



UNIVERSIDAD LAICA "ELOY ALFARO" DE MANABI
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS



TITULO:

SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO PRIMARIO

TRABAJO PARA OPTAR POR EL TITULO DE MEDICO
CIRUJANO

AUTOR: MARY GEMA MUÑOZ QUIROZ

TUTOR: DRA. KATIUSKA MORENO
ESPECIALISTA EN HEMATOLO-ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

MANTA- ECUADOR- 2017

APROBACIÓN DEL TUTOR

En mi calidad de Tutor del Análisis de Caso Clínico sobre: “SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO PRIMARIO” de Mary Gema Muñoz Quiroz, estudiante de la Carrera de Medicina, considero que dicho informe investigativo reúne los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la evaluación del jurado examinador designado por el Consejo Directivo de la Facultad de Ciencias médicas.

MANTA, 8 de mayo del 2017.

FIRMA DEL TUTOR

ÍNDICE PRELIMINAR DE CONTENIDOS

PORTADA.....	página 1
ÍNDICE.....	página 2
APROBACIÓN DEL TUTOR.....	página 3
AUTORÍA DEL TRABAJO DE GRADO.....	página 4
DERECHOS DE AUTOR.....	página 5
APROBACIÓN DEL JURADO EXAMINADOR.....	página 6
AGRADECIMIENTO.....	página 7
DEDICATORIA.....	página 8

ÍNDICE GENERAL DE CONTENIDOS

RESUMEN.....	página 7
INTRODUCCIÓN.....	página 8
PRESENTACION DEL CASO CLINICO.....	página 13
CONCLUSIONES.....	página 18
RECOMENDACIONES.....	página 19
ANEXOS.....	página 20
BIBLIOGRAFIA.....	página 21

AUTORÍA DEL TRABAJO DE GRADO

Los criterios emitidos en el Análisis de Caso Clínico: “SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO PRIMARIO” como también los contenidos, ideas, análisis, conclusiones y propuesta son de exclusiva responsabilidad de mi persona, como autor de este Trabajo de Grado.

Manta, 8 de mayo del 2017.

.....

MUÑOZ QUIROZ MARY GEMA

APROBACIÓN DEL JURADO EXAMINADOR

Los miembros del Tribunal Examinador aprueban el análisis de caso clínico, sobre “SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO PRIMARIO” de Mary Gema Muñoz Quiroz, estudiante de la Carrera de Medicina.

Manta, 08 de mayo del 2017.

Para constancia firman:

1er Vocal

2do Vocal

PRESIDENTE/A DEL TRIBUNAL

AGRADECIMIENTOS

Siempre es importante reconocer de dónde venimos, por lo que agradezco eternamente a mis padres Marilú y Sigifredo, por ser el ejemplo de vida más importante, hacerme sentir amada, y ser incondicionales en todas las circunstancias. A mis hermanos Diego y José, por creer en mí. A mis amigos de la universidad, compañeros de insomnios que llegaron a ser mi familia dentro de la misma, y estuvieron en momentos donde más los necesité. Y a mis queridos docentes que me demostraron lo apasionado que puede ser enseñar y que defendieron siempre la justicia: Dr. Alfredo Menoscal, Dr. Javier Tibau, Dra. Linda Benítez (aunque no fue mi maestra siempre admiré su trabajo), Dr. Carlos Guerrero, Dr. Milton Espinoza, Dra. Amelia Arteaga, Dra. Mabel Sánchez, Dra. Ibélize Zambrano, Dr. Richard Cedeño, Dra. Bertha García y mi tutora de esta presentación Dra. Katuska Moreno, que dentro del Internado fue uno de los mejores ejemplos de profesionalismo. Es imposible en el año práctico, no agradecer a cada paciente que me motivó y me hizo descubrir la verdadera razón de por qué estudiar esta carrera.

Si bien, no soy religiosa, agradezco todos los días a Dios por darme las fuerzas que se necesitan para continuar y permitirme ser reflejo de su amor.

Mary Gema Muñoz Quiroz.

Autora.

DEDICATORIA

A mis padres Sigifredo y Marilú, por el ser el pilar de mi vida y al Ángel Rafael por acompañarme en el camino.

