



## Síndrome hemofagocítico en un paciente con artritis reumatoide secundario a choque séptico

González-Galván LM<sup>1</sup>, Arredondo-Ruiz P<sup>1</sup>, Chac-Lezama G<sup>1</sup>, Molina-Villena AA<sup>1</sup>, Ortiz-Falfan V<sup>1</sup>, Santana-Castillo O<sup>1</sup>, Benítez-Tirado JR<sup>1</sup>, Sáenz-Castro M<sup>1</sup>, Pérez-García JA<sup>1</sup>, Alonso-Martínez D<sup>2</sup>, Peña-Pérez CA<sup>3</sup>

### Resumen

La linfohistiocitosis hemofagocítica es un síndrome hiperinflamatorio y no una enfermedad independiente. Representa una reacción hiperinflamatoria terminal que puede ocurrir en diferentes condiciones. Las formas genéticas de la linfohistiocitosis hemofagocítica se deben a un defecto en el transporte y el funcionamiento de los gránulos citotóxicos de las células NK y de los linfocitos T citotóxicos y no sólo están restringidas durante la niñez. Las formas adquiridas de esta enfermedad se encuentran en infecciones, enfermedades autoinflamatorias y autoinmunitarias, neoplasias malignas e insuficiencias inmunológicas adquiridas. El tratamiento está dirigido a suprimir la actividad de las citocinas y eliminar las células activadas e infectadas.

**PALABRAS CLAVE:** linfohistiocitosis hemofagocítica, artritis reumatoide, choque séptico.

Med Int Méx. 2017 January;33(1):121-125.

## Hemophagocytic lymphohistiocytosis in a patient with rheumatoid arthritis secondary to septic shock.

González-Galván LM<sup>1</sup>, Arredondo-Ruiz P<sup>1</sup>, Chac-Lezama G<sup>1</sup>, Molina-Villena AA<sup>1</sup>, Ortiz-Falfan V<sup>1</sup>, Santana-Castillo O<sup>1</sup>, Benítez-Tirado JR<sup>1</sup>, Sáenz-Castro M<sup>1</sup>, Pérez-García JA<sup>1</sup>, Alonso-Martínez D<sup>2</sup>, Peña-Pérez CA<sup>3</sup>

### Abstract

Hemophagocytic lymphohistiocytosis is a hyperinflammatory syndrome and not an independent disease. Hemophagocytic lymphohistiocytosis is a terminal hyperinflammatory reaction that can occur in different conditions. The hemophagocytic lymphohistiocytosis genetic forms are due to a defect in the transport and operation of the cytotoxic granules of NK cells and cytotoxic T lymphocytes and are not only restricted in childhood. Acquired forms of hemophagocytic lymphohistiocytosis are found in infections, auto-inflammatory and autoimmune diseases, cancers and acquired immune deficiencies. The treatment is aimed at suppressing the activity of cytokines and eliminate infected and activated cells.

**KEYWORDS:** hemophagocytic lymphohistiocytosis; rheumatoid arthritis; septic shock

<sup>1</sup> Residente de Medicina Interna.

<sup>2</sup> Internista. Jefe de residentes del Área Clínica.

<sup>3</sup> Internista. Jefe del curso de Medicina Interna. Hospital General Naval de Alta Especialidad, Ciudad de México.

**Recibido:** 13 de abril 2016

**Aceptado:** agosto 2016

### Correspondencia

Dr. Daniel Alonso Martínez  
dr.danielalonsomtz@hotmail.com

### Este artículo debe citarse como

González-Galván LM, Arredondo-Ruiz P, Chac-Lezama G, Molina-Villena AA y col. Síndrome hemofagocítico en un paciente con artritis reumatoide secundario a choque séptico. Med Int Méx. 2017 ene;33(1):121-125.

