

SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO SECUNDARIO A INFECCIONES GRAVES EN UN QUEMADO

CAROLINA V. MAHUAD¹, GONZALO M. GARATE¹, MARÍA DE LOS ÁNGELES VICENTE REPARAZ¹,
CLAUDIA CASALI¹, MERCEDES DEL OLMO¹, ALBERTO BOLGIANI²

¹Servicio de Hematología, ²Centro de Excelencia para la Asistencia de Quemaduras (CEPAQ),
Hospital Alemán, Buenos Aires

Resumen El síndrome hemofagocítico constituye una entidad infrecuente, heterogénea, subdiagnosticada, y muchas veces fatal. En los casos secundarios, los desencadenantes pueden ser numerosos, tales como infecciones, fármacos, enfermedades autoinmunes y neoplasias. El mecanismo fisiopatogénico se explica por la presencia de una función disminuida o defectuosa de células NK y linfocitos T citotóxicos, que resulta en una activación inmune inefectiva y descontrolada, conduciendo al daño celular, falla multiorgánica y proliferación macrófagica con hemofagocitosis. Existen diferentes opciones terapéuticas, mayormente combinaciones de citostáticos y esteroides, cuyo objetivo es la supresión de la respuesta inmune descontrolada. Ocasionalmente, la condición clínica de algunos pacientes con síndrome hemofagocítico impide la utilización de esquemas terapéuticos intensivos. Comunicamos el caso de un paciente quemado grave, que reúne los criterios diagnósticos de síndrome hemofagocítico, quien presentó una evolución favorable con el tratamiento combinado de esteroides e inmunoglobulinas endovenosas.

Palabras clave: linfocitosis hemofagocítica, hemofagocitosis, inmunoglobulinas endovenosas

Abstract *Secondary hemophagocytic syndrome due to recurrent infections in a severely burned patient.* The hemophagocytic syndrome represents an infrequent, occasionally misdiagnosed and usually fatal heterogeneous entity. Infections, drugs, autoimmune diseases and cancer are often triggers of the secondary hemophagocytic syndrome. Its physiopathogenic mechanism is explained by an impaired and ineffective function of the NK and T cytotoxic cells that leads to an ineffective and uncontrolled immune response, inducing cellular damage, multiorganic failure with macrophage proliferation and hemophagocytosis. The main objective of the different therapeutic options, commonly combinations of steroids and chemotherapy, is the suppression of the uncontrolled immune response. Occasionally, the clinical condition of some patients represents a contraindication for intensive treatment. We report a case of a severely burned patient that fulfilled the revised criteria for the hemophagocytic syndrome and was successfully treated with the combination of intravenous immunoglobulins and steroids.

Key words: hemophagocytic lymphohistiocytosis, hemophagocytosis, intravenous immunoglobulins

El síndrome hemofagocítico (SHF) representa una entidad infrecuente, subdiagnosticada, y de riesgo vital. El SHF secundario puede desencadenarse por numerosos factores, dentro de los cuales se describen infecciones, fármacos, enfermedades autoinmunes y neoplasias, que comparten como mecanismo fisiopatogénico la presencia de una función disminuida o defectuosa de células NK y linfocitos T citotóxicos. Ello resulta en una activación inmune inefectiva y descontrolada, que conduce al daño celular, falla multiorgánica y proliferación macrófagica con hemofagocitosis^{1,2}.

En los últimos años se han propuesto diferentes guías terapéuticas^{3,4}. En todos los casos, el objetivo primordial se basa en la supresión de dicha respuesta inmune descontrolada a través de la utilización de drogas inmunosupresoras/inmunomoduladoras, así como fármacos citotóxicos que incluyen esteroides, etopósido, metotrexato intratecal y ciclosporina. Dicha combinación en particular, fue la adoptada por la *Histiocyte Society* (HS) en 1994 y actualizada en el año 2004³. Dada la infrecuencia del SHF, no existen ensayos aleatorios y controlados que evalúen la eficacia de los tratamientos disponibles⁵. Ocasionalmente, la condición clínica de algunos pacientes con SHF impide la utilización de esquemas terapéuticos intensivos. Comunicamos un caso clínico que reúne los criterios diagnósticos revisados de SHF⁴, tratado con la combinación de esteroides e inmunoglobulinas endovenosas.