RESUMEN

El Síndrome hemofagocítico o linfocitosis hemofagocítica (HLH) es un conjunto de alteraciones que se caracterizan por activación inmune patológica que puede presentarse de forma primaria (asociada a mutaciones genéticas) o secundaria relacionado a infecciones, neoplasias o enfermedades autoinmunes. El cuadro clínico se caracteriza por una inflamación sistémica desproporcionada que produce fiebre, citopenias, esplenomegalia, signos de hemofagocitosis en médula ósea, hipertrigliceridemia e hipofibrinogenemia. El diagnóstico sino se sospecha a tiempo, es de alta mortalidad. El presente caso trata de una lactante menor de 40 días de nacida que ingresó a la emergencia presentando sintomatología caracterizada por pancitopenia asociada a un síndrome febril, cuadro clínico que se encuentra dentro de la clínica asociada al síndrome anteriormente descrito.

PALABRAS CLAVE: Síndrome hemofagocítico, linfocitosis, pancitopenia, hepato-esplenomegalia, síndrome febril.

INTRODUCCIÓN.

El síndrome hemofagocítico (SHF) o linfohistiocitosis hemofagocítica (LHL) es una emergencia que amenaza la vida y cualquier retraso en el diagnóstico y / o tratamiento se asocia con una elevada mortalidad. Rara vez se observan en pacientes adultos. Esta entidad multifactorial con hallazgos clínicos y de laboratorio, se caracteriza por afección al estado general, fiebre, hepatoesplenomegalia, pancitopenia, adenopatías y coagulopatía, todo esto acompañado de proliferación de tejido linfohistiocitario y hemofagocitosis en médula ósea y tejidos hematopoyéticos. La incidencia se estima en 1.2 casos/millón de individuos/año, aunque probablemente es una cifra subestimada, ya que en muchas ocasiones es un diagnóstico que no se sospecha⁴, y no se ha evidenciado discriminación en cuanto al género.

Se ha descrito una forma primaria familiar y varias secundarias, relacionadas con procesos infecciosos, neoplásicos y autoinmunes. La fisiopatología del SHF, que aún no está completamente comprendida, tiene como factor común a la activación del tejido linfohistiocitario secundaria a la hipercitoquinemia que deriva de la activación de linfocitos T¹.

1. CLASIFICACIÓN.

Como se describió anteriormente, el SHF tiene dos formas de presentación: el genético (primario) y la adquirida (secundaria). En ausencia de una historia familiar o de pruebas genéticas confirmatorias puede ser difícil hacer la diferenciación entre las dos formas de presentación.⁴

1.1 SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO PRIMARIO O FAMILIAR.

El SHF genético (primario) se hereda de forma autosómica recesiva y se puede dividir en dos subgrupos dependiendo de los síntomas asociados. En el primer caso, el SH es la única manifestación y se relaciona con la presencia de mutaciones en el gen de la Perforina (FHLH-2), o en los genes MUNC13.4 (FHLH-3), sintaxina 11 (STX11 o FHLH-4) y sintaxina unida a la proteína 2 (STXBP2 o FHLH-5). Por otro lado, la presencia de mutaciones en el transporte de lisosomas (LYST o Chediak-Higashi), en la proteína 27A asociada a RAS (RAB27A o Griscelli 2), o en la subunidad de la proteína 3 B1 (AP3B1 o Hermansky-Pudlak 2) se asocian con el SH y albinismo parcial ^{3,5,6}. Estos defectos genéticos alteran los mecanismos responsables de la apoptosis (mediados por células citotóxicas). Su incidencia es de 0.12/100,000 niños/año, y típicamente suele ser antes del año de edad en el 70-80%, sin embargo, varios casos son de aparición tardía como en la adolescencia e incluso edad adulta.²

