

Universidad San Francisco de Quito USFQ

Colegio de ciencias de la Salud

Adolescente con Fatiga: Síndrome Hemofagocítico en el Hospital de los Valles durante septiembre del 2019. Caso interactivo para educación médica

Andrés Sebastián Gudiño Vega

Medicina

Trabajo de integración curricular presentado como requisito para la obtención del título de Médico

Quito, 16 de diciembre del 2019

Universidad San Francisco de Quito USFQ

Colegio de Ciencias de la Salud

Hoja de calificación de trabajo de integración curricular

Adolescente con Fatiga: Síndrome Hemofagocítico en el Hospital de los Valles durante septiembre del 2019. Caso interactivo para educación médica

Andrés Sebastián Gudiño Vega

Calificación: /

Nombre del profesor, Título Académico: Rafael Febres Cordero, MD

Firma del profesor: _____

Quito, 16 de diciembre del 2019

Derechos de Autor

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Firma del estudiante

Nombre y apellidos

Andrés Sebastián Gudiño Vega

Código

00118417

Cédula de identidad

0925498743

Lugar y fecha

Quito, 16 de diciembre del 2019.

Agradecimientos

Quisiera agradecer a mi mamá, por ser el pilar de mi vida. Todo logro es por y para ella. A mi padre, por otorgarme el camino correcto. A mi hermana, por ser la felicidad de mis días. A mis amigos, por su apoyo incondicional. A las personas que pude ayudar en el camino, sin saber, que realmente ellas terminaron ayudándome.

Resumen

El presente estudio de caso analiza la evolución de un paciente atendido en el servicio de Medicina Interna/Hematología-Oncología del Hospital de los Valles con el diagnóstico final de Síndrome Hemofagocítico, sospechado debido a clínica y laboratorios, siendo confirmado por estudio histopatológico de biopsia de médula ósea. El caso es de gran importancia debido a que el diagnóstico de esta entidad clínica es desafiante, y dado que el paciente presenta síntomas de dicha patología meses previos a su ingreso hospitalario, con un síntoma prevalente en la población, sobre todo la atendida en consulta externa, como es la fatiga, el paciente recorre varios establecimientos de salud antes que finalmente se puede establecer el diagnóstico e iniciar el respectivo tratamiento.

La fatiga aguda corresponde al principal síntoma en pacientes de consulta externa, alrededor del 21-33% a nivel mundial, en establecimientos de salud primaria, dependiendo de la población siendo aproximadamente a 7 millones de casos atendidos en Estados Unidos. Debido a su alta prevalencia, es fundamental la presentación de este caso para la educación de estudiantes de ciencias de la salud, principalmente estudiantes de medicina, ya que se ofrece una herramienta didáctica para el aprendizaje global y el enfoque diagnóstico y terapéutico de la fatiga. Del mismo modo, se ofrece a lo estudiante conocer diversas etiologías de ésta, siendo algunas emergentes y otras benignas, y principalmente otorgar un amplio conocimiento sobre el síndrome Hemofagocítico, como entidad clínica causante de fatiga.

Palabras clave: Fatiga, Síndrome Hemofagocítico.

Abstract

The present case analyzes the evolution of a patient treated in the Internal Medicine / Hematology-Oncology service of the Hospital de los Valles with the final diagnosis of Hemophagocytic Syndrome, suspected due to clinical and laboratories, being confirmed by histopathological study from a biopsy of bone marrow. The case is of great importance because the diagnosis of this clinical entity is challenging, and since the patient presents symptoms of this pathology months prior to hospital admission, with a prevalent symptom in the population, especially the one attended in outpatient clinic, as is fatigue, the patient goes through several health facilities before the diagnosis can finally be established and the respective treatment initiated.

Acute fatigue corresponds to the main symptom in outpatients, around 21-33% worldwide, in primary health facilities, depending on the population, being approximately 7 million cases treated in the United States. Due to its high prevalence, the presentation of this case is essential for the education of students of health sciences, mainly medical students, since it offers a didactic tool for global learning and the diagnostic and therapeutic approach to fatigue. In the same way, the student is offered to know various etiologies of this symptom, including emergent and benign entities, and granting extensive knowledge about the hemophagocytic syndrome, as a clinical entity that causes fatigue.

Key Words: Fatigue, Hemophagocytic Syndrome.

Tabla de contenido

RESUMEN	5
ABSTRACT.....	6
INTRODUCCIÓN	9
OBJETIVOS	12
Objetivos generales	12
Objetivos específicos	12
Historia Clínica	13
Anamnesis.....	13
Examen físico.....	14
LISTA INICIAL DE PROBLEMAS	15
LISTA INICIAL DE HIPOTESIS DIAGNÓSTICAS.....	16
INDICACIONES DE INGRESO.....	16
DISCUSIÓN DE LOS DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES DE FATIGA	17
RESULTADOS DE LABORATORIOS E IMAGEN INICIALES.....	20
LISTA DE PROBLEMAS ACTUAL.....	21
EVOLUCION DEL PACIENTE, ANALISIS DE EXAMENES Y APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA DE FATIGA.....	23
DISCUSIÓN DEL CASO Y ANÁLISIS BIBLIOGRÁFICO DE LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA.....	26
DEFINICION DE LA LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCITICA	26
GENETICA.....	27
EPIDEMIOLOGÍA	30
FISIOPATOLOGÍA DE LA LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCITICA	31
CAUSAS.....	34
PRESENTACIÓN CLINICA	35
DIAGNOSTICO	37
TRATAMIENTO.....	42
Pacientes clínicamente estables:	42
Pacientes clínicamente enfermos, deterioro agudo o alteración de la Hemodinamia:	43
Terapia de Soporte	44
Monitorización de la respuesta al tratamiento	45
Enfermedad Refractaria	46
PRONOSTICO	46

DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DEL PACIENTE:	47
DIAGNOSTICO FINAL:	47
Bibliografía:	49

INTRODUCCIÓN

La fatiga se define como un síntoma, común, no específico, que corresponde a diferentes patologías, caracterizado por un cansancio o dificultad para realizar actividades cotidianas que no corresponden a un esfuerzo mayor, o que puede realizarse sin dificultad en condiciones normales (Fosnocht & Ende, 2019). Aproximadamente 20-33% de pacientes atendidos en atención primaria de determinado establecimiento de salud acuden debido a fatiga, lo que representa aproximadamente a 7 millones de visitas de pacientes por año en los Estados Unidos (Fosnocht & Ende, 2019) Además, se ha demostrado que en aproximadamente 9-33% de la población se desarrolla un periodo breve de fatiga de 1 mes, la cual suele caracterizarse como auto limitada si su duración es menor a 3 meses y se atribuye a una etiología conocida (Jason, Evans, Brown & Porter, 2010) Este perfil epidemiológico nos demuestra que la prevalencia de la fatiga a nivel mundial es un tema de alta frecuencia y relevancia. A su vez, la fatiga puede clasificarse en aguda, subaguda y crónica. La fatiga aguda corresponde a una condición clínica aguda detonada por sí mismo una patología inminente o inmediata. La fatiga subaguda y crónica se relaciona principalmente a una condición clínica crónica o psicológica, toxicidad medicamentosa o abuso de sustancias (Fosnocht & Ende, 2019)

La fatiga aguda se la puede definir acorde al tiempo, la cual ocurre en un periodo de 1 mes o menos. Entre las principales causas de Fatiga aguda se encuentran condiciones clínicas recientes, principalmente infecciosas, entre ellas se pueden mencionar principalmente rinofaringitis agudas, influenza (Fosnocht & Ende, 2019) Entre otras causas en adolescentes, se encuentran las alteraciones del sueño, correspondiendo a la principal causa acorde a la Sociedad

Española de Medicina de Adolescentes, al realizar una revisión bibliográfica entre 2005-2016(Castellano, 2017)

Por otro lado, la fatiga subaguda ocurre en un periodo entre 1 a 6 meses, mientras que la fatiga crónica ocurre en un periodo superior a 6 meses (Fosnocht & Ende, 2019) Las principales etiologías de estas dos entidades suelen agruparse, y en orden de prevalencia se encuentran principalmente: Condiciones cardiopulmonares, hematológicas o neoplásicas, endocrinológicas, infecciosas, reumatológicas, toxico-medicamentosas (Fosnocht & Ende, 2019) En adultos, acorde a una revisión sistemática incluyendo páginas como MEDLINE, Embase, demostraron que las principales causas de fatiga se incluyen depresión en un 18% de casos, enfermedad somática en 4.3%, anemia en un 2.8% y malignidad en un 0.6% (Stadje et.al., 2016)

Debido a la alta prevalencia de fatiga a nivel mundial y debido a que la mayoría de la población experimentará síntomas de fatiga a lo largo de su vida, es indispensable que los profesionales de salud sepan un diagnóstico diferencial amplio y detallado de esta entidad, así mismo poder diferenciar entre entidades benignas de malignas. Del mismo modo, debido a la gran posibilidad de etiologías acorde al grupo de edad, es necesario exponer dichas entidades. En el presente caso se analizará a los síntomas y signos de un paciente masculino adolescente con fatiga, se descartarán posibles entidades benignas y malignas realizando un diagnóstico diferencial, enfocándose principalmente en entidades emergentes que podrían comprometer la vida, entre ellas, una de las causas raras, se incluye la entidad hematológica conocida como Linfocitosis hemofagocítica o síndrome Hemofagocítico.

