

Síndrome hemofagocítico asociado a infecciones bacterianas: descripción de tres casos y revisión de la literatura

Mariel Soria*, Mario Ramírez*,
Laura Scarpelli**, Osvaldo Gioseffi*

*Servicio de Hematología de Adultos Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas.

**Servicio de Anatomía Patológica Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas.

Dirección Postal Presidente Illia y Marconi. Villa Sarmiento. Haedo.
Provincia de Buenos Aires. C.P. 1706



ARTICULO
ORIGINAL

HEMATOLOGIA, Vol. 1 N° 1: 23-26
Enero - Abril, 1997

INTRODUCCION

El síndrome hemofagocítico (S.H.) es una entidad anatomoclínica caracterizada por fiebre, bi o tricitemia con médula ósea más frecuentemente hipocelular que normocelular o aplásica, coagulopatía, hepato-esplenomegalia, disfunción hepática, hipertrigliceridemia y proliferación de histiocitos con marcada hemofagocitosis (eritro, leuco o trombofagocitosis) en médula ósea y otros órganos.

En 1979 Risdall y col.¹ describieron este síndrome en infecciones virales diversas (herpes simple, varicela zoster, Epstein Barr, Citomegalovirus) en pacientes con patología y/o terapia inmunodepresora y en individuos previamente sanos, al que denominaron V.A.H.S. (Virus associated hemophagocytic syndrome). Posteriormente se observó V.A.H.S. en infecciones por dengue², H.I.V.³ y parvovirus B19⁴.

El propio Risdall en 1984 describió S.H. en infecciones por *Escherichia coli* y neumococo, aportando datos bibliográficos de asociación con patologías diversas que incluían tuberculosis, leishmaniasis, gérmenes gram negativos, micosis, mielotoxicidad por fenitoína y distintas neoplasias malignas⁵. Más recientemente se informó S.H. asociado a babesiosis², rickettsiasis⁶, strongiloidiasis⁷, linfomas malignos no Hodgkin, con predominio de los de estirpe T⁸, y lupus eritematoso sistémico².

La asociación de S.H. con un amplio espectro de patologías se agrupa bajo el nombre de S.H., reactivo (S.H.R.) que puede plantear serias dificultades diagnósticas con otros procesos proliferativos histiocíticos, especialmente con la histiocitosis maligna en población adulta, y la linfocitosis hemofagocítica familiar en población pediátrica.

En este trabajo presentamos tres casos de S.H.R. asociado a infecciones bacterianas y revisamos los aspectos clínicos, criterios diagnósticos y mecanismos fisiopatológicos.

CASOS CLÍNICOS

Paciente 1: Varón de 22 años, previamente sano, ingresa por diarrea mucosanguinolenta y fiebre de 10 días de evolución tratado con ciprofloxacina durante 48 horas antes de la internación. Datos clínicos: fiebre (40°C), ictericia, hepatoesplenomegalia, coluria, dolor abdominal difuso y obnubilación. Datos de laboratorio: hematocrito 28%, leucocitos $2,7 \times 10^9/L$ (neutrófilos 36%, linfocitos 62%, monocitos 2%), plaquetas $50 \times 10^9/L$, T.G.O. 496 UI/L, T.G.P. 285 UI/L, bilirrubinemia 3,7 mg%, tiempo de protrombina 24%, urea 1,7 mg%, creatinina 8,5 mg%. Hepatitis B y C, H.I.V. negativos. Pancultivos negativos. Punción de médula ósea: rica celularidad con disminución de granulocitos neutrófilos segmentados; eritropoyesis conservada y algunos megacariocitos displásicos. Abundantes macrófagos de aspecto normal con eritrofagocitosis (6%). Tratamiento: antibióticos, transfusiones de glóbulos y concentrados plaquetarios. Presenta rápido deterioro clínico, anuria, persiste dolor abdominal, insuficiencia respiratoria que requiere asistencia mecánica y fallece por fallos multisistémicos a las 72 horas de su ingreso.

Necropsia (parcial): médula ósea hipocelular (relación C/G 30/70) a expensas de eritro y granulopoyesis; megacariocitos con cambios displásicos. Abundantes histiocitos de aspecto normal con eritrofagocitosis. Hígado: presencia de nódulos constituidos por macrófagos centrales con hemofagocitosis; linfocitos y plasmocitos ubicados en lobulillos hepáticos compatibles con nódulos tifoideos. Riñón: necrosis tubular aguda. Ausencia de neoplasia.

