

HEPATITIS A Y SINDROME DE ACTIVACION MACROFAGICA

Dres. M. C. Fernández, M. Oleastro, D. Bes

INTRODUCCION

El Síndrome de Activación Macrofágica (SAM) es un cuadro caracterizado por presentarse en forma aguda con fiebre, hepatoesplenomegalia, pancitopenia y coagulopatía. Desde el punto de vista histológico se observa una infiltración linfocitaria benigna multiorgánica con fenómenos de hemofagocitosis.

Inicialmente, este cuadro fue descrito como una enfermedad hereditaria (Linfocitosis eritrofagocítica familiar)¹ o como un síndrome hemofagocítico asociado a infecciones virales en pacientes inmunocomprometidos². Posteriormente se han reportado casos asociados a una gran variedad de afecciones: infecciones virales (principalmente por Epstein Barr virus)^{3,4,5}, bacterianas⁶, micóticas y parasitarias; enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide)^{7,8,9} y ciertas inmunodeficiencias primarias. En otras ocasiones no se ha podido identificar ninguna enfermedad subyacente o factor desencadenante del cuadro por lo cual se los ha referido como casos esporádicos¹⁰.

Si bien los mecanismos fisiopatológicos íntimos no son bien conocidos, se considera actualmente

que este cuadro es el resultado de un desbalance inmunológico generado por una hiperreactividad de los linfocitos T que condiciona un estado de hipercitoquinemia¹¹ y de esta manera, una activación exagerada de los macrófagos.

Los datos de la bibliografía sugieren que es más común de lo que se lo reconoce. No hay una edad predilecta para este síndrome y parece ser que es más frecuente en el sexo masculino que en el femenino.

Nuestro objetivo es comunicar un caso de SAM asociado a Hepatitis A, asociación no referida en la literatura pediátrica. Resaltamos la importancia de su diagnóstico precoz, ya que las graves alteraciones que produce, responsables de una alta mortalidad, pueden ser reversibles si se inicia un tratamiento inmediato.

CASO CLINICO

El paciente es un niño de 7 años de edad, previamente sano, que presenta una hepatitis de 40 días de evolución por lo que es derivado al hospital Garrahan por su pediatra debido a la intensificación de la ictericia y la aparición de fiebre. En la anamnesis no surgen tóxicos, ni antecedentes epidemiológicos de hepatitis.

Ingresa en regular estado general, lúcido, adelgazado, febril (40°), con marcada ictericia de piel y mucosas,

Servicios de Clínica Pediátrica e Inmunología.
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan

petequias aisladas y hepatoesplenomegalia. En el laboratorio de ingreso presenta: Glóbulos Blancos (GB): 9500/mm³, Hb: 7,5 g%, Hto: 21%; Plaquetas (PLT): 197.000/mm³, T. de Quick: 27%, KPTT: 70'', [Na]p: 131 meq/L, [K]p: 3,2 meq/l, urea: 45 mg%, glucemia: 94 mg%, Bilirrubina total (Bi T): 39,7 mg%, Bilirrubina Directa (Bi D): 33,2 mg%, GOT: 508 U/L (Valor Normal (VN) : 5-45 U/L), GPT: 784 U/L (VN : 5-45 U/L), FAL: 482 U/L (VN: 145-550 U/L), Amonio: 279,6 ug% (VN: 25-130 ug%).

El paciente recibe una transfusión de glóbulos rojos sedimentados y vitamina K. Se hemocultiva y se medica con Ceftriaxone.

Durante la primera semana de internación presenta fiebre intermitente y normalización del coagulograma (T de Quick: 98% , KPTT: 45''). Por nueva caída del hematocrito se transfunde nuevamente con glóbulos rojos. Se reciben los resultados de los hemocultivos que fueron negativos. Las serologías para Hepatitis B, C, CMV, Epstein Barr, Herpes Virus, también fueron negativas mientras que la IgM para hepatitis A fue positiva, lo que confirma la infección aguda por VHA. Además presenta cupruria y cupremia elevadas, ceruloplasmina normal, fibrinógeno: 292 mg% (VN:200-400 mg%), Factor V : 71% (VN: 79 -100%), prueba de Coombs negativa y estudios para hepatitis autoinmune negativos.

Al quinto día de internación por presentar un desmejoramiento de su estado general, aumento del tamaño y consistencia del hígado y bazo y la aparición de pancitopenia (GB: 1600/mm³ (segmentados: 55%), Hb: 6,1g%, Hto. 17,8%, PLT: 120.000/mm³), se realiza una punción de médula ósea cuyo resultado informa: celularidad global disminuida, serie megacariocítica conservada, series mielóide y eritroide severamente disminuidas, linfocitos normales, aumento de células reticulares con fenómeno hemofagocítico.

