

BICITOPENIA Y FIEBRE

Dres. N. Pabón*, A. M. Lorusso*, L. Diaz**, D. Rosso**

CASO CLINICO

Paciente de 3 años de edad derivada desde Catamarca por presentar fiebre diaria (picos $>38^{\circ}$, 2-3 por día) de 10 días de evolución, anemia, plaquetopenia y distensión abdominal.

Niña RNT/3kg, hija de padres consanguíneos, alimentada con pecho exclusivo hasta los 6 meses con buen progreso ponderoestatural y adecuada maduración. Sus vacunas estaban completas. No presentaba antecedentes patológicos de importancia.

En el examen físico al ingreso, se constata Peso: 14kg, Talla: 95cm (ambos parámetros en percentilo 50), palidez cutáneomucosa, petequias aisladas, hígado 4 cm. debajo de reborde costal y bazo 6 cm, adenopatías cervicales pequeñas, móviles e indoloras y dolor óseo continuo en miembros inferiores que no calmaba con analgésicos.

■ ¿Cómo orientaría el estudio de este paciente?

Se solicita Hemograma, Quick, KPTT, Hepatograma, hemocultivos x 2 y Serologías para HIV, Toxoplasmosis, Citomegalovirus, Epstein Baar, Chagas, Parvovirus, Hepatitis A B C y Leishmaniasis, frotis por hematología y punción aspirado de médula ósea (PAMO) con biopsia.

En el laboratorio solicitado se constata: GB 4500/mm³ S70% L20% M4% B3% E3% Hb 7g/dl, Plaquetas 40.000/mm³; Quick 43% KPTT 51"; GOT

70 UI/l, GPT 100 UI/l, albúmina 1,6 g/l. Los hemocultivos fueron negativos y las serologías todas negativas. El frotis no mostró blastos.

PAMO: eritroblastos displásicos con el resto de las series sin particularidades

■ ¿Qué diagnósticos probables plantearía y cómo continuaría el plan de estudios?

Nuestra paciente presenta hasta el momento: fiebre + hepatoesplenomegalia + citopenias + hipoalbuminemia + alteración coagulación + alteración función hepática. El Quick se normalizó con la administración de Vit K

Los diagnósticos más probables son:

1. Sepsis
2. Leucemia u otra enfermedad neoplásica
3. Síndrome hemofagocítico

En cuanto a la etiología infecciosa, sospechada al ingreso por síndrome febril, bicitopenia y hepatoesplenomegalia, los hemocultivos fueron negativos en reiteradas oportunidades y la etiología con frecuencia viral, de un freno medular secundario se descartó con el resultado negativo de todas las serologías solicitadas. Por otro lado también se realizó cultivo de médula ósea que fue negativo.

El buen estado clínico de la paciente alejaba el diagnóstico de sepsis.

Respecto del diagnóstico de leucemia u otra enfermedad neoplásica, si bien la paciente tenía fiebre, dolor óseo y bicitopenia, había ausencia de blastos tanto en sangre periférica como en médula ósea y no se halló otro dato que determinara compromiso neoplásico extramedular.

* Servicio de Clínica.

** Servicio de Hematología.

Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan

En cuanto al diagnóstico de síndrome hemofagocítico, sumábamos hasta este momento 4 de los 5 criterios requeridos para su diagnóstico (ver más adelante).

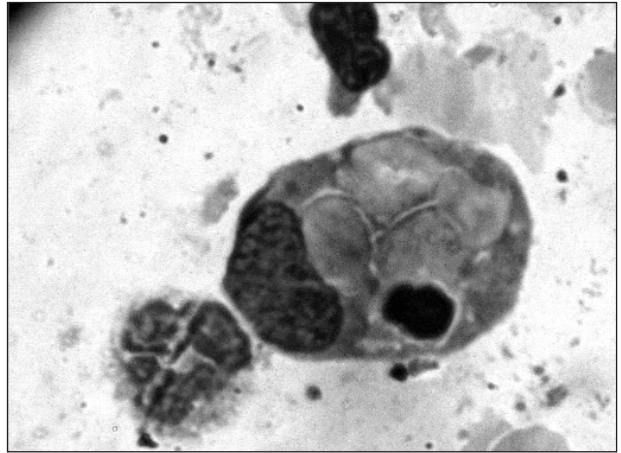
■ **¿Qué otros estudios solicitaría para confirmar su diagnóstico?**

Se solicita, estudio completo de hemostasia, triglicéridos, actividad Natural Killer (NK).

Se recibe: fibrinogenemia 67mg/dl (VN > 150), TG >500 mg/dl (VN ≤265 en ayuno), NK ausente. En el frotis de sangre periférica persiste ausencia de blastos. La biopsia de MO muestra presencia de eritroblastos displásicos, resto de las series sin particularidades y signos de hemofagocitosis. Figura 1.

Con estos datos se hace el diagnóstico de Síndrome Hemofagocítico (SHF), e inicia tratamiento específico con el Protocolo HLH-2004.

Actualmente se realiza la búsqueda de donante para realizar trasplante de médula ósea.