1.2 SINDROME HEMOFAGOCÍTICO SECUNDARIO.

El síndrome hemofagocítico secundario (SHF) se asocia a causas infecciosas, neoplasias (principalmente enfermedades linfoproliferativas), enfermedades autoinmunes (llamado síndrome de activación de macrófagos) y algunas enfermedades metabólicas⁵. El virus de Epstein Barr (VEB) es la infección más frecuentemente asociada, sin embargo también puede ser desencadenado por otros virus (citomegalovirus, hepatitis A, B y C, virus herpes simple, virus de

inmunodeficiencia adquirida, etc.), bacterias, hongos^{9,10}. La identificación de un organismo infeccioso, no ayuda a discriminar entre el SHF primario o secundario, ya que también la mayoría de los episodios primarios, pueden ser desencadenados por infecciones. Además de las infecciones, se reportan síndrome hemofagocítico secundario (SHS) asociados a enfermedades malignas, principalmente con linfomas o leucemias T o NK, pero también se han reportado casos en linfomas anaplásicos, linfomas de células grandes, leucemia linfoblástica B, leucemias mieloides y menos frecuente con tumores germinales mediastinales y otros tumores sólidos¹¹⁻¹⁴. El síndrome de activación de macrófagos (SAM) es un tipo de SHS asociado a enfermedades autoinmunes, entre ellas como complicación de la Artritis idiopática juvenil y el Lupus eritematoso sistémico, pero destaca citopenias tardías, CID y tienen un manejo diferente en cuanto al tratamiento en comparación con los otros tipos de SHF.

2. FISIOPATOLOGÍA.

EL SHF se caracteriza por un estado de hiperinflamación, resultado de la disfunción de las células NK, lo que provoca una sobrestimulación, proliferación y migración ectópica de las células T, que a su vez producen una intensa secreción de citoquinas, causando así una respuesta inmune desproporcionada e infectiva. Aún no se tiene claro todo el mecanismo fisiopatológico del SHF, pero destaca las mutaciones a nivel de perforinas entre los más estudiados.

3. DIAGNÓSTICO.

El diagnóstico del SH se establece por la detección de mutaciones genéticas ya descritas anteriormente, o bien por la presencia de cinco de los ocho criterios diagnósticos aceptados actualmente^{8,9}, propuestos por la Histiocyte Society (Tabla 1).

Tabla 1. Diagnóstico SH

El diagnóstico se establece si uno o dos de los criterios se cumplen:

- Diagnóstico molecular consistente con SH
- Criterios diagnósticos para SH (5 criterios)
 - Fiebre
 - Esplenomegalia
 - Citopenias (afecten 2 o 3 líneas en sangre periférica):
 - Hemoglobina < 9 mg/dl (en niños < 4 semanas: hemoglobina < 100 g/l)
 - Plaquetas < 100,000/l
 - Neutrófilos < 1,000 l
 - Hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia
 - Triglicéridos en ayuno > 265 mg/dl
 - Fibrinógeno < 1.5 g/l
 - Hemofagocitosis en médula ósea, ganglios o bazo
 - No evidencia de malignidad
 - Niveles bajos o ausencia de actividad de células NK
 - Ferritina > 500 µg/l
 - CD 25 soluble > 2,400 U/ml

Comentarios:

- Si la hemofagocitosis no se encuentra al momento de presentación, se debe buscar posteriormente. Si la médula ósea no es concluyente, se debe buscar en otros órganos. Múltiples aspirados de médula ósea pueden ser de ayuda para confirmar el diagnóstico
- Los siguientes hallazgos pueden ser evidencia de soporte para el diagnóstico: a) pleocitosis en LCR (células mononucleares) y/o proteinorraquia, y b) biopsia de hígado con hepatitis crónica persistente
- Otros hallazgos clínicos o de laboratorio consistentes con el diagnóstico son: síntomas cerebromeníngeos, linfadenopatía, ictericia, edema, rash, alteración en las enzimas hepáticas, hipoproteinemia, hiponatremia, VLDL alta, HDL baja

VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad.

4. PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO.

Uno de los aspectos principales en el tratamiento del SH es realizar el diagnóstico lo más tempranamente posible, por lo que es primordial mantener un alto grado de sospecha. También es importante encontrar los factores

desencadenantes (infecciosos) para instituir el tratamiento antibiótico o antiviral específico.