Recibido: 13-VII-2012

Aceptado: 13-XII-2012

Dirección postal: Dra. Carolina V. Mahuad, Servicio de Hematología,
Hospital Alemán, Av. Pueyrredón 1640, 1118 Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11) 482-7701 e-mail: cmahuad@hospitalaleman.com

Caso clínico

Varón de 24 años de edad, sin antecedentes relevantes de enfermedades, que presentó como consecuencia de un accidente laboral, quemaduras por solvente con compromiso del 80% de la superficie corporal (tipo AB 40% y tipo B 40%). Fue estratificado como grupo IV de gravedad de Benaim. Ingresó bajo sedoanalgesia en asistencia mecánica ventilatoria, con compromiso hemodinámico y requerimiento de inotrópicos. Se logró estabilización clínica del *shock* hipovolémico. Se realizaron escarotomías en ambos miembros superiores y tórax. Durante la internación requirió hemodiafiltración por falla multiorgánica debida a sepsis de foco cutáneo. En todas las oportunidades respondió al tratamiento antibiótico y de soporte oportunos. Presentó posteriormente sepsis de foco respiratorio: neumonía asociada al respirador con empiema pleural. Por múltiples episodios infecciosos recibió diferentes esquemas antibióticos durante su internación. Transcurrió con fiebre e inestabilidad hemodinámica como consecuencia de abscesos hepáticos. Requirió drenaje percutáneo de los mismos, con desarrollo en cultivos de *Klebsiella pneumoniae* multirresistente y *Enterococcus* vancomicina resistente. Re-

cibió como tratamiento fosfomicina, imipenem y colistin, esquema con el que se consiguió negativización de los cultivos. Posteriormente, y con estabilidad clínica y hemodinámica, presentó registros febriles con cultivos negativos persistentes. Los estudios por imágenes mostraron evolución favorable de los abscesos hepáticos, destacando en análisis sucesivos la presencia de bicitopenia progresiva (serie eritroide y mieloide) (Tabla 1). Se realizó estudio de médula ósea (Fig. 1A), en el cual se describió una médula ósea hipocelular para edad con cambios dishemopoyéticos leves trilineales, cambios megaloblásticos y granulaciones tóxicas en los granulocitos neutrófilos. Se destacó la hiperplasia histiocítica, sin claros signos de hemofagocitosis. Se interpretaron dichos cambios vinculables a los antecedentes infecciosos del paciente. Se intensificó la suplementación con ácido fólico, complejo vitamínico B y hierro. El paciente progresó con trombocitopenia, hematuria, sangrado espontáneo mucocutáneo y en sitios de venopuntura, requiriendo soporte con plasma fresco congelado y vitamina K. Ante dicho cuadro clínico de citopenia y coagulopatía, se realizó un nuevo estudio medular (Fig. 1B y Tabla 1) que evidenció una marcada hiperplasia histiocítica y hemofagocitosis, reuniendo entonces criterios

TABLA 1.– Síndrome hemofagocítico en un quemado. Determinaciones séricas realizadas en diferentes momentos de la internación. Los datos correspondientes a los análisis del 15/1 y 12/5/11 son resultados post tratamiento con inmunoglobulinas endovenosas

Fecha	Ferritina (ng/ml)	Hb (g/dl)	Neutrófilos (mil/mm ³)	Plaquetas (mil/mm ³)	Fibrinógeno (mg/dl)	Triglicéridos (mg/dl)	ASAT (UI/l)	ALAT (UI/l)
10/8/10	1623.5	6.9	1647	78 000	455	324	38	35
23/11/10	1927.4	7.7	2723	29 000	418	71	16	31
15/1/11	7418.9	8.8	1863	12 000	310	126	27	19
12/5/11	–	9.5	3325	60 000	–	–	–	–