Paciente 2: Mujer de 27 años, sin antecedentes importantes, cursa embarazo genelar de 37 semanas, consulta por fiebre (39°C) y signos de corioamnionitis. Datos de laboratorio al ingreso: hemograma; recuento plaquetario y otros exámenes de rutina normales. Recibe antibióticos para gér-

menes gram negativos. Se practica cesárea. Siete días después persiste febril con diarrea, loquios fétidos, dolor abdominal, oliguria y deterioro del sensorio. Datos de laboratorio: hematocrito 17%, reticulocitos 0,3%, leucocitos $1,1 \times 10^9/L$ con fórmula conservada, plaquetas $84 \times 10^9/L$. Punción de médula ósea: muy rica celularidad con cambios megaloblásticos y abundantes macrófagos de aspecto normal con eritrofagocitosis (8%). Se indica laparotomía constatándose material purulento en cavidad abdominal, útero pálido y borde de histororrafia necrótico. Recibe antibióticos, transfusiones de glóbulos, vitamina B₁₂ y ácido fólico. Días después debe ser reintervenida por colección abdominal subaponeurótica. Evoluciona favorablemente con recuperación total clínica y hematológica tres semanas después de su ingreso.

Paciente 3: Mujer de 21 años, que cursa embarazo de 35 semanas sin controles previos y sin antecedentes tóxico-medicamentosos ni de patología subyacente. Había cursado un embarazo previo normal. Cinco días antes de su ingreso fue medicada con ampicilina por amigdalitis. Consulta por fiebre (38°C - 39°C) y astenia de 15 días de evolución. Datos clínicos: palidez, petequias diseminadas y hemorragias en fondo de ojo. Datos de laboratorio: hematocrito 10%, reticulocitos 0,1%, leucocitos $0,8 \times 10^9/L$ constituidos por aislados linfocitos, plaquetas $20 \times 10^9/L$. Hemocultivos 3/3 positivos para *estabilococo aureus* oxasensible. Punción de médula ósea: muy escasa celularidad constituida por linfocitos, plasmocitos y macrófagos de aspecto normal con eritrofagocitosis (3%). Recibe antibióticos, transfusiones de glóbulos y concentrados plaquetarios. Presenta cuadro hemorrágico severo, descompensación hemodinámica y falla respiratoria que requiere asistencia mecánica, falleciendo 12 horas después del ingreso.

Necropsia: médula ósea aplásica con relación C/G 10/90, escasos elementos hematopoyéticos, plasmocitos e histiocitos con hemofagocitosis. Abundantes histiocitos con hemofagocitosis en bazo, hígado y ganglios linfáticos. Embolias sépticas en pulmones, páncreas, tubo digestivo y placenta. Abscesos en miocardio, riñones y ganglios linfáticos. Necrosis hepática centrolobulillar, necrosis coagulativa renal, edema pulmonar y pérdida de lípidos adrenales. Ausencia de neoplasia.

Discusión

Los tres pacientes reunieron los criterios diagnósticos mínimos de S.H.R. infecciosos propuestos por Wong y col.: a) cuadro de infección activa con abrupto deterioro clínico; b) pancitopenia; c) hallazgo en médula ósea de $\geq 2\%$ de histiocitos con hemofagocitosis².

Por otro lado, el Study Group of the Histiocyte Society reunió bajo el nombre genérico de linfohistiocitosis hemofagocítica al V.A.H.S. (incluyendo en él a infecciones no virales) y a la linfohistiocitosis hemofagocítica familiar que comparten varios aspectos clínicos y biológicos (Tabla 1). En dicho informe se enuncian criterios más estrictos, agregando a los anteriores la esplenomegalia, hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia, hemofagocitosis en médula ósea, bazo o ganglios linfáticos y la ausencia de malignidad⁹. Las bacterias más frecuentemente aisladas en S.H.R. son *E. coli*, *estafilococo aureus*, *salmonella typhi*, *estreptococos* β hemolítico y *fecalis* y *neumo-*

TABLA 1
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE HISTIOCITOSIS FAGOCITICA

	Histiocitosis maligna	Síndrome hemofagocítico reactivo	Linfohistiocitosis hemofagocítica familiar
Edad	cualquier edad (muy raro en menores de 1 año)	cualquier edad (V.A.H.S. más frecuente en niños)	niños pequeños (semanas a 2 años)
Etiología	desconocida	virus, bacterias, parásitos, rickettsias, L.E.S., linfomas no H, leucemias	genética (autosómica recesiva)
Frecuencia	infrecuente (menos de 1% linfoma no H)	?	infrecuente
Histiocitos	atípicos	típicos	típicos
Hemofagocitosis	escasa	intensa	intensa
Pronóstico	malo	malo (potencialmente reversible)	malo

coco. En dos de nuestros pacientes no se detectó germen probablemente por la terapia antibiótica indicada antes de la toma de muestras. Sin embargo, los datos clínicos y la presencia de granuloma tífico hepático en el paciente 1 eran compatibles con fiebre tifoidea. En la paciente 2 los signos clínicos de corioamnionitis eran indicadores de fuertes sospechas de infección por bacterias gram negativas. En la paciente 3 se aisló estafilococo aureus, bacteria que produce la exotoxina T.S.S.T.-1 (toxic shock syndrome toxin) que induce la síntesis de I.L.-1 y T.N.F. α y que junto a otras citoquinas contribuirían a la patogenia del S.H.R.¹⁰