Por el cuadro clínico, los datos del laboratorio y el resultado de la médula ósea se interpreta al cuadro como un Síndrome de Activación Macrofágica o Síndrome Hemofagocítico asociado a una infección por el virus de la hepatitis A. Se inicia un tratamiento con dexametasona 10 mg/m²/día ev y gamaglobulina 1gr/kg/día ev. Como no presenta mejoría a las 72 hs. de iniciado el tratamiento, se indica suero antilinfocitario (Linfoglobulina) 10 mg/kg/dosis y se rota el corticoide a metilprednisolona 5 mg/kg/día ev. A las 72 hs. se observa desaparición de la fiebre, franca disminución de la hepatoesplenomegalia y mejoría de los recuentos leucocitario y plaquetario.

Se realiza fondo de ojo y estudio por lámpara de hendidura que son normales, no observándose anillos de Kayser Fleischer. Se reciben dosajes de triglicéridos y colesterol altos: colesterol 195 mg% (VN 60 - 180 mg%) y triglicéridos 313 mg% (VN 30-160 mg%) .

Cumple 6 dosis de linfoglobulina con buena evolución clínica, observándose solamente una hepatomegalia persistente. Se indica ciclosporina a 6 mg/kg/día vía oral, que se adecua durante los siguientes días según los dosajes en sangre.

Por persistir la hepatomegalia y haber aumentado nuevamente las transaminasas, se realiza biopsia hepática que informa una hepatitis gigantocelular con fibrosis lobular.

El paciente continuó evolucionando favorablemente con lenta mejoría de la enzimas hepáticas y de las bilirrubinas total y directa, no requiriendo nuevas trans-

fusiones. Fue dado de alta a los 66 días de internación con buena evolución clínica, hígado de tamaño normal y el siguiente laboratorio: GB: 12.700/mm³, Hb: 9,3g%, Hto: 27%, T. de Quick: 100%, KPTT: 35'', [urea]p: 37 mg%, Bi T: 4 mg%, Bi D: 2,9 mg%, GOT: 156 u/L, GPT: 120 u/L, FAL: 361 u/L, creatinina, cupruria y cupremia normales. Consideramos que estos dos últimos valores estuvieron elevados por la destrucción de los glóbulos rojos y la colestasis que presentó el niño.

Durante los 12 meses de seguimiento ambulatorio, en que recibió ciclosporina y prednisona como tratamiento de mantenimiento, se observó una remisión persistente de las manifestaciones clínicas de su enfermedad con mejoría progresiva de las transaminasas hasta lograr su total normalización. Actualmente, a 4 meses de haber suspendido todo tratamiento, el paciente se presenta en completa remisión.

DISCUSION

El SAM asociado a infecciones se caracteriza por presentarse al inicio o durante la evolución de una enfermedad infecciosa documentada. Probablemente la infección, en la mayoría de los casos viral, actúe como factor desencadenante.

Aunque los hallazgos de este síndrome están bien caracterizados, los mecanismos fisiopatológicos son desconocidos. Hay varias teorías pero la más aceptada es la de una hiperractividad linfocitaria con la consiguiente liberación de citoquinas^{11,12} responsable de las diferentes manifestaciones del cuadro clínico.

Nuestro paciente pertenece a los cuadros de SAM asociados a infecciones virales, en este caso a una hepatitis A. Esta asociación fue referido en la literatura sólo en tres pacientes adultos^{8,13,14}; uno de ellos además presentaba una enfermedad de Still⁸, condición en la cual también está referido este cuadro^{7,8}.

La clínica y las anomalías hematológicas en nuestro paciente fueron iguales a las referidas en la literatura^{5,8,13}: fiebre, hepatomegalia, esplenomegalia y síndrome purpúrico, anemia, trombocitopenia y leucopenia. Las alteraciones de la coagulación caracterizadas por prolongación del T. de Quick, KPTT, hipofibrinogenemia, ocurren aproximadamente en la mitad de los enfermos³. En nuestro paciente en el momento del diagnóstico del SAM fueron normales. Las alteraciones iniciales del T. de Quick y KPTT fueron secundarias a la infección por el virus de la hepatitis A, dado que mejoraron con la administración de vitamina K.

El reconocimiento de fenómenos hemofagocíticos en la médula ósea junto a los hallazgos clínicos y de laboratorio ya referidos en nuestro paciente, establecen el diagnóstico de SAM. La ausencia de fenómenos hemofagocíticos en médula ósea en ciertos casos no descarta su diagnóstico. Cuando exista fuerte sospecha clínica debe buscarse en otros sitios como bazo, ganglios linfáticos o hígado. También, en algunos pacientes, se han encontrado cambios fibróticos. La razón de ésto es des-

conocida. Además puede agregarse a nivel hepático¹⁵ necrosis hepatocelular y hepatitis inespecífica, como sucedió en nuestro paciente.