## ANTECEDENTES

El síndrome hemofagocítico, también llamado linfohistiocitosis hemofagocítica, forma parte de los síndromes hiperferritinicos y ha tomado importancia en los últimos 10 años, con más de 1,500 publicaciones acerca de este tema desde 2004. El síndrome hemofagocítico afecta a todos los grupos de edad. Anteriormente se creía que las formas genéticas estaban restringidas sólo en los niños, pero ahora se reportan con mayor frecuencia en adultos.<sup>1</sup>

Deben originarse ciertas situaciones subyacentes que predispongan la aparición de linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria, como neoplasias, enfermedades autoinflamatorias y autoinmunitarias, enfermedades metabólicas y adquiridas, deficiencias inmunológicas, como el virus de inmunodeficiencia humana o supresión inmunitaria iatrogénica por órganos o trasplante de células madre.<sup>1</sup> Comunicamos el caso de un paciente con síndrome hemofagocítico secundario.

## CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 35 años de edad, con los siguientes antecedentes de importancia: en febrero de 2013 tuvo poliartritis con afección de los tobillos, las muñecas y los codos, con factor reumatoide positivo. Inició tratamiento por parte del servicio de Reumatología con metotrexato, 20 mg por semana, y prednisona, 20 mg por día, sin reportar alivio, por lo que se escaló el tratamiento con adalimumab, 40 mg cada 15 días, en combinación con metotrexato. Después recibió una segunda línea de tratamiento con rituximab, en septiembre de 2013, con lo que resultó con complicación de un absceso pulmonar, del que no obtuvo curación con el tratamiento conservador, por lo que se decidió realizar lobectomía basal derecha en octubre de 2013, con reporte positivo para *Pseudomonas aeruginosa* y egresó de la institución con rehabilitación pulmonar.

Inició su padecimiento actual en octubre de 2013 al resultar con disnea progresiva, fiebre cuantificada en 39°C, así como tos con expectoración purulenta con daño respiratorio de tipo hipoxémico, resistente al tratamiento con oxígeno suplementario no invasivo, por lo que requirió tratamiento de la vía aérea de manera invasiva con medidas de protección alveolar, de acuerdo con la Campaña para Sobrevivir a la Sepsis.

A su ingreso a las unidades de cuidados intensivos tenía frecuencia cardiaca de 130 lpm, presión arterial media de 55 mmHg, frecuencia respiratoria de 28 x, saturación 91%, posterior al tratamiento de la vía aérea de manera mecánica, y temperatura de 38.5°C. A la exploración física se encontraba con hipoventilación parahiliar y basal izquierda; mediante tórax AP portátil se corroboró una consolidación que abarcaba el lóbulo pulmonar izquierdo (Figura 1).

Los estudios de laboratorio al ingreso gasométricamente reportaron: lactato de 7 mmol/L y  $\text{SvO}_2$  de 65%, BUN 13 mg/dL, creatinina sérica 1.27 mg/dL con basal de 0.7 mg/dL, glucosa de 100 mg/dL, sodio 139 mmol/L,



**Figura 1.** Radiografía portátil de tórax del paciente a su ingreso a la unidad de cuidados intensivos.



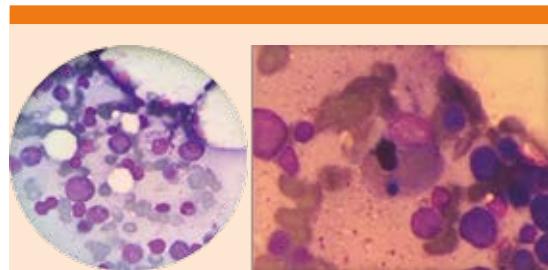
potasio 3.3 mmol/L, cloro 103 mmol/L, calcio 8.8 mmol/L, fósforo 3.4 mmol/L, magnesio 1.55 mmol/L, Hb 11.3 g/dL, plaquetas 93 mil/mm<sup>3</sup>, leucocitos totales 10.7 mil/mm<sup>3</sup>, neutrófilos absolutos 9.6 mil/mm<sup>3</sup>, linfocitos absolutos 0.8 mil/mm<sup>3</sup>, Tp 14'', INR 1.2, TTpa 32''. Los diagnósticos iniciales fueron neumonía lobar izquierda adquirida en la comunidad y paciente inmunodeprimido por artritis reumatoide clasificación ATS IV.