El realizar el diagnóstico de esta entidad es desafiante ya que generalmente se lo realiza como descarte, al realizar la eliminación de distintas entidades malignas sobre todo hematológicas, y generalmente, al momento de realizar el diagnóstico, las posibilidades o

pronóstico de vida es mínimo. En el presente trabajo se expondrá las posibilidades diagnósticas de dicho síndrome, además los diferentes esquemas de tratamiento existentes, pronóstico y expectativa de vida de los pacientes con dicho síndrome. De modo que este caso, ofrecerá a los estudiantes de las ciencias de la salud, principalmente estudiantes de medicina, la capacidad de aprender de manera amplia sobre dicho síndrome, los síntomas y signos de este, las herramientas diagnósticas, la terapéutica actual y pronóstico de pacientes con síndrome Hemofagocítico.

OBJETIVOS

Objetivos generales

- Realizar el diagnóstico diferencial de fatiga
- Exponer una investigación bibliográfica amplia sobre la Linfohistiocitosis hemofagocítica o Síndrome Hemofagocítico como causa de fatiga subaguda y hepatitis aguda fulminante, además de detallar su diagnóstico y tratamiento.

Objetivos específicos

- Exponer la adecuada aproximación de fatiga y hepatitis aguda
- Desarrollar un diagnóstico diferencial de fatiga y la capacidad de diferenciar etiologías inminentes emergentes de las benignas
- Realizar una revisión bibliografía amplia del diagnóstico diferencial
- Realizar una revisión bibliográfica extensa sobre el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la Linfohistiocitosis hemofagocítica.

Historia Clínica
Servicio de Medicina Interna

Anamnesis*a. Datos de filiación*

- Paciente de sexo masculino 19 años, nacido y residente en Ibarra, cursando estudios de 3er nivel, religión católica. No ha tenido transfusiones.

b. Antecedentes Patológicos Personales

- No refiere

c. Antecedentes Patológicos Quirúrgicos

- No refiere

d. Antecedentes Familiares

- Abuela materna: Cáncer sin especificar
- Abuelo paterno: Hipertensión
- Abuela materna: Diabetes mellitus tipo II.

e. Hábitos

- Hábitos defecatorios 1-2 por día
- Miccional 4 por día
- Alcohol social
- No refiere Uso de Tabaco
- No refiere uso de drogas

f. Alergias

- No refiere

Motivo de consulta

Hepatopatía

Enfermedad actual

Paciente masculino de 19 años refiere haber comenzado con fatiga y cefalea desde hace 3 meses, que espera hasta terminar el semestre en la Universidad para hacerse revisar. En Ibarra es valorado por médico que le manda antiparasitarios. 2 semanas después, persiste el síntoma de astenia por lo que se realizó exámenes de laboratorio y se le diagnosticó de hepatitis por lo que estuvo hospitalizado 3 días en un establecimiento de salud de Ibarra. Es dado de alta y acude al chequeo después de 8 días, donde no se evidenció que había mejoría de los síntomas. En ese tiempo paciente refiere haber empezado con cuadros diarreicos de hasta 9 deposiciones por día, que incluso lo despiertan por la noche junto con calor y sudoración nocturna. Por esta razón, madre lo lleva donde un médico naturista quien envía sueros. De los cuales después paciente desarrolla edema en miembros inferiores y dolores óseos. Al no tener mejoría, paciente es evaluado en Quito, luego de 2 meses, por Gastroenterología donde se piden laboratorios y exámenes de imagen, cuyos resultados fueron motivo para sugerir biopsia de hígado. Familiares retrasaron una semana este estudio por falta de recursos. Sin embargo, paciente acude con familiar el día de hoy a establecimiento de salud para realizarse el examen.

Examen físico

Constantes Vitales: TA: 113/88 FC:116 FR: 24 SatO2:91 T°:38.5. Peso: 60 Kg.

Apariencia general: Glasgow 15/15. Paciente orientado, consciente en 3 tiempos, espacio y persona.

Nariz: Fosas Nasales Permeables

Boca: Lengua húmeda y bien papilada.

Ojos: Pupilas isocóricas reactivas a la luz, escleras ictéricas.

Cabeza: No presencia de masas cervicales ni de cadenas ganglionares.

Cardiopulmonar: Ruidos cardiacos taquicardicos con soplo tricuspideo sistólico. Murmullo vesicular disminuido en base de pulmón izquierdo.

Abdomen: Suave, depresible, doloroso a la palpación en epigastrio y flancos. Hepatoesplenomegalia. Palpación hepática a 4 cm bajo reborde costal. Margen hepático por percusión de 16 cm. Bazo palpable en hipocondrio izquierdo a la inspiración forzada.

Miembros: Miembros inferiores con edema +++ con fóvea dolorosos a la palpación.

LISTA INICIAL DE PROBLEMAS

#	Fecha	Problema	Activo/Pasivo	Jerarquización
1	3 Meses previo al Ingreso	Fatiga	A	X
2	2 Meses previo al ingreso	Sudoración Nocturna	P	IX
3	2 Meses previo al ingreso	Diarrea	A	VIII
4	Al ingreso	Taquicardia	A	VII
5	Al ingreso	Ictericia	A	I
6	Al ingreso	Soplo tricuspideo sistólico	A	VI

7	Al ingreso	Murmullo vesicular disminuido en base pulmonar izquierda	A	III
8	Al ingreso	Abdomen doloroso a la palpación en epigastrio y flancos	A	V
9	Al ingreso	Hepatoesplenomegalia	A	II
10	Al ingreso	Edema de Miembros inferiores	A	IV

LISTA INICIAL DE HIPOTESIS DIAGNÓSTICAS

#	Diagnósticos Diferenciales	Problemas
2	Metástasis Hepática de Ca primario a determinar	I, II, III, IV, V, VII, VIII, IX, X.
4	Neoplasia Hematopoyética primaria	I, II, III, V, VII, VIII, IX, X.
3	Infección Oportunista por Inmunocompromiso	I, II, III, IV, V, VII, VIII, IX, X.
5	Hepatitis viral Aguda	I, II, V, VIII, X.
3	Mononucleosis infecciosa	I, II, V.

INDICACIONES DE INGRESO

A: Medicina Interna

D: Tumor Metastásico

C: De cuidado

A: No refiere

V: Control de signos vitales cada 6 horas

A: Semifowler

N: Cuidados de enfermería. Control de ingesta y excreta. Cuidados de vías y abordajes.

D: Nada por vía oral hasta realizar procedimiento.

I: Dextrosa al 5% en Solución salina al 0.9% 1000 mL Intravenosos a 60 ml/hr

M: Paracetamol 1 gr intravenoso por razones necesarias.

E: -

L: TP, TTP, INR, BH, Electrolitos, LDH, ácido úrico, Perfil proteico.

C: Interconsulta a Cirugía cardiorácica y Oncología/Hematología

O: Realizar Biopsia pulmonar y Médula ósea

DISCUSIÓN DE LOS DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES DE FATIGA

Para iniciar la evaluación del paciente se puede clasificar su fatiga como una fatiga subaguda que se acompaña de sintomatología de alarma. Entre ellos:

- Ictericia
- Hepatoesplenomegalia
- Sudoración Nocturna
- Edema de Miembros inferiores
- Murmullo vesicular disminuido en base pulmonar izquierda (que puede hacer referencia a un posible derrame pleural paraneoplásico).

Debido a esto se plantean posibilidades etiológicas de las posibles entidades causantes de fatiga subaguda en este paciente acorde a la epidemiología y sintomatología para este grupo de edad.

- Metástasis hepática de Ca primario a determinar: Una posibilidad existente, de alta relevancia, son metástasis hepáticas que estén generando una hipertensión portal secundaria a una invasión tumoral, manifestados en el paciente como: Ictericia, Esplenomegalia, Edema de miembros inferiores, Posible derrame pleural izquierdo, Fatiga, Diarrea, Fiebre y Sudoración Nocturna (Schwartz & Kruskal, 2018) Las principales neoplasias que realizan metástasis hepáticas corresponden a: Cáncer Pulmonar, Cáncer de Mama, Cáncer de Colon, Cáncer Pancreático y Neoplasias Hematopoyéticas. Por lo que sería recomendable realizar estudios de laboratorio, Hemograma, Química Sanguínea, TAC Abdominal-Pélvico para corroborar dicho diagnóstico (Schwartz & Kruskal, 2018)
- Neoplasia Hematopoyética – Leucemia Linfoblástica Aguda: Una neoplasia Hematopoyética, en este caso la Leucemia Linfoblástica Aguda, la cual es la más común en este grupo de edad se debe considerar (Horton, Steuber & Aster, 2019) Debido a que una de las presentaciones clínicas iniciales de esta enfermedad son la Hepatomegalia en un 64%, Fatiga en un 32% Fiebre en alrededor de 50% de casos, que en este paciente puede relacionarse a la anamnesis y examen físico presentado (Horton, Steuber & Aster, 2019) Así mismo una presentación rara incluye el agrandamiento testicular, ocurrente en 1% de casos, cuyo examen físico no se incluye en la historia clínica. Por ende, se debe considerar la investigación de esta patología mediante exámenes de laboratorio, hemograma, química sanguínea y biopsia de médula ósea (Horton, Steuber & Aster, 2019)
- Infección oportunista por Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH): Una infección por virus del VIH generalmente debuta como un síndrome prodrómico gripal,

acompañado de cefalea, fiebre de bajo grado, rinorrea y un leve rash (Sax & Wood, 2019) No obstante, al evolucionar la enfermedad a un estado de Inmunocompromiso como SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida) pueden desarrollarse infecciones oportunistas. Tal es el caso de infecciones por Virus Herpes que pueden desencadenar un Sarcoma de Kaposi a nivel hepático, debutando como una neoplasia hepática con los síntomas previamente mencionados (Sax & Wood, 2019) Así mismo, una infección por *Cryptosporidium*, *Microsporidium*, *Mycobacterium avium complex* pueden generar formas crónicas de hepatitis que pueden simular una neoplasia hepática. Del mismo modo, Linfomas No Hodgkin producto del Inmunocompromiso se incluye dentro de las posibilidades a descartar. Por lo que una infección oportunista por infección de VIH entra dentro de las posibilidades diagnósticas (Sax & Wood, 2019)