Figuras 1: Se observan células y restos celulares dentro de un histiocito. (May G. 100 x emsa)

SINDROME HEMOFAGOCITICO

El síndrome hemofagocítico se produce por la activación de macrófagos o histiocitos con intensa actividad fagocítica de células hematopoyéticas. Comprende dos formas que son difíciles de diferenciar: la primaria autosómica recesiva con una incidencia 1:50000 nacidos vivos y con inicio en la infancia; y la secundaria en general gatillada por infecciones, neoplasias o enfermedades autoinmunes.

Clasificación del SHF

1. Primario

- Familiar

2. Secundario o reactivo

- Infecciones (Virales: VEB, CMV, herpes virus 6, adenovirus, rubéola, influenza, parainfluenza, HIV, arbovirus, parvovirus. Bacterianas: Micobacterias, *Brucella*, Neumococo, Estafilococo, *Haemophilus*, *Serratia*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella*, *Salmonella* Typhi, Bacilos gram negativos. Hongos: *Cándida*, *Histoplasma*, *Cryptococcus*. Parásitos: *Leishmania*, *Babesia*, *Toxoplasma*. Otros: Rickettsias, *Coxiella*, *Chlamydia*).
- Enfermedades autoinmunes: LES, ARJ.
- Neoplasias: linfomas, leucemias, mieloma múltiple, síndromes mielodisplásicos, tumor de células germinales, carcinomas de mama, estómago, ovario, pulmón, vejiga, nasofaringe.
- Otras: Kawasaki, sarcoidosis, fenitoína, inmunosupresores, postvacunación, hiperalimentación con lípidos.

La presentación clínica de ambas formas se caracteriza por fiebre, hepatoesplenomegalia y citopenias. Otros hallazgos frecuentes son: hipertrigliceridemia, coagulopatía con hipofibrinogemia, disfunción hepática, niveles de ferritina elevados y síntomas neurológicos menos frecuentes son: adenomegalias, rash, ictericia y edema.

Los hallazgos histopatológicos incluyen acumulación de linfocitos y macrófagos, a veces con hemofagocitosis, en bazo, ganglios, médula ósea, hígado y LCR. Otros datos de laboratorio que acercan al diagnóstico son: disminución en la actividad NK y aumento del receptor soluble de IL2.

Criterios diagnósticos para SHF

El diagnóstico de SHF se puede establecer si 1 de los dos siguientes criterios se cumple:

1. Diagnóstico molecular de SHF.
2. Al menos 5 de las siguientes ocho condiciones:
 - A. Diagnóstico inicial
 - Fiebre • Esplenomegalia • Citopenias (2 o 3 linajes en sangre periférica. Hemoglobina < 9 mg/dl, plaquetas <100.000/mm³, neutrófilos <1.000/mm³) • Hipertrigliceridemia (≥ 265 mg/dl en ayunas) y /o hipofibrinogemia (≤ 1.5 g/l) • Hemofagocitosis en médula ósea, bazo o ganglios linfáticos • Ausencia de evidencia de malignidad.
 - B. Nuevos criterios diagnósticos
 - Disminución o ausencia de actividad NK(natural killer) • Ferritina ≥ 500 µg/l • Receptor soluble de interleuquina 2(R sol IL2) ≥ 2400 U/ml.

El tratamiento del SHF (Protocolo HLH-2004) consta de una fase inicial (semanas 1-8) con etopósido, dexametasona y ciclosporina. Si el SHF es primario o secundario severo y persistente, el tratamiento continúa con las mismas drogas. Se debe realizar trasplante de células progenitoras hemopoyéticas tan rápido como sea posible.

Nuestra paciente presenta un SHF primario (no hubo datos que indicaran secundarismo y además tenía el antecedente de consanguinidad parental), al estudiar su ADN para determinar que se trataba de una forma primaria se encontró una mutación en el gen de sintaxina 11, siendo sus padres portadores de dicha mutación, confirmando el diagnóstico de SHF primario o familiar.

LECTURA RECOMENDADA

- Filipovich, A. MD. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and other Hemophagocytic Disorders. Immunol Allergy Clin N Am 28 (2008) 293-313.
- Henter, JI, Horne, AC, Aricó M et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:124-131.
- Henter, JI, Samuelsson - Horne A, Aricó M et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. *Blood*. 2002; 100 (7): 2367-73.
- Sastre Urgellés A. Hemophagocytic syndromes: think of them...because they are a reality. *An Esp Pediatr*. 2002;56:95-98.
- Frenkel M y cols. Síndrome hemofagocítico en pediatría. *An Med Asoc Med Hosp ABC* 2001; 46(3):137-141.
- Perotti A, Karakachoff M, Re AM y Pacitti ME. Síndrome hemofagocítico asociado a infección aguda por virus de Epstein Barr. *Arch Arg pediatr*. 2000; 98 (1):44-46.
- Fisman, D. et al. Hemophagocytic Syndromes and infection. *Emerg Infect Dis*. 2000; 6 (6): 601-608.
- Herrero Hernandez A. y cols. Síndromes hemofagocíticos. *An Esp Pediatr* 1998; 49: 230-236.