Las alteraciones hematológicas en el S.H.R. son constantes. La **pancitopenia** se instala bruscamente; la anemia es **universal**; la trombopenia y la neutropenia se observan en **91%** y **65%** de los casos, respectivamente.

El examen **cuidadoso** del aspirado de la médula ósea es el **procedimiento diagnóstico** más importante, pero debe **subrayarse** que la presencia de histiocitos hemofagocíticos y la celularidad están sujetas a **rápidos cambios** acorde con la evolución del proceso. En etapa **temprana** puede ser normo o hiper celular con **muy escasa** o ausencia de hemofagocitosis. Posteriormente se observa hipoplasia a expensas de la eritropoyesis y la granulopoyesis, y aumento progresivo de la **hemofagocitosis**. En etapas más avanzadas se **pueden demostrar** aplasia, mieloesclerosis y, más **raramente**, necrosis de médula ósea. Los histiocitos **son de aspecto** normal y suelen tener, además de la **hemofagocitosis**, vacuolas con material ingerido.

Las complicaciones **hemorrágicas** son frecuentes y se deben a **coagulación intravascular** diseminada, hipofibrinogenemia, **déficit de síntesis** de otros factores de coagulación por **hepatopatía** o a trombocitopenia extrema. No se efectuaron estudios de hemostasia detallados en nuestros casos.

Las pacientes 2 y 3, **por su condición** de gestantes y por no haber visto en la **literatura** antecedentes de S.H.R. y embarazo, merecen comentario aparte. La paciente 2, en pleno **cuadro infeccioso** severo, tenía médula ósea rica con **cambios megaloblásticos**, pero la oportuna **remoción quirúrgica** del foco gineco-oblitérico y el tratamiento **antibiótico** contribuyeron a su favorable evolución. La **paciente 3**, que cursó estafilococcemia con **aplasia medular** e histiocitosis hemofagocítica diseminada, **tuvo rápida** evolución fatal. Se imponía, por lo tanto, el **diagnóstico diferencial** entre anemia aplásica asociada a embarazo y anemia aplásica por S.H.R.

La anemia aplásica en el embarazo es una muy rara asociación que no parece ser mera coincidencia, ya que puede observarse en gestas consecutivas,

constatándose recuperación medular después del parto o con la interrupción del embarazo. Tiene curso insidioso y, en general, se logra controlar con medidas de sostén hasta el parto.

Cabe recordar, además, que tanto en la anemia aplásica idiopática como en la inducida por drogas, tóxicos o virus, es frecuente la presencia de histiocitos hemofagocíticos¹¹.

Nuestra paciente había cursado un embarazo previo normal y el actual asintomático hasta la consulta. Registraba el antecedente de tratamiento con ampicilina cinco días previos a la internación.

La anemia aplásica por ampicilina es extremadamente rara y requiere como otras drogas mielotóxicas, excluidas las citotóxicas, un período de latencia de 4 a 8 semanas antes de la aparición de signos de falla medular.

No podemos descartar la existencia de una anemia aplásica idiopática, pero por los datos apuntados nos inclinamos a pensar que el daño hematopoyético de nuestra paciente fue inducido por un S.H.R.

Desde el punto de vista fisiopatogénico, los distintos síndromes hemofagocíticos serían la consecuencia de una respuesta inmunológica inapropiada o excesiva de linfocitos T con sobreproducción de algunas citoquinas. Se ha observado aumento de expresión de antígenos de clase II, de receptor soluble de I.L. 2 y de antígeno soluble C.D. 8, todos ellos marcadores de activación T⁹. Por otro lado se informaron niveles aumentados de I.F.N. γ , I.L. 6 y T.N.F. α (hipercitoquinemia) que al sobrepasar determinados valores serían indicadores de mal pronóstico. Se observó, también, que el exceso de citoquinas guardaba relación con el incremento de algunas proteínas de fase reactante aguda. Así, los niveles de I.F.N. γ y se correlacionaban con los de ferritina y L.D.H., mientras que los de I.L. 6 sólo con los de L.D.H.¹². El exceso de T.N.F. α sería responsable de la hipertrigliceridemia al inhibir una lipasa lipoproteica, y de la coagulación intravascular diseminada e hipofibrinogenemia al inducir actividad procoagulante. A su vez, el aumento de I.F.N. γ actuaría como inhibidor de la hematopoyesis.