- Hepatitis viral aguda: Una hepatitis viral aguda, principalmente por Virus de la Hepatitis A y Virus de la Hepatitis B, los cuales son más frecuentes y prevalentes en este grupo de Edad, cursan con un cuadro prodrómico gripal de 2-3 semanas que se acompaña de fiebre, fatiga, rinorrea, anorexia, pérdida de peso y diarrea (Goldberg & Chopra, 2019) Posteriormente, al cabo de 1 mes, se desarrollan síntomas hepáticos como Ictericia, Hepatomegalia, Distensión Abdominal, concordantes con nuestro paciente. Por lo que esta posibilidad se encuentra dentro de lo expuesto previamente (Goldberg & Chopra, 2019)
- Mononucleosis infecciosa: Una mononucleosis infecciosa cursa con un cuadro de: Fiebre, Linfadenopatía, sobre todo cervicales, y Faringitis (Aronson & Auwaerter, 2019) No obstante, se pueden desarrollar síntomas hepáticos y esplénicos tales como la Hepatoesplenomegalia. Sin embargo, la ictericia es poco común y el cuadro es auto

limitado de 2-3 semanas, lo cual no entraría dentro de un diagnóstico potencial para este caso (Aronson & Auwaerter, 2019)

RESULTADOS DE LABORATORIOS E IMAGEN INICIALES

HEMATOLOGÍA Y COAGULACIÓN

BIOMETRÍA HEMÁTICA

GLÓBULOS BLANCOS	*	1250	mm ³	4400 - 11500
NEUTRÓFILOS	*	800	mm ³	2000 - 8000
LINFOCITOS	*	330	mm ³	1000 - 4400
MONOCITOS	*	60	mm ³	80 - 880
EOSINÓFILOS	*	0	mm ³	80 - 440
BASÓFILOS		10	mm ³	0 - 110
GRANULOCITOS INMADUROS #		0.050	10 ³ /mm ³	0.000 - 0.070
NEUTRÓFILOS %		64.0	%	50.0 - 70.0
LINFOCITOS %		26.4	%	25.0 - 40.0
MONOCITOS %		4.8	%	2.0 - 10.0
EOSINÓFILOS %	*	0.0	%	2.0 - 4.5
BASÓFILOS %		0.8	%	0.0 - 1.0
GRANULOCITOS INMADUROS %	↑	4.00	%	0.00 - 0.50
RECuento DE G. ROJOS	*	2880	10 ³ /mm ³	4500 - 6400
HEMOGLOBINA	*	7.9	g/dL	13.6 - 17.5
HEMATOCRITO	*	22.1	%	40.0 - 52.0
VOLUMEN CORPUSCULAR MEDIO		76.7	fl	76.0 - 96.0
HB CORPUSCULAR MEDIA		27.4	pg	27.0 - 33.0
CONCENTRACIÓN HB CORPUSCULAR		35.7	g/dL	32.0 - 36.0
ANCHO DE DISTRIBUCION DE G.R. S.D.		43.5	fl	35.0 - 55.0
ANCHO DE DISTRIBUCION DE G.R. C.V.%	↑	16.7	%	11.5 - 14.5

PLAQUETAS	*	71	10 ³ /mm ³	150 - 450
VOLUMEN MEDIO PLAQUETARIO		11.4		8.0 - 14.0
OBSERVACIONES				
PRESENCIA DE:				
ANISOPOIQUILOCITOSIS				
OCASIONALES PLAQUETAS GIGANTES				
TROCOCITOPENIA VERIFICADA POR CITOMETRÍA DE FLUJO Y EN LÁMINA.				
TIEMPO DE PROTROMBINA			seg	9.9 - 11.8
- MUESTRA INCOAGULABLE VERIFICADO.				
INR				0.80 - 1.20
TTP			seg	23.4 - 36.2
- MUESTRA INCOAGULABLE VERIFICADO.				

INMUNOQUÍMICA

AFP	<0.605	ng/mL	0.00 - 7.00
PERIODO DE GESTACION:			

Imagen 1: Resultados de Laboratorio del ingreso obtenidos a través del sistema del hospital

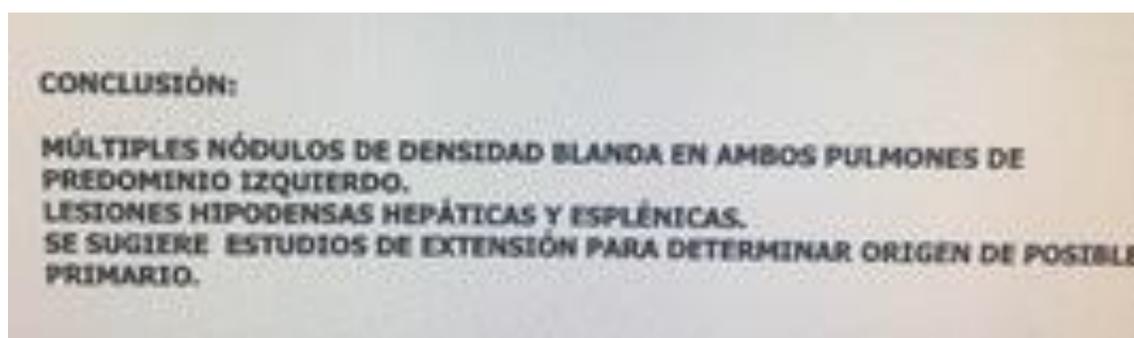


Imagen 2: Informe radiológico de Tomografía Computarizada de Tórax-Abdomen y Pelvis realizada al ingreso, obtenido a través del sistema del hospital.

LISTA DE PROBLEMAS ACTUAL

#	Fecha	Problema	Activo/Pasivo	Jerarquización
1	3 Meses previo al Ingreso	Fatiga	A	XIV
2	2 Meses previo al ingreso	Sudoración Nocturna	P	XIII
3	2 Meses previo al ingreso	Diarrea	A	XII
4	Al ingreso	Taquicardia	A	XI
5	Al ingreso	Ictericia	A	V

6	Al ingreso	Soplo tricuspideo sistólico	A	X
7	Al ingreso	Murmullo vesicular disminuido en base pulmonar izquierda	A	VII
8	Al ingreso	Abdomen doloroso a la palpación en epigastrio y flancos	A	IX
9	Al ingreso	Hepatoesplenomegalia	A	VI
10	Al ingreso	Edema de Miembros inferiores	A	VIII
11	Al ingreso	Pancitopenia	A	I
12	Al ingreso	Estado Incoagulable	A	II
13	Al ingreso	Múltiples nódulos de densidad blanda en ambos pulmones de predominio izquierdo	A	III
14	Al ingreso	Lesiones hipodensas hepáticas y esplénicas	A	IV

EVOLUCION DEL PACIENTE, ANALISIS DE EXAMENES Y APROXIMACIÓN

DIAGNÓSTICA DE FATIGA

La valoración inicial, entre anamnesis y examen físico, acompañado de los exámenes iniciales de laboratorio y de imagen, no permite descartar patologías como mononucleosis infecciosa, infección por VIH y hepatitis viral aguda, no obstante, nos revela una patología inminente, crónica y que atenta con la vida que corresponde a una Neoplasia Primaria a determinar con metástasis hepáticas y pulmonares. Del mismo modo, se acompaña de una pancitopenia y estado incoagulable que, acompañado de los hallazgos previamente mencionados, nos da a concluir que se está ante una situación emergente. Por ende, se solicitan interconsultas a Hematología y Oncología, así como a Cirugía Cardiorácica para la realización de exámenes, criterio clínico y biopsias.

Se llega a un consenso en el que se solicitan exámenes de laboratorio por parte de hematología y la preparación para realización de biopsia de médula ósea, como presunto Ca primario a nivel hematológico, posiblemente una pancitopenia ocasionada por una Leucemia Linfoblástica aguda debutante, la cual, sin embargo, es una situación muy rara. Del mismo modo, se abre la posibilidad de una entidad de descarte, que corresponde a la Linfocitosis o Síndrome Hemofagocítico, que debuta con fiebre, Hepatoesplenomegalia, Bicitopenia, Hipertrigliceridemia y alteraciones de la coagulación.