Durante su evolución clínica el paciente tuvo afectación en sus líneas celulares, con leucocitos de 4.3 mil/mm<sup>3</sup>, neutrófilos absolutos 900 mol/mm<sup>3</sup>, linfocitos absolutos 200 mil/mm<sup>3</sup>, plaquetas 45 mil/mm<sup>3</sup>, hemoglobina de 7.8 g/dL; esta última línea celular y las plaquetas fueron las más afectadas debido a que el paciente requirió soporte transfusional con paquetes globulares y plaquetarios, sin evidencia de algún foco de sangrado. No obstante, a pesar del soporte transfusional, el paciente no mostró alivio y llegó a concentraciones de hemoglobina de 6.5 g/dL y plaquetas de 30 mil/mm<sup>3</sup> al cuarto día de hospitalización.

Por ello se inició un protocolo de estudio, por probable síndrome hemofagocítico, por lo que se solicitaron las concentraciones de triglicéridos, que se reportaron de 771 mg/dL y de ferritina sérica de 1,183 ng/mL; se inició la administración de bolos de metilprednisolona con tres dosis en total.

El servicio de Hematología realizó aspirado de médula ósea, que reportó: hipercelularidades, con líneas hematopoyéticas, hiperplasia granulocítica y de la serie roja, megacariocitos normales en número y con incremento de macrófagos, muchos de ellos fagocitando la serie roja y leucocitos (Figura 2).

Se concluyó el diagnóstico definitivo de linfohistiocitosis hemofagocítica al sexto día de hospitalización, por lo que se decidió



**Figura 2.** Micrografías de aspirado de la médula ósea. Se observan macrófagos fagocitando eritrocitos y leucocitos.

tratamiento con esquema de linfohistiocitosis hemofagocítica 2004, con dexametasona, etopósido y ciclosporina, que resultó favorable en términos clínicos, bioquímicos y pulmonares (Figura 3). Por ello, el paciente se egresó de la unidad de cuidados intensivos y posteriormente, a su lugar de residencia.

## DISCUSIÓN

El síndrome hemofagocítico es una enfermedad poco común pero mortal, causada por una respuesta inmunitaria no controlada que resulta



**Figura 3.** Broncogramma basal derecho con consolidación basal derecha.

que resulta en afección hiperinflamatoria. Los datos clínicos y las características biológicas principales son: fiebre elevada, hepatoesplenomegalia, citopenias con infiltración histiocítica en la médula ósea y otros tejidos. La describieron en 1939 Scott y Robb-Smith, que la definieron como reticulocitosis medular histiocítica.<sup>2</sup>

En la actualidad, la clasificación del síndrome hemofagocítico la otorgó la Sociedad de Histiocitosis, misma que distingue la forma primaria (genética), que comprende el síndrome hemofagocítico familiar y el síndrome hemofagocítico asociado con varias inmunodeficiencias hereditarias, en las que los síntomas por lo general aparecen en los primeros años de vida; la segunda forma es la secundaria (reactiva). Ésta puede aparecer a cualquier edad y es más frecuente que la forma primaria; puede ser provocada por diversas condiciones subyacentes, principalmente infecciones, tumores malignos o enfermedades autoinmunitarias.<sup>2</sup>

Este síndrome se ha descrito en pacientes con artritis idiopática juvenil y en la enfermedad de Still. Esta síndrome también se ha documentado en lupus eritematoso sistémico y otras enfermedades reumatólogicas, como artritis reumatoide, dermatomiositis, enfermedad de Kawasaki, enfermedad de Behcet, poliarteritis nodosa, espondilitis anquilosante, sarcoidosis, enfermedades del tejido conectivo, esclerosis sistémica, síndrome de Goodpasture y granulomatosis de Wegener.<sup>3</sup>

El diagnóstico se basa en parámetros clínicos y bioquímicos. La Sociedad de Histiocitosis considera al menos 5 de 8 parámetros para establecer un diagnóstico definitivo, aunque en ocasiones, cierto porcentaje de pacientes no tiene todos los parámetros establecidos. Las plaquetas se consideran el mejor parámetro de medición y de respuesta, así como la concentración de ferritina sérica.<sup>1</sup>

Para analizar las manifestaciones clínicas se realizó un estudio retrospectivo en China, elaborado durante 10 años, de 2003 a 2013, en el que se reportaron 192 casos; 70 de ellos fueron secundarios a neoplasia y 64 fueron secundarios a un proceso infeccioso.