El pronóstico del S.H.R. es ominoso en cerca de la mitad de los casos, pero en pacientes con neoplasias malignas y/o patologías inmunosupresoras puede ser mayor (80%).

El tratamiento de los S.H.R. es el de la patología subyacente. Recientemente se ha propuesto terapia anti-citoquinas mediante el empleo de corticoides, gamaglobulina endovenosa en altas dosis y plasmáferesis, pero desconocemos los resultados.

El S.H.R. asociado a neoplasias linfáticas nos parece de particular interés para los hematólogos. Los

datos disponibles indican que: a) pacientes con leucemia aguda linfoblástica¹³ y leucemia linfática crónica¹⁴ pueden presentar proliferación histiocítica hemofagocítica difícil de diferenciar entre un proceso reactivo y neoplásico; b) los linfomas no Hodgkin T periféricos son los que más frecuentemente se asocian con S.H.R.⁸, pero también se los observó en linfomas B¹⁵; c) el S.H.R. en los linfomas T puede presentarse en cualquier etapa evolutiva, incluso en remisión; d) se describió S.H.R. en leucemia de células N.K.¹⁶.

El diagnóstico diferencial del S.H.R. con otros procesos proliferativos histiocíticos se basa fundamentalmente en los datos clínicos, cito-histológicos y pertenencia a grupo etario (Tabla 1).

A su vez, el S.H.R. bacteriano puede constituir per se una entidad aislada, como en nuestros casos, pero deben descartarse enfermedades subyacentes, en especial neoplasias linfáticas y procesos inmunodepresores.

BIBLIOGRAFIA

1. Risdall R, Mc Kenna RW, Nesbit M y col. Virus-associated hemophagocytic syndrome. A benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis *Cancer* 1979; 43: 993-1002.
2. Wong K, Chan JKC. Reactive hemophagocytic syndrome. A clinicopathologic study of 40 patients in an oriental population. *Am J Med* 1992; 93: 177-80.
3. Bourquelot P, Oksenhendler E, Wolff M et al. Syndrome d'hémophagocytose au cours de l'infection par le H.I.V. *Presse Med* 1993; 22: 1217-20.
4. Shirono K and Tsuda H. Parvovirus B19-associated hemophagocytic syndrome in healthy adults. *Br J Haematology* 1995; 89: 923-926.
5. Risdall RJ, Brunning RD, Hernández JI, Gordon DH. Bacteria-associated hemophagocytic syndrome. *Cancer* 1984; 54: 2968-2972.
6. Abbot K, Vukeija S, Smith C y col. Hemophagocytic syndrome: a cause of pancytopenia in human ehrlichiosis. *Am J Hematol* 1991; 38: 230-234.
7. Finkielman JD, Grinberg AR, Paz LA, Plana JL y col. Case report: reactive hemophagocytic syndrome associated with disseminated strongyloidiasis. *Am J Med Sci* 1996; 312: 37-39.
8. Falini B, Pileri S, De Solas y col. Peripheral T-cell lymphoma associated with hemophagocytic syndrome. *Blood* 1990; 75: 434-444.
9. Marteen Egeler R. *Langerhans Cell histiocytosis and other histiocytic disorders. Tesis de la Universidad de Amsterdam* 1993; p 38-41.
10. Septic Schock. Dictionary of citokines. Horst Ibelgauffs. Ed. Roche 1995; p. 650.
11. Neal S, Young and Blanche P Alter Aplastic anemia Acquired and Inherited. Ed W B Saunders Company 1994; p. 15.
12. Fujiwara F, Hibi S and Imashuku S. Hypercytokinemia in hemophagocytic syndrome. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1993; 15: 92-98.
13. Liu Yui JA, Kumaran TO, Marsh GW, Rossiter M, Catovsky D. Complete recovery of histiocytic medullary reticulosis - like syndrome in a child with lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1983; 51: 200-202.
14. Manoharan A, Catovsky D, Lampert IA y col. Histiocytic medullary reticulosis complicating chronic lymphocytic leukemia: malignant or reactive? *Scand J Hematol* 1981; 26: 5-13.
15. Kuratsune H, Machii T, Aozasa K y col B cell lymphoma showing clinicopathological features of malignant histiocytosis. *Acta Haematol* 1988; 79: 94-98.
16. Inamura N, Kuramoto A. Expression of natural killer antigen in a subset of non T, non B lymphoma/leukemia with histiocytic features. *Br J Haematol* 1990; 76: 446-448.