- Exámenes de Laboratorio
 - AST, ALT
 - GGT

- Glucosa
- Fosfatasa Alcalina
- Urea
- Triglicéridos
- Electrolitos en suero
- Bilirrubinas en Suero
- Ferritina
- Exámenes Histopatológicos
 - Biopsia – Aspirado de Médula ósea

Se obtienen los siguientes resultados:

<u>QUÍMICA CLÍNICA</u>				
GLUCOSA	*	65	mg/dL	70 - 100
VALOR VERIFICADO.				
UREA	↑	62.0	mg/dL	10.0 - 50.0
VALOR VERIFICADO.				
NITRÓGENO UREICO	↑	29	mg/dL	6 - 23
TGO/AST	↑	1734	U/L	15 - 59
VALOR VERIFICADO.				
TGP/ALT	↑	374	U/L	15 - 59
VALOR VERIFICADO.				
GAMMA GT	↑	197.0	U/L	8.0 - 70.0
VALOR VERIFICADO.				
ELECTROLITOS EN SUERO				
SODIO EN SUERO	*	121.0	meq/L	132.0 - 145.0
VALOR VERIFICADO.				
POTASIO EN SUERO		5.0	meq/L	3.3 - 5.1
CLORO EN SUERO	*	87.90	meq/L	98.00 - 110.00
VALOR VERIFICADO.				
TRIGLICÉRIDOS	↑	564	mg/dL	35 - 160
VALOR VERIFICADO.				
BILIRRUBINAS SÉRICAS				
BILIRRUBINA TOTAL	↑	10.76	mg/dL	0.20 - 1.30
- BILIRRUBINA DIRECSTA: 6.93 mg/dL				
- BILIRRUBINA INDIRECTA: 0.83 mg/dL				
- BILIRRUBINA DELTA: 3.00 mg/dL				
** SUERO ICTÉRICO: +++				

INMUNOLOGÍA

FERRITINA



>2000

ng/mL

30.0 - 400.0

Ir

MEDULOGRAMA
 Médula ósea
 hiper celular
 serie megacario-
 citica normal
 en numero
 serie mieloides
 con maduración
 lenta segmentados
 serie eritrocítica
 normoblastica
 serie linfocitos
 normal
 No hay evidencias
 de células
 malignas

Se observa focos
 importantes de
 HEMOFAGOCITOS
 Diagnóstico:
 SINDROME
 HEMOFAGOCITICO

MEDULOGRAMA:

MEDULA OSEA HIPERCELULAR. SERIE MEGACARIOCITICA NORMAL EN NÚMERO. SERIE MIELOIDE CON MADURACION LENTA DE SEGMENTADOS. SERIE ERITROCITICA NORMOBLASTICA. SERIE LINFOIDE NORMAL. NO HAY EVIDENCIA DE CELULAS MALIGNAS. SE OBSERVAN FOCOS IMPORTANTES DE HEMOFAGOCITOS.

DIAGNOSTICO: SINDROME HEMOFAGOCITICO.

Imagen 4. Resultados de Medulograma obtenido de Espina Iliaca Postero Superior Izquierda, obtenidos por prestador externo.

Finalmente se realiza el diagnóstico de Linfocitosis/ Síndrome Hemofagocítica acompañada de una Insuficiencia Hepática Aguda.

DISCUSIÓN DEL CASO Y ANÁLISIS BIBLIOGRÁFICO DE LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA

DEFINICION DE LA LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCITICA

La Linfocitosis hemofagocítica (LHH) es un síndrome hematológico, que amenaza la vida, inminente, caracterizado por una activación inmune excesiva causando una inflamación amplia y destrucción tisular llevando a una disfunción y falla multiorgánica (McClain & Eckstein, 2019) En dicho síndrome existe una activación sin inhibición de las células inmunitarias. Puede ocurrir esporádicamente o adquirirse genéticamente (McClain & Eckstein, 2019). Generalmente es desencadenado por infecciones, condiciones auto inmunitarias o inmunosupresión. Tiende a presentarse usualmente en pacientes infantes o en etapas tempranas de la vida, hasta los 18 meses, sin embargo, se han demostrado casos de adultos (McClain & Eckstein, 2019).

El término Linfocitosis hemofagocítica, fue evolucionando desde sus inicios en 1952, donde se describió como “reticulosis hemofagocítica familiar”. Otros términos asociados incluyen: Síndrome Hemofagocítico asociado a virus, histiocitosis hemofagocítica, Linfocitosis eritrofagocítica y síndrome Hemofagocítico asociado a virus (McClain & Eckstein, 2019). Del mismo modo, se ha planteado la diferenciación entre una LHH primaria, atribuible a una causa genética y una secundaria, atribuyéndose a la presencia de un fenómeno Hemofagocítico secundario a una condición. No obstante, en ambas situaciones los desencadenantes suelen ser infecciones u otros eventos activadores inmunes (McClain & Eckstein, 2019) Del mismo modo, el diagnóstico y manejo de la misma entidad inicial, permanece con similitudes. No obstante, se han identificado diferentes mutaciones genéticas, las cuales pueden contribuir al manejo de esta entidad (McClain & Eckstein, 2019)

GENETICA

Los defectos genéticos juegan un rol importante en tipos de LHH de la niñez y están tomando relevancia en casos de adultos. La mayoría de genes codifican componentes de la maquinaria de la citotoxicidad dependiente de perforinas (George, 2014) Estos genes actúan de manera autosómica recesiva, y mucho de los casos se relacionan a consanguinidad, sin embargo casos de heterocigocidad de una mutación para LHH se encuentran en individuos, usualmente adultos, con LHH asociada con otra condición. La probabilidad de encontrar mutaciones genéticas es superior en pacientes jóvenes (George, 2014)

Los síndromes familiares de LHH se clasifican en 5 tipos, LHH Tipo 1 a LHH tipo 5, acorde a las anomalías de la funcionalidad proteica y el pre requisito de la mutación genética responsable.

En general, las formas de LHH asociada con infantes y niños jóvenes son causas por defectos en la regulación inmunitaria, así como mutaciones en genes controlando la función citotóxica de Linfocitos T y células NK (George, 2014) Así mismo, con niños mayores y adultos, LHH es probablemente secundaria a una infección, malignidad o enfermedad auto inmunitaria. El factor común, es la presencia de un desencadenante, generalmente una infección, en tanto formas de LHH familiar como esporádica o secundaria, siguiendo el hilo de la hipótesis “two-hits” de muchas enfermedades (George, 2014)

El primer defecto genético demostrado fue en 1999, una mutación en el gen de la perforina 1 (PRF1) (George, 2014) Como se comentó previamente, las perforinas se encuentran en gránulos secretorios de células citotóxicas y determinan un rol importante en la modulación inmunitaria y apoptosis. Las mutaciones en la Perforina son responsables del 58% de casos de LHH familiar, y es un factor determinante de LHH tipo 2 (George, 2014) Los pacientes con mutaciones nulas en PRF1 se presentan típicamente en el primer año de vida, del mismo modo, tienen mayor riesgo de desarrollar una enfermedad temprana, menor a 6 meses, en comparación a pacientes con mutaciones en STX11 (George, 2014) Así mismo, la LHH-1 locus en el cromosoma 9p21-3q22 codifica para un gen desconocido todavía, correspondiendo a pocos casos en la actualidad, aproximadamente 10% (George, 2014) Por otro lado, mutaciones en genes involucrados en la exocitosis de los gránulos citotóxicos han sido demostrados ser responsables de LHH-3, LHH-4 y LHH-5, principalmente mutaciones en UNC13D, correspondiendo a 10-32% de dichos casos (George, 2014) La función de este gen es esencial en la fusión y maduración de gránulos citolíticos. La LHH-4 también se ha atribuido a mutaciones en SYNTAXIN11 (STX11), cuyo gen codifica sintaxinas que controlan la exocitosis de granulocitos, encontrada casi exclusivamente en pacientes de descendencia turca (George, 2014) Del mismo modo se ha

evidenciado mutaciones en STXBP2/Munc18-2, característica de LHH-Tipo 5, cuyo gen codifica a Munc18-2 o también llamada proteína ligadora de sintaxina 2, la cual une la sintaxina 11 y promueve la liberación de gránulos citotóxicos. Individuos con mutaciones en STXBP2/Munc18-2 tienen defectos en la eritropoyesis con morfología celular aberrante y disminución de CD235a resultando en hemólisis (George, 2014)

Además, la LHH se ha asociado a síndromes de deficiencia inmunitaria, tales como Síndrome de Chediak Higashi (CGS-1), el cual es causado por mutaciones en CHS1/LYST, que codifica proteínas reguladoras del tráfico lisosomal (McClain, 2019) Síndrome de Griscelli (GS) que es causado por mutaciones en RAB27A, que codifica una proteína de unión a GTP. Enfermedad Linfoproliferativa ligada al X tipo 1 (XLP-1) causada por mutaciones en el dominio proteico 1A en SH2 (SH2D1A) que codifica a un activador de células NK y T (McClain, 2019) Inmunodeficiencia Ligada al X con deficiencia de Magnesio, Infección por Virus de Epstein Barr y Neoplasia (XMEN), en donde existe una pérdida de función del gen que codifica al transportador 1 de magnesio (MAGT1) la cual se ha asociado a formas raras de LHH (McClain, 2019) Deficiencia de Cinasa de células T inducible Interleucina-2 y Deficiencia de CD27, los cuales son incapaces de controlar infecciones por EBV (McClain, 2019) Síndrome de Hermanski-Pudlak, que poseen mutaciones en HPS1,3,4,5,6, DTNBP1, AP3B1, BLOC1S3 y BLOC1S6 (McClain, 2019) Intolerancia proteína Lysinúrica, la cual es una aminoaciduria recesiva causada por un defecto en el transporte de aminoácidos catiónicos en células epiteliales del intestino y riñón (McClain, 2019) Enfermedad granulomatosa crónica la cual es una enfermedad que se caracteriza por susceptibilidad a infecciones fúngicas y bacterianas severas (McClain, 2019)