ASAT: aspartato amino transferasa; ALAT: alanina amino transferasa

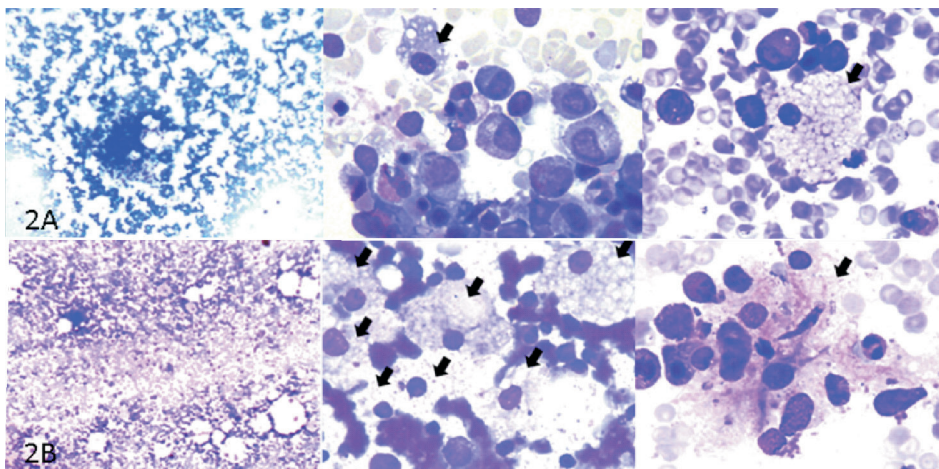


Fig.1.– Punción aspiración de médula ósea coloreada con tinción de May Grünwald-Giemsa. **A: Primer estudio medular.** De izquierda a derecha se observa en campo de menor aumento (10X) una médula ósea hipocelular para edad. En la foto central, en campo de mayor aumento (100X) se destaca con flecha negra la imagen de un histiocito. Se observan en las restantes series medulares cambios dishemopoyéticos megaloblásticos y granulaciones tóxicas en los granulocitos neutrófilos. En la última foto de este panel (100X) se destaca con flecha negra un histiocito con amplio citoplasma espumoso. No se observó hemofagocitosis en este estudio. **B: Segundo estudio medular.** De izquierda a derecha se observa en campo de menor aumento (10X) hiper celularidad para la edad. En la foto central, en campo de mayor aumento (100X) se destaca con flechas negras la notoria hiperplasia histiocítica. En la última foto de este panel (100X) se observa hemofagocitosis: células de diferentes líneas hematopoyéticas incluidas en el citoplasma de macrófagos medulares. Se observan asimismo, detritos celulares en su interior.

La Fig. puede observarse en color en www.medicinabuenaosaires.com

que permitieron confirmar el diagnóstico según los criterios diagnósticos revisados de SHF⁴. Se inició tratamiento con esteroides (meprednisona 1 mg/kg/día por sonda nasointestinal) e inmunoglobulinas humanas endovenosas (3 aplicaciones de 0.4 g/kg) cada 21 días. Al cuarto mes de haber iniciado dicho tratamiento se realizó un nuevo estudio medular, en el cual se describió hiperplasia histiocítica de menor jerarquía y disminución significativa de la hemofagocitosis; correlacionándose ello con hemogramas con citopenias leves e independencia transfusional, así como estabilidad clínica y hemodinámica sostenidas. Paralelamente, se realizaron múltiples autoinjertos en parches y homoinjertos. Al momento del alta, el paciente presentaba epitelización del 99% de las lesiones cutáneas. La internación tuvo una duración total de 453 días.

Discusión

Las quemaduras constituyen un desafío terapéutico multidisciplinario, ya que provocan desde alteraciones tisulares funcionales reversibles hasta necrosis o destrucción celular y muerte. El mecanismo lesional de los agentes físicos, químicos o biológicos que pueden producirlas, genera tanto la destrucción directa del tejido en contacto por coagulación protoplasmática, como por desencadenar alteraciones vasculares que llevan a la coagulación intravascular, incluyendo necrosis por isquemia sostenida. Los factores tiempo, edad, extensión, profundidad y localización, junto con las afecciones concomitantes, confieren la gravedad y evolución pronóstica del cuadro. Debido a la optimización en el manejo actual del *shock* hipovolémico e insuficiencia renal, la principal causa de muerte de los pacientes quemados en nuestros días, la determinan las infecciones recurrentes y la consecuente selección de gérmenes multirresistentes, que colocan a la sepsis como evento final⁶.

La clasificación de las quemaduras en superficiales y profundas se refiere al compromiso de las células germinativas de la epidermis. Las quemaduras tipo A son capaces de sanar por epidermización. En las quemaduras intermedias (AB) quedan brotes aislados de células germinativas que tienen la potencialidad de crecer como epitelio en forma excéntrica recubriendo espacios cruentos; y las quemaduras tipo B afectan todo el espesor cutáneo y son de resolución quirúrgica precoz: escarectomía⁶. El caso particular que nos ocupa presentaba al diagnóstico un 80% de su superficie corporal afectada por quemaduras de tipo AB y B.