El pronóstico ha mejorado con los años, con la introducción del primer protocolo internacional, desarrollado por la Histiocyte Society (HS) en 1994 (HLH-94), reportando una supervivencia global del 55% con un seguimiento de 3.1 años. El protocolo HLH-94 utiliza dexametasona, ciclosporina, etopósido y metotrexate intratecal por 8 semanas. Al final del tratamiento, dependiendo de la respuesta obtenida, los pacientes continúan el mismo manejo (si alcanzan respuesta completa) o son llevados a trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (respuesta parcial)¹¹. (Figura 1).

Fig. 1 Tratamiento para SHF.

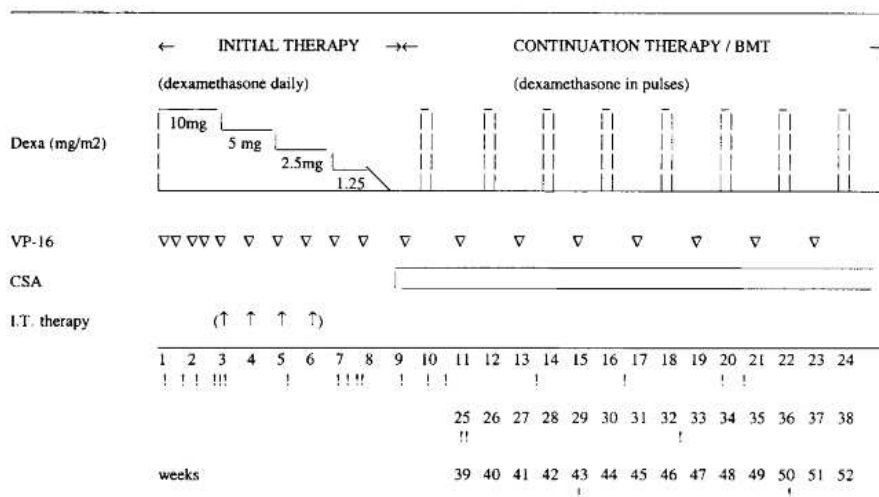


Figure 1. Overview of the treatment protocol HLH-94. Day of death for the 23 patients who died the first year of therapy, except those who underwent BMT, is marked with an exclamation point (!). (BMT = Go to BMT during continuation therapy as soon as an acceptable donor is available, preferably when the disease is nonactive. The patients without either familial or persistent disease were recommended to cease therapy after the initial therapy and restart in case of reactivation. Dexa = dexamethasone daily [pulses are 10 mg/m² for 3 days]; VP-16 = etoposide 150 mg/m² intravenously; CSA = cyclosporin A; I.T. therapy = intrathecal methotrexate [if progressive neurological symptoms or if an abnormal CSF has not improved].)

PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO.

- 1. Motivo de consulta:** Fiebre persistente, signos de sangrados activos: hemorragia vaginal, petequias y hematomas cutáneos.
- 2. Historia de la enfermedad actual:** Lactante de 42 días de vida, sexo femenino, obtenida por parto eutócico número uno, de 38 semanas de gestación, sin antecedentes perinatológicos de importancia; esquema de vacunación completo para la edad. Ingres a la emergencia referida de una unidad hospitalaria dentro de la provincia, por presentar cuadro clínico de 15 días de evolución caracterizado por alzas térmicas no termométricas, diarreas acuosas incontables, vómitos en 1 ocasión, acompañado de taquipnea, taquicardia, deshidratación moderada y letargia. Al momento de ingreso paciente inestable y con signos de sangrado activo.
- 3. Antecedentes patológicos personales:** Desnutrición proteica calórica.
- 4. Exploración física:**

4.1 Signos vitales:

PA: 93/72 FC:167 FR:98 TC: 37,5 PESO: 2,7Kg SatO₂: 95%

4.2 EXAMEN FÍSICO GENERAL: Facie de desnutrición más deshidratación, paciente taquicárdica, hipotensa y afebril. Signos de sangrado

4.3 EXAMEN FÍSICO REGIONAL.

CABEZA: Fontanela anterior deprimida, pupilas isocóricas reactivas.

CUELLO: Sin adenopatías palpables

TÓRAX: Campos pulmonares claros y ventilados, ruidos cardiacos taquicárdicos, normofonéticos.

ABDOMEN: Hepato-esplenomegalia, signo de pliegue positivo.