Genetic HLH	Gene	Protein	Chromosome location
FHL			
FHL-1	Unknown	Unknown	9q21.3-q22
FHL-2	<i>PFR1</i>	Perforin	10q21-22
FHL-3	<i>UNC13D</i>	Munc13-4	17q25
FHL-4	<i>STX11</i>	Syntaxin11	6q24
FHL-5	<i>STXBP2(UNC18B)</i>	Munc18-2	19p13.2-3
Immunodeficiency syndromes			
CHS	<i>LYST</i>	Lyst	1q42.1-q42.2
GS-2	<i>RAB27A</i>	Rab27a	15q21
XLP-1	<i>SH2D1A</i>	SAP	xq25
XLP-2	<i>BIRC4</i>	XIAP	xq25
Other rare immune defects such as HPS-2, SCID, ITK, and CD27 deficiency			
Acquired HLH			
Infectious agents			
Autoinflammatory and autoimmune diseases (MAS)			
Malignant diseases			
Immunosuppression, HSCT, organ transplantation, AIDS			
Metabolic diseases			

HPS2 indicates Hermansky-Pudlak Syndrome 2; and SCID, severe combined immunodeficiency.

Imagen 5. Resumen de las principales alteraciones genéticas en Linfocitosis Hemofagocítica. Imagen Obtenida de: Blood-Journal of American Society of Hematology, 601-618.

EPIDEMIOLOGÍA

La LHH es predominante en infantes, siendo los más afectados, con una incidencia mayor en pacientes menores a 3 meses, existiendo una relación 1:1 entre hombres y mujeres. No obstante,

en adultos existe una predisposición mayor hacia hombre. Se estima que aproximadamente 1 niño en 3000 admitidos en un hospital de cuidado terciario, tiene LHH. A pesar de ser un síndrome predominantemente pediátrico, es diagnosticado en pacientes de todas las edades, incluyendo adultos, incluso hasta los 70 años (McClain, 2019) La mayor tasa de pacientes con dicho síndrome se localiza en Japon. Además, se estima que el 25% de casos de LHH son familiares. Las mutaciones STX11, PRF1 y UNC13D se encuentran en alrededor de aproximadamente 20, 18 y 10% de pacientes, respectivamente (McClain, 2019)

La etnia tiene un papel predominante en esta patología. Una revisión sistemática de 224 pacientes norte americanos con mutaciones en LHH demostraron que: Pacientes blancos tienen mayor tasa de mutaciones en UNC13D, STXBP2 y PRF1 (George, 2014) Pacientes hispánicos presentan mutaciones predominantemente en PRF1 y UNC13D (McClain, 2019) Pacientes negros en su mayoría poseen mutaciones en PRF1 (McClain, 2019) Pacientes árabes poseen mutaciones en PRF1, UNC13D y STXBP2. Del mismo modo, pacientes japoneses tienen una mayor incidencia de mutaciones en PRF1. Pacientes de Arabia Saudita, Emiratos Árabes Unidos y Turquía tienen una incidencia mayor de mutaciones en STXBP2. Por otro lado, pacientes originarios de Turquía, tienen mayor incidencia de mutaciones en PRF1, UNC13D o STX11 (George, 2014)

FISIOPATOLOGÍA DE LA LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCITICA

En pacientes sanos, las células inmunes, principalmente las células Natural Killer (NK) y Linfocitos citotóxicos (LCTs) son responsables de inducir la muerte celular en macrófagos para mantener la homeostasis y prevenir la activación excesiva de vías inflamatorias intracelulares

(Janka & Lehmborg, 2013) Típicamente, las células NK y LCTs, crean poros en macrófagos, a través de las proteínas perforinas, las cuales a través de gránulos citolíticos, que contienen proteasas, sobre todo la granzima B, generan que los macrófagos se lisen o autodestruyan. La activación así mismo de Receptores tipo Toll (TLR) pueden contribuir a la generación de LHH. Estos receptores son no antígenos específicos en la superficie celular de células NK, las cuales son activadas por bacterias, hongos, virus o micoplasma (McClain & Eckstein, 2019). La mayoría de pacientes con dicha entidad tienen una función citotóxica alterada de células NK y LCTS, añadido a una activación excesiva de macrófagos. De este modo, los macrófagos en pacientes con LHH, se activan sin un control o inhibición adecuada y segregan una cantidad excesiva de citosinas, causan daño tisular severo que puede llevar a una falla orgánica (Janka & Lehmborg, 2013)

Otro proceso principal a dicho síndrome, corresponde a la Hemofagocitosis. Dicho término hace referencia a la “deglución” de células del hospedador por macrófagos, la cual se acompaña a dicha presentación antigénica y producción de citosinas (McClain & Eckstein, 2019). Se caracteriza por la presencia de células rojas sanguíneas o eritrocitos, plaquetas o leucocitos (o fragmentos de estos) dentro del citoplasma de macrófagos. Se pueden observar en biopsias de tejidos inmunitarios como nódulos linfáticos, bazo o hígado, aspirado o biopsia de médula ósea. No obstante, la presencia de hemofagocitosis no es patognomónico o necesario para el diagnóstico de LHH (Janka & Lehmborg, 2013)

La tormenta de citosinas, producto de la activación persistente de macrófagos, células NK y LCTs es la responsable de la falla multiorgánica y la alta mortalidad de este síndrome. Entre las principales citosinas encontradas en niveles extremadamente elevados en el plasma de pacientes con LHH, se incluyen Interferón Gamma (IFN gamma), factor de necrosis tumoral alfa (TNF

alfa), Interleucinas (IL) 6, 10 y 12, y el receptor soluble de Interleucina 2 (CD25) (McClain & Eckstein, 2019). Esta elevación de IL-16 puede ser importante para una respuesta tipo TH-1 que reclutas macrófagos y otras células implicadas en la patogenia de este síndrome. Por ende, la medición de estas citocinas puede contribuir al diagnóstico de este síndrome. Ya que, se ha evidenciado que niveles de IL-18 superiores a 24.000 pg/mL puede diferenciar un Síndrome de activación de macrófagos (SAM) de una LHH familiar con un 83% de sensibilidad y 94% de especificidad. Debido a que pacientes con SAM presentan niveles de IL-18 superiores a 100.000 pg/mL (Janka & Lehmborg, 2013)

Los pacientes con LHH pueden presentar uno o varios episodios, con episodios de recaída. Principalmente en pacientes con LHH familiar. El principal desencadenante para el síndrome corresponde a una infección o alteración en la homeostasis inmunitaria. Se las puede clasificar en dos, en aquellas que causan una activación inmunitaria y aquellas que conducen a una deficiencia inmune. La activación inmunitaria debido a una infección es un desencadenante común en pacientes, con tanto predisposición genética como casos esporádicos (McClain & Eckstein, 2019).

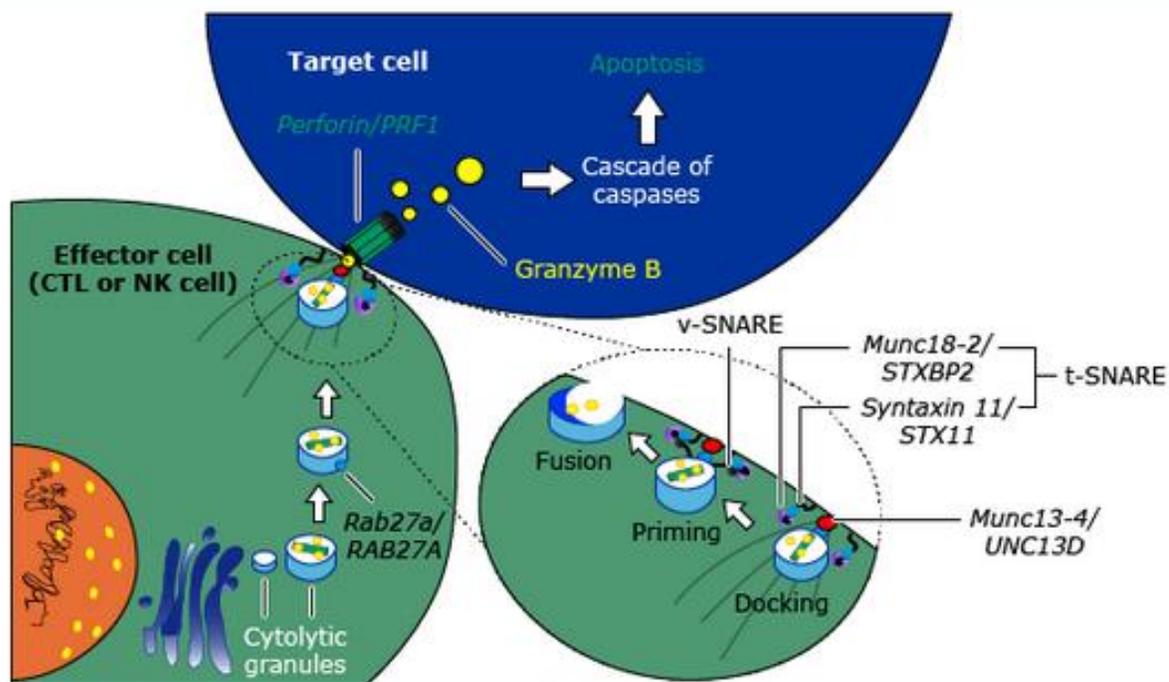


Imagen 6. Resumen explicativo de Fisiopatología de la Linfohistiocitosis Hemofagocítica.