En este caso se inició un tratamiento con corticoides y gamaglobulina a dosis inmunomoduladoras, con el fin de frenar la hiperactividad linfocitaria. Dada la falta de respuesta y la persistencia del compromiso multisistémico, se optó por iniciar una inmunosupresión más intensa, aumentando la dosis del corticoide y agregando suero antilinfocitario y ciclosporina.

La buena respuesta observada ante estas medidas corroboran, como ya fue referido en la literatura, el papel importante de la hiperreactividad linfocitaria en este cuadro^{16,17}.

Esta patología se asocia a una altísima mortalidad³. Es muy probable que esta entidad no se diagnostique en su frecuencia real ya que es fácilmente confundida con cuadros de sepsis grave; de modo que el reconocimiento temprano y el inicio de una terapéutica inmunosupresora intensa podrían, como en nuestro caso, mejorar la sobrevida.

El tratamiento del SAM asociado a infecciones es básicamente sintomático. Sin embargo, cuando la etiología infecciosa lo permite se debe agregar tratamiento antiviral específico. Si con estas medidas no se controla el cuadro podrá agregarse un tratamiento inmunosupresor e incluso requerir la utilización de citostáticos¹⁶.

En síntesis: debe sospecharse SAM en todo paciente que en el curso habitual de una enfermedad conocida (mencionadas en la Introducción), presente en forma aguda: fiebre, hepatoesplenomegalia, pancitopenia y coagulopatía. Dada su alta mortalidad, el diagnóstico precoz es importante para poder iniciar el tratamiento adecuado sin mayores demoras.

REFERENCIAS

1. Fahrquhar JW, Claireaux AF. Familial hemophagocytic reticulosis. *Archives of Disease in Childhood*, 1952; 27: 519-525.
2. Rissdall RJ, Mc Kenna RW, Nesbit ME et al. Virus Associated Hemophagocytic Syndrome: a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. *Cancer*, 1979; 44 - 993 -1002.
3. Reiner AP, Spivak JL. Hematophagic Histiocytosis. A Report of 23 New Patients and a Review of the literature. *Medicine*, 1988; 67: 369-386.
4. Wilson ER, Malluh A, Stagno S et al. Fatal Epstein - Barr virus-associated hemophagocytic Syndrome. *J Pediatr*. 1981; 98:260-262.
5. Goldberg J, Drut R. Síndrome Hemofagocítico asociado a virosis en la Infancia. *Rev. Esp. Pediatr*, 1986;42: 404 -410.
6. Risdall RJ; Brunning RD; Hernandez JI et al. Bacteria - Associated Hemophagocytic Syndrome. *Cancer*, 1984; 54: 2968-72.
7. Hisano C, Nakamura M, Mayyumi T, et al. A case of hemophagocytic syndrome manifesting adult Still's disease and acute hepatitis. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 1995; 18:256-64.
8. Mc Peake JR; Hirst WJ; Hepatitis A causing a Second Episode of Virus-Associated Haemophagocytic Lymphohistiocytosis in a patient with still's disease. *Brind AM et al. J Med Virol* 1993 ; 39: 173-175
9. Prieur AM, Stephan JL. Macrophage activation syndrome in children with joint disease. *Rev Rhum (Engl. ed.)*, 1994; 61: 385-8.
10. Mc Clain K, Gehrz R, Grierson H et al. Virus-Associated Histiocytic Proliferations in Children. *Am J Pediatr Hematol Oncol*, 1988; 10: 196-205.
11. Henter JI, Elinder G Soder O. et al. Hypercytokinemia in Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Blood* , 1991; 78: 2918-2922.
12. Osugi Y, Hara J, Tagawa S. et al. Cytokine Production Regulating Th1 and Th2 Cytokines in Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Blood*, 1997; 89: 4100-4103.
13. Wu CS, Chang KY, Dunn P et al. Acute hepatitis A with coexistent hepatitis C virus infection presenting as viris associated hemophagocytic syndrome: a case report. *Am J Gastroenterol*, 1995; 90:1002-1005.
14. Kondo H; Date Y. Effects of simultaneous rhG-CSF and methylprednisolone "pulse" therapy on hepatitis A virus - associated haemophagocytic syndrome [letter]. *Eur J Haematol* 1995; 54: 271-273.
15. Tsui WM; Wong KF; Tse CC. Liver changes in reactive haemophagocytic syndrome. *Liver*, 1992; 12: 363-367.
16. Stephan JL, Donadieu J, blanche S et al. Treatment of familial hemophagocytic Lymphohistiocytosis With Antithymocyte Globulins, Steroids, and Cyclosporin A. *Blood*, 1993; 82: 2319-2323.
17. Abella E, Artrip J, Schultz K et al. Treatment of erytrophagocytic lymphohistiocytosis with cyclosporin A. *J Pediatr*, 1997; 130: 467-470.