GENITOURINARIO: Signos de sangrado activo trasnvaginal.

EXTREMIDADES: Simétricas, sin patología aparente.

5. HALLAZGOS DE LABORATORIO:

FECHA	29/08/16	01/09/16	15/09/16	26/09/2016	30/09/16	04/09/16	
HEMATO-INMUNOLOGÍA							
Leucocitos	3.90 k/ul	1,57	7.24			8.30	
N. Segmentados	48.5%	21.8	57			47.5	
Linfocitos	45%	72	38.6			33.6	
Hemoglobina	4.3g/dl	9.4	8.1			11.1	
Hematocrito	11.9%	26.5	22			32.7	
Plaquetas	2 k/ul	40	5			39	
BIOQUÍMICA SANGUÍNEA							
Urea	29						
Glucosa basal	79						
Ácido úrico	2.40						
Proteínas totales	4.50						
Albúminas	2.77				1.86		
Bilirrubina total	1.73				1.06		
Bilirrubina directa					0.80		
Bilirrubina indirecta							
Globulinas	1.73						
Colesterol total					153		
Triglicéridos					275		
GASES-ELECTROLITOS SANGUÍNEOS							
Sodio	139 mmo/l					135	
Potasio	4.32 mmo/l					4.28	
Cloro	109 mmo/l					103	
EXÁMENES INMUNOLÓGICOS							
PCR	66.8 mg/l		28				
Procalcitonina	6.10ng/ml		1.86				
HEMOSTASIA Y COAGULACIÓN							
TP		13.5		22.3/13.2			
TTP		40.1		60.8/30.3			
INR		1.20		1.69			
Fibrinógeno		219					
ENZIMAS							

TGO			77	80			
TGP			51	42			
Fosfatasa alcalina				174		598	
DHL				820	833 U/l		
Ferritina				6,352.5	6,318.9 ng/ml		
CULTIVO DE ORINA							
Negativo							
CULTIVO DE HECES FECALES							
Negativo							
CULTIVO MICROBIOLÓGICO (Secreción traqueal)							
Negativo							
HEMOCULTIVO #1 Y #2							
Negativo							
ENFERMEDADES INFECCIOSAS							
Toxoplasma IgM	0.06	Negativo					
Toxoplasma IgG	1.98	Negativo					
Citomegalovirus IgM	0.10	Negativo					
Citomegalovirus IgG	1.35	Negativo					
Rubeola IgM	0.09	Negativo					
Rubeola IgG	9.60	Negativo					
IgG Herpes 2	0.88	Negativo					
HIV		No reactivo Negativo					

ASPIRADO DE MÉDULA ÓSEA

Reactivo, no se detectan células sugerentes de malignidad compatibles con infiltración por patología oncohematológica.

PLANTEAMIENTO SÍNDROMICO.

El diagnóstico en la actualidad, sobre el Síndrome Hemofagocítico se base en los criterios descritos anteriormente (Fig 1), de los cuales se considera positivo con la confirmación del diagnóstico molecular o por lo menos 5 criterios de los descritos, los cuales en el caso de esta paciente cumplió con los siguientes:

1. Fiebre,
2. esplenomegalia,
3. citopenia (Hg: 4.3 mg/dl; Leuco 3,9 k/ul; Plaq 2 k/ul),
4. hipertrigliceridemia (235mg/dl) e fibrinogenia (121mg/dl),
5. hemofagocitocitosis en médula ósea,
6. ferritina (6,352.9 ng/ml), debido a ausencia de estudios no se comprueba niveles de actividad de células NK, ni niveles de CD25 soluble.

Por lo tanto el caso cumple con 6 criterios que confirmarían el diagnóstico sindromico.

PLANTEAMIENTO NOSOLÓGICO.

Para determinar la nosología del Síndrome Hemofagocítico es indispensable contar con tecnología y recursos que nos permita categorizarlo según su origen primario o secundario, siendo entre ellos los estudios genéticos respectivos, lo cual al no contar con dichas herramientas nos imposibilita a confirmar un diagnóstico específico. En el caso clínico presentado, se descarta el origen infeccioso debido a realización de cultivos en sangre, orina, heces, aspirado traqueal, negativos y exámenes virológicos para VIH, HP, CVM, HB, rubéola, VDRL, no reactivos.