Imagen obtenida de: [https://www-uptodate-com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-hemophagocytic-](https://www-uptodate-com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-hemophagocytic-lymphohistiocytosis?search=linfohistiocitosis%20hemofagoc%C3%ADtica%20hlh&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H)

lymphohistiocytosis?search=linfohistiocitosis%20hemofagoc%C3%ADtica%20hlh&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H

CAUSAS

Existen diversas condiciones asociadas a LHH secundaria, acorde a su prevalencia se encuentran: Infecciones virales (29%), otras infecciones (20%), malignidades (27%), desordenes reumatológicos (7%) y síndromes de deficiencia inmunitaria (6%) (George, 2014)

Las principales infecciones desencadenantes incluyen virus de Epstein Barr. No obstante, se han identificado otros microorganismos Virus tales como CMV, parvovirus B19, VIH y Herpes virus tipo 6, Bacterias, entre ellas micobacterias, Brucella, neumococos, estafilococos, Haemophilus. Así mismo, Hongos como Cándida, Histoplasma, Criptococos. Parásitos como Leishmania, Babesia, Toxoplasma, Plasmodium, Esquistosoma. Otros como Rickettsia, Coxiella, Chlamydia, Treponema (Sans-Sabrafen, Raebel & Vice Corrons, 2007)

Las malignidades asociadas con LHH se incluyen en niños principalmente las leucemias

Linfoblasticas Agudas B. Se cree que un mecanismo asociado corresponde a la liberación de

citocinas tales como IL-1, IL-6, IL-10, IL-12, IFN-Gamma y TNF-Alfa asociadas a la malignidad, activan una LHH (George, 2014) Así mismo, se ha demostrado que 18% de pacientes con LHH poseen una leucemia mieloidea aguda, mientras que el 4% de pacientes presentan una leucemia linfocítica aguda. No obstante, muchos de los pacientes con estas neoplasias, desarrollan un LHH a consecuencia de una infección desencadenante, principalmente de un virus, principalmente el virus Epstein Barr (McClain & Eckstein, 2019)

PRESENTACIÓN CLINICA

La LHH es una enfermedad febril asociada a participación o involucración orgánica. Debido a esto la presentación clínica puede mimetizar infecciones, fiebre de origen desconocido, hepatitis o encefalitis. Entre los principales síntomas y signos acompañados de su porcentaje de prevalencia se encuentran: Fiebre (95%) Esplenomegalia (89%) Bicitopenia (92%) Hipertrigliceridemia (90%) Hemofagocitosis (82%) Ferritina mayor a 500 mcg/L (94%) Actividad baja o ausente de células NK (71%) Elevación de CD25 soluble (97%) (McClain & Eckstein, 2019) Del mismo modo, existen entidades familiares que pueden acompañarse de características clínicas particulares, como pacientes con mutaciones en STXBP2 se han reportado que la LHH se acompaña de hipogammaglobulinemia, diarrea severa, sangrados y pérdida auditiva neurosensorial. Existe la hipótesis que debido a la incapacidad de movilización de gránulos de neutrófilos en estos pacientes genera una inadecuada capacidad de eliminar bacterias, llevando a una diarrea crónica (McClain & Eckstein, 2019)

En cuanto a laboratorios, la LHH se caracteriza por lo siguiente:

Citopenias: Especialmente anemia y trombocitopenia, lo cual se ve en 80% de casos. La fisiopatología es precisamente la fagocitosis de células hematopoyéticas por macrófagos sin inactivación (McClain & Eckstein, 2019)

Niveles de ferritina Séricas: Niveles muy elevados de ferritina es altamente sensible y específico para síndrome Hemofagocítico. Los valores medios de ferritina se encuentran en aproximadamente 2950 ng/mL (Sandler et.al., 2019)

Alteraciones de la coagulabilidad y función hepática: Alrededor del 90% de pacientes con LHH poseen hepatitis, manifestado por elevaciones de las pruebas de función hepática, que incluyen niveles de enzimas hepáticas elevadas (AST, ALT y GGT), así como Lactato deshidrogenasa (LDH) y bilirrubina (McClain & Eckstein, 2019) Del mismo modo, se puede encontrar parámetros anormales de coagulabilidad e Hipertrigliceridemia, que denota disfunción hepática y coagulación intravascular diseminada que puede acompañarse a esta entidad. Generalmente, los niveles de enzimas hepáticas se encuentran en un límite superior en tres veces en alrededor de 50-90% de pacientes con LHH. LDH se encuentra elevada en un 85% de casos. Los niveles de bilirrubina se encuentran en niveles entre 3 y 25 mg/dL en alrededor del 80% de casos (McClain & Eckstein, 2019)

Alteraciones neurológicas: Se observan en alrededor de 1/3 de pacientes con LHH, pueden incluir diversos aspectos clínicos como convulsiones, alteraciones del estado mental (simulando una encefalitis) y ataxia. Los pacientes con LHH poseen un riesgo superior de desarrollar síndrome de encefalopatía reversible posterior que se acompaña de cefalea, alteración de la consciencia, perturbaciones visuales y/o convulsiones. Los pacientes pueden presentar hemorragias de retina y edema de nervio óptico (McClain & Eckstein, 2019)

Anormalidades respiratorias: Pueden existir anomalías en la ventilación que requiera la necesidad de ventilación de soporte y puede ocasionarse la muerte por síndrome de distress respiratorio agudo (McClain & Eckstein, 2019)

Hipotensión: Puede ser tan severa que requiera uso de vasopresores (McClain & Eckstein, 2019)

Disfunción renal: Ocurren en la mayoría de pacientes con LHH, se presenta con hiponatremia, SIADH. Pueden desarrollarse falla renal aguda y requerir diálisis (McClain & Eckstein, 2019)

Alteraciones dermatológicas: Puede incluir rashes, eritroderma, edema, petequias y purpuras (McClain & Eckstein, 2019)

Sangrados: Es muy común en LHH. Puede deberse a alteraciones de la coagulación derivados de la falla hepática, trombocitopenia de una falla de médula ósea o defectos en la función plaquetaria (McClain & Eckstein, 2019)

DIAGNOSTICO

Muchos de los pacientes con este síndrome desarrollan una disfunción multiorgánica producto de las citopenias, anomalías de la función hepática y síntomas neurológicos. Muchos de los pacientes con dicha entidad han permanecido hospitalizados o con sintomatología durante días previos al diagnóstico, lo que retrasa al tratamiento y empeora el pronóstico. Se recomienda realizar exámenes que involucren un abordaje rápido que establezca el estado del paciente, tales como un conteo completo sanguíneo o hemograma, estudios de coagulación, ferritina sérica,

pruebas de función hepática y triglicéridos séricos (McClain & Eckstein, 2019) Del mismo modo, se recomienda la realización de hemocultivos, cultivos de médula ósea, orina, líquido cefalorraquídeo, y otros potenciales fluidos. Realización de Reacción en cadena de polimerasa en dichos fluidos, ante EBV, CMV, adenovirus y otros virus (McClain & Eckstein, 2019) Evaluación mediante biopsia de médula ósea. Electrocardiograma, Radiografía de Tórax y Ecocardiograma. Resonancia magnética, Tomografía computarizada y ultrasonido abdominal, para determinación de posibles malignidades y estado de órganos (McClain & Eckstein, 2019)

Todos los pacientes deben ser realizados una punción y biopsia de médula ósea para estudio y cultivo. De este modo se determina algún grado de infección y/o malignidad acompañante (George, 2014) Se debe recordar que la Hemofagocitosis no es patognomónica de LHH, sin embargo, macrófagos fagocitando a células nucleadas o células multinucleadas se ha relacionado fuertemente con dicha entidad (George, 2014) La infiltración de médula ósea por macrófagos activados es consistente con LHH. Estos macrófagos carecen de atípica y es responden ante un marcador especial para el receptor tipo “scavenger” de haptoglobina CD163 (George, 2014)

Se pueden solicitar test especializados, entre ellos perfiles inmunológicos como: Estudio de Scd25 O Sil-2R, Prueba de degranulación de células NK, citometría de flujo para analizar la expresión de perforinas y proteínas de granzima B, así como proteínas XIAP y SAP, niveles de Inmunoglobulina IgG, IgA e IgM (McClain & Eckstein, 2019) Así mismo, se pueden realizar estudios genéticos del individuo para el análisis de las posibles mutaciones previamente mencionadas (Janka & Lehmborg, 2019)

Para el diagnóstico del Síndrome Hemofagocítico, se utilizan los criterios establecidos en el 2004 en el “HLH-2004 Trial” de la Sociedad de Histiocitos, donde se debe cumplir con lo siguiente:

- En niños, homocigotos o con un componente heterocigoto, se deben identificar las mutaciones asociadas con LHH (PRF1, UNCD13D, STX11, STXBP2, Rab27A, SH2D1A, BIRC4, LYST, ITK, SLC7A7, XMEN, HPS) o defectos genéticos de genes de regulación inmune.
- En adultos, heterocigocidad para uno de los genes previamente mencionados asociados con clínica de LHH
(McClain & Eckstein, 2019)

O cinco de los ocho hallazgos

- Fiebre superior a 38.5°C
- Esplenomegalia
- Citopenia periférica con al menos dos de los siguientes: Hemoglobina menor a 9 g/dL, plaquetas menores a 100.000/microL, conteo absoluto de neutrófilos menor a 1000/microL
- Hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia
- Hemofagocitosis en médula ósea
- Baja o ausente actividad de células NK
- Niveles de Ferritina mayores a 500 ng/mL
- Elevado componente soluble CD25
(Janka & Lehmborg, 2019)

-
1. Familial disease/known genetic defect or
 2. Clinical and laboratory criteria (5/8 criteria should be fulfilled)
 - Fever
 - Splenomegaly
 - Cytopenia \geq 2 cell lines
 - Hemoglobin $<$ 90 g/L (below 4 weeks of age, $<$ 100 g/L)
 - Platelets $<$ $100 \times 10^9/L$
 - Neutrophils $<$ $1 \times 10^9/L$
 - Hypertriglyceridemia and/or hypofibrinogenemia
 - Fasting triglycerides \geq 3 mmol/L
 - Fibrinogen $<$ 1.5 g/L
 - Ferritin \geq 500 μ g/L *

Imagen 7. Resumen de Criterios diagnósticos de Síndrome Hemofagocítico. Imagen Obtenida de: Blood-Journal of American Society of Hematology, 601-618.

No se debe retrasar el diagnóstico y mucho menos el tratamiento, a la espera de los resultados genéticos. Por lo que se recomienda, en una revisión sistemática del 2019 y opinión de expertos, cumplir lo siguiente

- Tres de cuatro hallazgos clínicos (Hepatomegalia, Esplenomegalia, Fiebre, citopenias, hepatitis)

Más

- Anormalidades de una o cuatro marcadores inmunes (Hemofagocitosis, ferritina incrementa, hipofibrinogenemia, ausencia o disminución de la función celular NK)

(McClain & Eckstein, 2019)

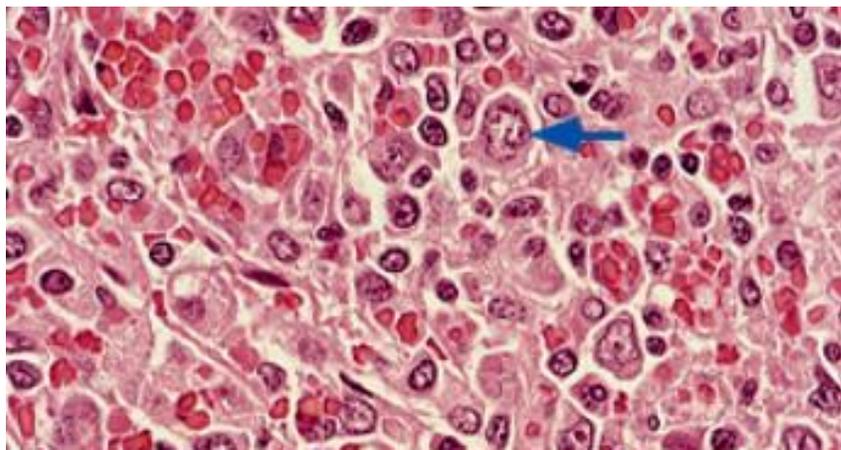


Imagen 8. Biopsia de Bazo evidenciando fenómeno de Hemofagocitosis. Imagen Obtenida de:
https://www-uptodate-com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-hemophagocytic-lymphohistiocytosis?search=linfohistiocitosis%20hemofagoc%C3%ADtica%20hlh&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H

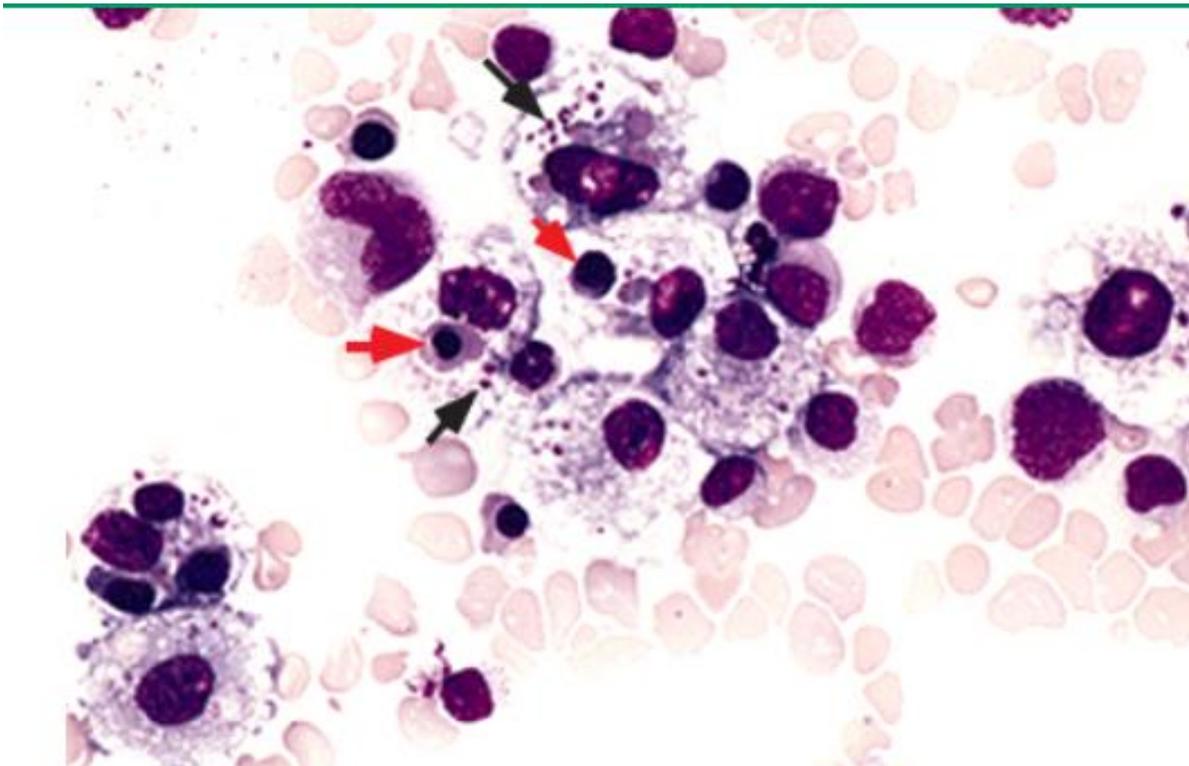


Imagen 9. Biopsia de Médula ósea evidenciando Hemofagocitos en paciente pediátrico. Imagen

Obtenida de: [https://www-uptodate-com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-hemophagocytic-](https://www-uptodate-com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-hemophagocytic-lymphohistiocytosis?search=linfocitosis%20hemofagoc%C3%ADtica%20hlh&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H)

lymphohistiocytosis?search=linfocitosis%20hemofagoc%C3%ADtica%20hlh&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H

TRATAMIENTO

El tratamiento del Síndrome Hemofagocítico debe ser iniciado prontamente, especialmente a la fragilidad de su estabilidad ya que puede ocasionar un deterioro agudo del estado hemodinámico del paciente, del mismo modo, debe ser manejado por Hematólogo especialista, por lo que el tratamiento se puede estratificar en pacientes clínicamente estables y en pacientes con deterioro agudo o estado clínico grave (McClain & Eckstein, 2019)

Pacientes clínicamente estables:

Para los pacientes que son clínicamente estables, se debe realizar el diagnóstico del desencadenante, que suelen ser infecciones o en caso de malignidad, realizar un estudio de esta y tratar dicha condición, en la cual, en ocasiones, los pacientes tienden a mejorar, no obstante, al encontrar dicha entidad o etiología, se la debe tratar a esta y a LHH (Janka & Lehmborg, 2019)

En caso de infecciones, como se comentó previamente, el virus Epstein Barr es responsable de mayoría de casos, así mismo se acompañan CMV, Virus del Herpes Simple, Herpes Virus tipo 6, parvovirus, Bartonella, Leishmania, Bacterias y Hongos. En caso de diagnosticar infección por virus Epstein Barr con un número de copias mayor a 10.000 se recomienda tratar con Rituximab 375 mg/metro cuadrado semanalmente por 1-4 semanas dependiendo de la respuesta a la disminución de copias del virus (McClain & Eckstein, 2019)

Añadido a esto se recomienda el uso de corticoesteroides y esperar la respuesta clínica, previamente al uso de quimioterapia específica. A continuación, se expondrá el tratamiento específico de LHH, en caso de no respuesta al manejar la condición desencadenante de dicha entidad (McClain & Eckstein, 2019)

Pacientes clínicamente enfermos, deterioro agudo o alteración de la Hemodinamia:

En pacientes con alteración de la hemodinamia o gravemente enfermos, generalmente se acompañan de disfunción orgánica severa, alterando a nivel cardiovascular, renal, pulmonar, hepático o neurológico. Este grupo de pacientes deben ser tratados específicamente para LHH (Janka & Lehmborg, 2019) En pacientes que no están severamente enfermos, como se comentó previamente se recomienda el uso de corticoesteroides y se espera respuesta del paciente. La terapia específica para tratar a LHH consiste en 8 semanas de terapia inductiva con Etoposido y Dexametasona, con terapia Intratecal de Metotrexato en caso de que haya compromiso del SNC. En este caso, de utilizar la terapia intratecal se prefiere el uso de Hidrocortisona (George, 2014)

Sin embargo, existen otros protocolos expuestos en el “HLH-2004 Trial” que incluyen:

- Uso de Etoposido más Dexametasona añadido a ciclosporina en la terapia inicial.
No obstante, se ha demostrado que su adición no cambia el pronóstico
- Se encontró una supervivencia del 55% al usar una terapia combinada entre globulina antitimocítica combinada, corticoesteroides, ciclosporina y metotrexato intratecal en caso de pacientes con LHH familiar.
- Se encontró una supervivencia a 1 año del 67% en pacientes que recibieron Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina y Prednisolona, en caso de que presenten Linfoma, Infección por Virus Epstein Barr o Un desencadenante no reconocible.
- Se encontró una supervivencia del 46% en pacientes que utilizaron Doxorubicina Liposomal, Etoposido, Metilprednisolona, cuyas entidades clínicas eran Linfomas, Virus Epstein Barr o alguna forma familiar de LHH, las cuales no respondieron a tratamiento inicial.
- Un estudio actual está investigando el uso de Anakinra, Inmunoglobulina Intravenosa y Corticoesteroides, en casos de pacientes con enfermedades reumatológicas de base y en formas secundarias de LHH pediátricas y Adultas (McClain, 2019)

Terapia de Soporte

En caso de Anemia o Trombocitopenia, se recomiendan el uso de transfusión de paquetes globulares y de plaquetas, específicos, individualizando al paciente, debido a la gravedad de la LHH, y el desencadenante, que puede ser tanto una infección como una malignidad. Se debe guiar la transfusión acorde a la línea que se quiere mejorar, en caso de la línea eritrocítica se debe guiar acorde a niveles de hemoglobina, así mismo el conteo de plaquetas. Se recomienda el uso de plasma fresco congelado o crioprecipitados en casos de hipofibrinogenemia (McClain & Eckstein, 2019)

Monitorización de la respuesta al tratamiento

La respuesta a la terapia inicial es un factor determinante para el uso de Trasplante de células Hematopoyéticas (HCT). En caso de mejoría, acorde a los factores que se van a exponer, se recomienda la realización de chequeos médicos mensualmente para análisis el estado clínico del paciente (McClain, 2019)

Entre los marcadores de respuesta clínica se encuentran:

- Examen físico enfocado en mejoría de fiebre, rashes, linfadenopatía, Hepatoesplenomegalia, hallazgos neurológicos
- Conteo completo celular y diferencial
- Estudios de coagulación como TP, TTP, Fibrinógeno y Dímero D
- Estudios de Función hepática
- Análisis de Líquido Cefalorraquídeo
- Niveles de ferritina
- Marcadores linfocíticos y de citosinas

(McClain, 2019)

Se sugiere el uso de trasplante de células Hematopoyéticas Alogénicas en los siguientes casos:

- Mutaciones Homocigotas o componentes Heterocigotos de LHH
- Falta de respuesta a la terapia inicial para LHH
- Afección del Sistema Nervioso Central
- Malignidad Hematológica

(McClain, 2019)

Enfermedad Refractaria

En ocasiones la LHH falla al tratamiento de inducción y al HCT, esto se evidencia por el deterioro del estado del paciente, tales como empeoramiento de la fiebre, organomegalia, afección nerviosa, hepatitis o pancitopenia, o permanencia e incluso incremento de niveles de ferritina, Scd25 y Scd163 (McClain, 2019)

En este tipo de pacientes se requiere el uso de Emapalumab, un anticuerpo bloqueante de Interferón Gamma, añadido al uso de dexametasona en lugar de Etoposido. Esta adición es responsable de respuesta en aproximadamente 63% de casos (McClain & Eckstein, 2019) Del mismo modo, existe actualmente una revisión literaria de 22 pacientes con LHH refractaria donde se evidencia que el tratamiento con Alemtuzumab, reporta una dosis respuesta en 86% de pacientes (McClain, 2019)

PRONOSTICO

La LHH es una enfermedad con una mortalidad extremadamente elevada. Es necesaria su pronto diagnóstico y tratamiento. Se han evidenciado que cerca del 100% de pacientes fallecen en aproximadamente 2 meses sin tratamiento (McClain & Eckstein, 2019) Se estima una supervivencia de 6.2 años en alrededor del 54% de pacientes con un diagnóstico y tratamiento precoz de la LHH. Los pacientes con niveles extremadamente elevadas de ferritina presentan el peor pronóstico (McClain & Eckstein, 2019) El pronóstico también empeora cuando las condiciones desencadenantes corresponden a una malignidad, así mismo la vejez y enfermedades asociadas se ha relacionado con una alta tasa de mortalidad. El tratamiento con Etoposido se ha demostrado que tiene mayores tasas de supervivencia (Sandler et.al., 2019)

DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DEL PACIENTE:

Debido a la poca accesibilidad en Ecuador de estudios genéticos se imposibilitó el acceso a estas pruebas y debido a la inestabilidad del paciente, se realizó un diagnóstico clínico con: Fiebre, Hepatoesplenomegalia, Pancitopenia, Hemofagocitosis en Médula ósea, Niveles de Ferritina mayores a 500 ng/mL, Hipertrigliceridemia. Del mismo modo, se instaura la terapia de Soporte con Antibioticoterapia a base de Piperacilina/Tazobactam, Amikacina, uso de corticoides tipo Hidrocortisona. Realizando la terapia inicial en casos de LHH, atacando al desencadenante, en este caso una infección, acompañado de corticoides, esperando mejoría, para la realización de terapia inicial con Etopósido.

DIAGNOSTICO FINAL:

Linfocitosis hemofagocítica acompañada de Insuficiencia Hepática Aguda con Neoplasia
Primaria a Origen a Determinar.

Bibliografía:

- Aronson, M., & Auwaerter, P. (2019). *Infectious Mononucleosis* . Obtenido de https://www-uptodate-com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/infectious-mononucleosis?search=mononucleosis%20infecciosa&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H1
- Fosnocht, K., & Jack, E. (10 de Abril de 2019). *Approach to the adult patient with fatigue*. Obtenido de https://www-uptodate-com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/approach-to-the-adult-patient-with-fatigue?search=fatiga&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
- George, M. (2014). Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: Review of etiologies and Management. *Journal of Blood Medicine*, 69-75.
- Goldberg, E., & Chopra, S. (2019). *Acute liver failure in adults: Etiology, clinical manifestations, and diagnosis*. Obtenido de https://www-uptodate-com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/acute-liver-failure-in-adults-etiology-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=hepatitis%20viral&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H1
- Horton, T., Steuber, P., & Aster, J. (2019). *Overview of the clinical presentation and diagnosis of acute lymphoblastic leukemia/lymphoma*. Obtenido de https://www-uptodate-com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/overview-of-the-clinical-presentation-and-diagnosis-of-acute-lymphoblastic-leukemia-lymphoma-in-children?search=leucemia%20linfoblastica%20aguda&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=def
- Janka, G., & Lehmborg, K. (2013). Hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis and treatment. *Blood-Journal of American Society of Hematology*, 601-618.
- Jason, L., Evans, M., Brown, M., & Porter, N. (2010). What is Fatigue? Pathological and Nonpathological Fatigue. *MOC*, 327-330.
- McClain, K. (2019). *Treatment and prognosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis*. Obtenido de https://www-uptodate-com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/treatment-and-prognosis-of-hemophagocytic-lymphohistiocytosis?search=hemofagocitico&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
- McClain, K., & Eckstein, O. (2019). *Clinical features and diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis*. Obtenido de <https://www-uptodate-com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-hemophagocytic-lymphohistiocytosis>

lymphohistiocytosis?search=linfohistiocitosis%20hemofagoc%C3%ADtica%20hlh&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H

Sandler, R., Carter, S., Kaur, H., Francis, S., Tattersall, R., & Snowden, J. (2019).

Haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT)—time to reappraise with modern diagnostic and treatment strategies? *European of Bone Marrow Transplantation*, 40-48.

Sans-Sabrafen, J., Besses, C., & Vives, J. (2008). *Hematología Clínica*. Madrid: Elsevier .

Sax, P., & Wood, B. (2019). *The Natural history and clinical features of HIV infection in adults and adolescents*. Obtenido de [https://www-uptodate-com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/the-natural-history-and-clinical-features-of-hiv-infection-in-adults-and-](https://www-uptodate-com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/the-natural-history-and-clinical-features-of-hiv-infection-in-adults-and-adolescents?search=sida%20infecciones&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4#H1)

[adolescents?search=sida%20infecciones&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4#H1](https://www-uptodate-com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/the-natural-history-and-clinical-features-of-hiv-infection-in-adults-and-adolescents?search=sida%20infecciones&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4#H1)

Schwartz, J., & Kruskal, J. (2018). *Solid liver lesions: Differential Diagnosis and Evaluation*.

Obtenido de https://www-uptodate-com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/solid-liver-lesions-differential-diagnosis-and-evaluation?search=metastasis%20hepatica&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H1