresiva sistémica en pacientes con leucemia/linfoma de células T.

El paciente del este caso, presentó un cuadro clínico compatible con SH, de progresión rápida, con desarrollo de una "tormenta de citoquinas" que activó las células de la inmunidad para la producción de más citoquinas proinflamatorias, y la activación de mecanismos como la fagocitosis de células sanguíneas en órganos linfoides primarios y periféricos. Se debe prestar mucha atención a este tipo de procesos patológicos, dadas las afecciones multisistémicas que pueden llevar a la muerte en periodos de tiempo muy cortos. Aunque es de poca frecuencia, el SH presenta manifestaciones severas que deben ser investigadas rápidamente para establecer un régimen terapéutico oportuno y efectivo.

Bibliografía

Imashuku, S. Clinical features and treatment strategies of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2002. 44: 259-272.

Mikkel Faurschou, Ove Juul Nielsen, Per Boye Hansen, Birgitte Ravn Juhl, and Hans Hasselbalch. Fatal Virus-Associated Hemophagocytic Syndrome Associated With Co-existent Chronic Active Hepatitis B and Acute Hepatitis C Virus Infection. *American Journal of Hematology*, 1999. 61: 135-138.

Jeffrey M. Lipton, Sjik Westra, Carrie E. Haverty, Drucilla Roberts, and Nancy Lee Harris. Case 28-2004: Newborn Twins with Thrombocytopenia, Coagulation Defects, and Hepatosplenomegaly. *N Engl J Med.*, 2004. 351:1120-30.

Fisman, DN. Hemophagocytic Syndromes and Infection. *Emerging Infectious Diseases*, 2000. 6 (6): 601 - 608.

Okano, M. Haematological associations of Epstein-Barr virus infection. *Baillie's Clinical Haematology*, 2000. 13 (2): 199-214.

Tiab M, Mechinaud F, Harousseau JL. Haemophagocytic syndrome associated with infections. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol*, 2000. 13 (2): 163-178.