CONDUCTA.

Frente a un paciente menor de 1 año, que presente clínicamente fiebre persistente que no responde a antitérmicos y/o antibióticoterapia, esplenomegalia, hemorragias y que además se realice hallazgo en un laboratorio de control de algún tipo de pancitopenia, debemos altamente sospechar en un Síndrome Hemofagocítico, más aun si se refiere algún tipo de antecedente en la historia familiar con el mismo cuadro clínico. Es por ello que es obligación de referir inmediatamente este tipo de casos a centros especializados donde se pueda realizar demás exámenes complementarios e inicio de tratamiento correspondiente. El SHF tiene una alta mortalidad, con una supervivencia aproximada de 2 meses sin tratamiento, por lo que es prioritario iniciar manejo en cuanto se establezca el diagnóstico.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.

La paciente se hospitalizó durante 43 días, de los cuales se prescribió tratamiento según el protocolo HLH-94, con dexometasona, etopósido, ciclosporina A, y metotrexate, de los cuales sólo el corticoide fue aplicado para el tratamiento específico, ya que el resto se estuvo en espera de conseguirse en unidades médicas de tercer nivel. Así mismo se mantuvo a espera de aceptación de códigos de validación para dichas unidades médicas, las cuales no fueron obtenidas a tiempo, ya que paciente dentro de la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrico (UCIP), adquirió comorbilidades infecciosas entre ellas neumonía severa (sepsis), y por una complicación de medidas de estabilización hemodinámica (colocación de vía central) fallece la misma.

DIANÓSTICOS DIFERENCIALES.

- -Sepsis tardía
- Pancitopenia (Aplasia medular)
- Inmunodeficiencia adquirida.
- Leucemia congénita.
- Síndrome hemofagocítico adquirido.

CONCLUSIONES

1. El síndrome hemofagocítico es una entidad altamente insospechada para su diagnóstico, por lo que se retrasa el tratamiento aumentando mortalidad..
2. El Síndrome Hemofagocítico puede ser adquirido como secundario a infecciones, neoplasias, y enfermedades inmunológicas.
3. El diagnóstico nosológico es de difícil realización al no contar con estudios técnico-genéticos respectivos, por lo que se podrían sobre diagnosticar muchas causas primarias.
4. Aunque su nombre indique presencia de hemofagocitosis, éste no es un signo no siempre se evidencia, principalmente al inicio de la enfermedad

RECOMENDACIONES

1. Es obligación de referir a unidad de segundo y tercer nivel a pacientes con cuadro clínico descrito, principalmente si son menores de un de un año.
2. El sistema de salud público debe proporcionar el tratamiento adecuado descrito de manera inmediata a estos casos como es el SHF o facilitar el acogimiento de los mismos en centros especializados, ya que son emergencias hematológicas donde el tiempo apremia sobre la mortalidad.

ANEXOS

Figura 1 y 2. Médula reactiva de la paciente estudiada durante la primer semana de internación.