De acuerdo con los criterios de linfohistiocitosis hemofagocítica de 2004, el índice de porcentajes fue: fiebre (99%), concentraciones elevadas de ferritina sérica (94%), concentraciones elevadas de los receptores de interleucina 2 (SCD25) (95%), ausencia o disminución de la actividad de células NK (94%), citopenias (81%), esplenomegalia (80%), hemofagocitosis en la médula ósea, el bazo o en los nódulos linfáticos (74%), hipofibrinogenemia (50.5%), hipertrigliceridemia (37.5%).

La linfohistiocitosis hemofagocítica tiene mortalidad de 60 a 90% que se asocia con retraso en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.<sup>3</sup>

#### Linfohistiocitosis hemofagocítica y neoplasias

Los tumores malignos en la linfohistiocitosis hemofagocítica están típicamente asociados con alteraciones hematológicas, en particular con linfoma; los tipos más comunes están asociados con linfoma de células NK/T y linfoma de células B largas difusas.<sup>3</sup>

#### Linfohistiocitosis hemofagocítica y sepsis

Ambas comparten concentraciones altas de moléculas proinflamatorias y demasiados hallazgos de laboratorio, como citopenias, concentraciones bajas de fibrinógeno y elevación de los triglicéridos, ferritina y del receptor de interleucina 2 soluble. La hemofagocitosis de los macrófagos es una afección frecuente en este grupo de pacientes.<sup>1</sup>



### Linfohistiocitosis hemofagocítica y síndrome de activación de macrófagos

Su prevalencia es mayor en pacientes con artritis reumatoide juvenil, enfermedad de Still o lupus eritematoso sistémico. La fisiopatología no está bien entendida, pero se cree que es secundaria a la estimulación de los receptores TLR9 o de algunas variantes genéticas que podría predisponer a esta enfermedad.<sup>1</sup>

### Linfohistiocitosis hemofagocítica e infecciones

Están descritas de inicio en pacientes con inmunodepresión. Como agentes principales se han descrito virus como el de Epstein-Barr secundario a la mononucleosis que infecta a las células B; otros patógenos incluyen protozoos y hongos; un agente muy común es *Leishmania*.<sup>1</sup>

### Linfohistiocitosis hemofagocítica y artritis reumatoide

En los pacientes con artritis reumatoide, su mecanismo fisiopatológico es secundario a la activación de células T-CD8, con la producción de interferones. Las perforinas tienen un papel importante en este proceso, en el control de

la respuesta de las células NK, CD4 y células T.<sup>2</sup> El tratamiento debe estar dirigido a la causa subyacente; sin embargo, existen esquemas establecidos con glucocorticoides, etopósido, inmunoglobulinas, ciclosporina A y anakinra; asimismo, se ha valorado el tratamiento de los pacientes mediante el trasplante de células hematopoyéticas con células madre.<sup>1</sup>

### CONCLUSIÓN

El síndrome hemofagocítico es un diagnóstico complejo; sin embargo, debe tenerse la sospecha de éste ante la enfermedad de base y la poca respuesta al tratamiento. El diagnóstico requiere al menos cinco de los ocho criterios establecidos para hacer el diagnóstico oportuno y eficaz debido a su alta mortalidad, que va de 60 a 90%.

### REFERENCIAS

1. Janka GE, Lehmberg K. Hemophagocytic syndromes—an update. *Blood Rev* 2014;28:135-142.
2. Rivière S, Galicier L, Coppo P, Marzac C, et al. Reactive hemophagocytic syndrome in adults: multicenter retrospective analysis of 162 patients. *Am J Med* 2014;127:1118-1125.
3. Basnet A, Cholankeril MR. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in a patient with Goodpasture's syndrome: a rare clinical association. *Am J Case Rep* 2014;15:431-436.