El SHF es una condición hiperinflamatoria potencialmente fatal causada por una respuesta inmune estimulada pero inefectiva² y su incidencia es subestimada. Antes de iniciar los protocolos terapéuticos más modernos con esquemas de poliquimioterapia (dexametasona, etopósido, ciclosporina, metotrexate) o ciclosporina como monoterapia³, la supervivencia al año de los niños con SHF primario era cercana a 0%. Con la aplicación del protocolo HLH-94, la tasa de supervivencia se elevó al 55%, con posibilidades de alcanzar el 62% en pacientes con acceso al trasplante de células hematopoyéticas⁷.

Las manifestaciones clínicas se producen por hiperactivación del linfocito T CD8+ y macrófagos, por la proliferación, migración ectópica e infiltración de diferentes tejidos por dichas células, y por la hipercitoquinemia con niveles elevados y sostenidos de citoquinas proinflamatorias, lo que conduce a una disfunción multiorgánica progresiva y frecuentemente, la muerte^{2, 5, 8}. La interrelación de estos factores explica la presencia de fiebre, hepatoesplenomegalia, sangrados, *rash* cutáneos, síntomas neurológicos, ictericia; así como los hallazgos de laboratorio: bi-tricitopenia, coagulopatía, hiperlipidemia, hipofibrinogenemia, hiperferritinemia, elevación de transaminasas, hiperbilirrubinemia, hipoalbuminemia e hiponatremia⁵.

Para definir un SHF deben cumplirse 5 de los 8 criterios diagnósticos establecidos por la HS en base a los ensayos HLH-94 y HLH-2004: 1) fiebre ≥ 38 °C; 2) esplenomegalia; 3) citopenias de 2 o 3 linajes; 4) hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia; 5) hemofagocitosis en médula ósea, hígado, bazo o ganglio; 6) actividad baja o ausente NK; 7) ferritina ≥ 500 ng/dl; 8) elevación de sCD25⁴. Nuestro paciente presentaba fiebre, esplenomegalia, tricitopenia, hemofagocitosis en médula ósea e hiperferritinemia. No se realizaron dosajes de sCD25.

Los niveles del receptor soluble de IL-2 (sCD25), reflejarían el grado de activación de las células T. Su principal utilidad residiría en su especificidad en el momento del diagnóstico y en el seguimiento. Los niveles muy elevados de sCD25, son prácticamente exclusivos del SHF. Dado que se han descrito variaciones de los valores edad-dependientes, se requiere ajuste por esta variable².

La hemofagocitosis es un fenómeno que no es ni sensible, ni específico del SHF. Su presencia debe ser considerada como un elemento más. Dado que no todos los pacientes muestran en el inicio del SHF hemofagocitosis, tal como el caso que se presenta, su ausencia no descarta el diagnóstico; de todos, es el criterio considerado de menor peso⁴. En laboratorios especializados puede evaluarse la función de células NK, así como también los niveles de sCD163 (receptor para los complejos hemoglobina-haptoglobina y marcador de activación macrofágica); conformando datos de gran utilidad en el diagnóstico específico del SHF. Sin embargo, por el momento se trata de recursos no disponibles aún en forma extendida. Los niveles de sCD163 suelen elevarse en SHF secundarios fundamentalmente y se han asociado en forma directa con desenlaces fatales en pacientes con falla hepática y sepsis. Así como el sCD25, no solo tiene utilidad en el diagnóstico, sino también el seguimiento de pacientes con SHF secundario².

Según los datos publicados en el ensayo HLH-94, el tratamiento efectivo y temprano reduce la mortalidad del SHF del 95% al 30-35%^{7, 9}. El tratamiento inicial consiste en la combinación de tratamientos inmunosupresores y quimioterapia pro-apoptótica. A pesar del uso temprano de quimioterápicos para el tratamiento del SHF, recién con

la adición de etopósido se lograron remisiones sostenidas en SHF primarios. El etopósido es una droga citotóxica que tiene como blanco la línea monocitaria a través de la inhibición de la enzima topoisomerasa-2¹⁰. Exceptuando el caso del síndrome de activación macrófágico (SAM) asociado a enfermedades reumatológicas, todas las formas de SHF pueden ser tratados de la misma manera, con lo cual no es necesaria la discriminación entre SHF primario o secundario. Esta última diferenciación tiene cabida en la indicación del trasplante alogeneico de células progenitoras hematopoyéticas en los casos de SHF primarios, única opción terapéutica potencialmente curativa para este grupo².