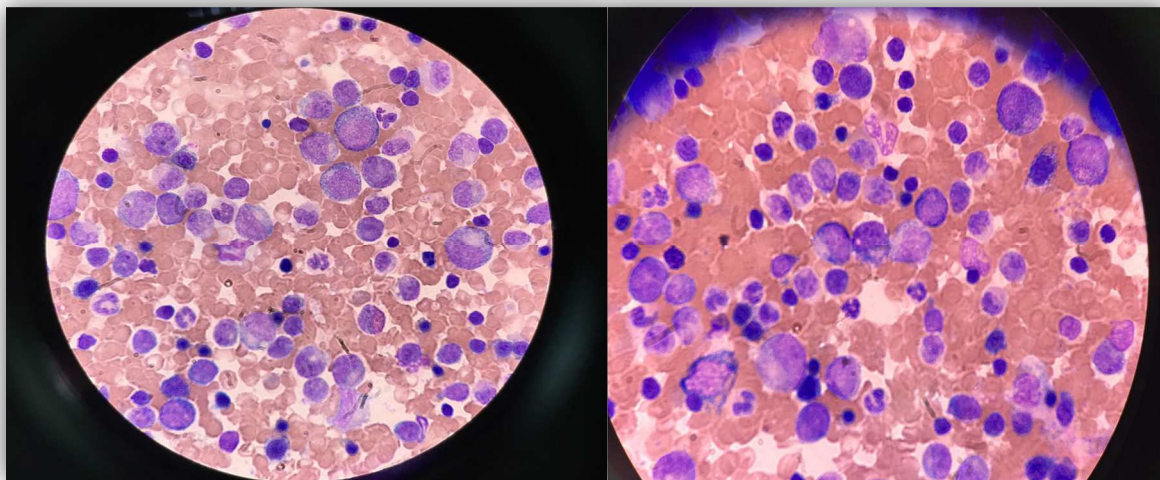
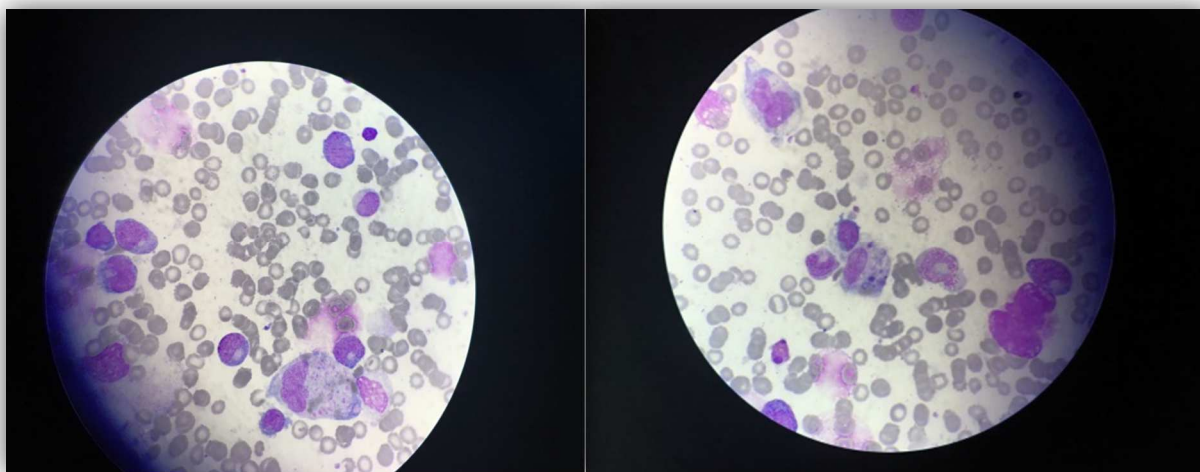


Figura 3 y 4. Presencia de hemofagocitosis en extendidos posteriores del mismo caso.



BIBLIOGRAFÍA

- 1. Alexandra H. Filipovich, Hemophagocytic lymphohistiocytosis and related disorders.
- 2. Gritta E. Janka, Hemophagocytic Syndromes, Elsevier 2007.
- 3. Urgellés, A. S. (2002, January). Síndromes hemofagocíticos: pensar en ellos... porque existen. In *Anales de Pediatría* (Vol. 56, No. 2, pp. 95-98). Elsevier Doyma.
- 4. Henter JI, Elinder G, Soder O, Ost A. Incidence in Sweden and clinical features of familial hemop.
- 5. Janka GE, Imashuku S, Elinder G, et al. Infection and malignancy-associated hemophagocytic syndromes. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1998;12:435-44.
- 6. Arico M, Nespoli L, Maccario R, et al. Natural cytotoxicity impairment in familial haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arch Dis Child* 1988;63:292-6.
- 7. Henter JI, Ehrnst A, Andersson J, Elinder G. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and viral infections. *Acta Paediatr* 1993;82:369-72.
- 8. Henter JI, Elinder G, Ost A. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. The FHL Study Group of the Histiocyte Society. *Semin Oncology.* 1991;18:29-33. 23. Henter JI, 9. Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatric Blood Cancer.* 2007;48:124-31.
- 10. Henter JI, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatric Blood Cancer.* 2007;48:124-31.