No todos los pacientes necesitan iniciar su tratamiento con el protocolo completo. Recientemente se han desarrollado protocolos terapéuticos con agentes inhibidores de la producción de TNF, inhibidores/anticuerpos anti-IL-1 y anti-IL-6¹¹. Dentro de las terapias de rescate reportadas, se describen la plasmaféresis destinada a remover citoquinas, pulsos de esteroides con o sin anti-CD52 (alemtuzumab), antitrombina III, infliximab (anti-TNF) y el uso de daclizumab (anti-CD25). Aquellos pacientes con diagnóstico de SAM o SHF secundario a infecciones, pueden responder al tratamiento inicial con esteroides y ciclosporina A y/o inmunoglobulinas. Respecto de este último tratamiento, dos grandes series mostraron resultados promisorios con el uso de inmunoglobulinas endovenosas, especialmente en SHF secundario a infecciones^{12, 13}. En la serie de casos previamente publicada por nuestro grupo, la respuesta al tratamiento con gammaglobulinas endovenosas fue heterogénea en cuanto a la recuperación de las citopenias¹⁴. En este caso en particular, el objetivo del tratamiento con inmunoglobulinas y corticoides fue frenar el estado de hiperinflamación ocasionado por el SHF, en asociación con el tratamiento específico antibiótico para los diferentes cuadros sépticos intercurrentes en el transcurso de la internación, así como el drenaje del foco séptico en el caso de los abscesos hepáticos. Existen otras publicaciones en la literatura con desenlaces exitosos, siguiendo esta línea terapéutica en pacientes gravemente enfermos con SHF secundario, no candidatos para recibir tratamiento quimioterápico por su condición clínica¹.

El rol terapéutico de las inmunoglobulinas no se encuentra del todo aclarado: inducen la homeostasis inmunológica a través de la interferencia con moléculas coestimuladoras y la activación del complemento, la provisión de anticuerpos anti-idiotipo, el aporte pasivo de

anticuerpos, la supresión de la producción de anticuerpos, modulando la expresión y función de los receptores Fc sobre los macrófagos, suprimiendo la liberación de citoquinas, quemoquinas y moléculas de adhesión, así como alterando la activación, diferenciación y función efectora de células T¹.

Bibliografía

1. Argyraki CK, Gabeta S, Zachou K, Boulbou M, Polyzos A, Dalekos GN. Favourable outcome of life-threatening infectious-related haemophagocytic syndrome after combination treatment with corticosteroids and intravenous immunoglobulin infusions. *Eur J Intern Med* 2011; 22: e155-7.
2. Weitzman S. Approach to hemophagocytic syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011; 2011: 178-83.
3. Trottestam H, Horne A, Aricò M, et al. Chemoimmunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol. *Blood* 2011; 118: 4577-84.
4. Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, Filipovich AH, McClain KL. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2011; 118: 4041-52.
5. Shabbir M, Lucas J, Lazarchick J, Shirai K. Secondary hemophagocytic syndrome in adults: a case series of 18 patients in a single institution and a review of literature. *Hematol Oncol* 2011; 29: 100-6.
6. Endorf FW, Ahrenholz D. Burn management. *Curr Opin Crit Care* 2011; 17: 601-5.
7. Filipovich AH. The expanding spectrum of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011; 11: 512-6.
8. Canna SW, Behrens EM. Not all hemophagocytes are created equally: appreciating the heterogeneity of the hemophagocytic syndromes. *Curr Opin Rheumatol* 2012; 24: 113-8.
9. Marsh RA, Allen CE, McClain KL, et al. Salvage therapy of refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis with alemtuzumab. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60: 101-9 [Epub 2012 Apr 22]
10. Buyse S, Teixeira L, Galicier L, et al. Critical care management of patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Intensive Care Med* 2010; 36: 1695-702.
11. Gupta S, Weitzman S. Primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: clinical features, pathogenesis and therapy. *Expert Rev Clin Immunol* 2010; 6: 137-54.
12. Emmenegger U, Spaeth PJ, Neftel KA. Intravenous immunoglobulin for hemophagocytic lymphohistiocytosis? *J Clin Oncol* 2002; 20: 599-601.
13. Emmenegger U, Schaer DJ, Larroche C, Neftel KA. Hemophagocytic syndromes in adults: current concepts and challenges ahead. *Swiss Med Wkly* 2005; 135: 299-314.
14. Kleinert MM, Garate G, Osatnik J, Cicco J, Hunter B, Soria EJ. Síndrome hemofagocítico reactivo en pacientes graves. Comunicación de 4 casos. *Medicina (B Aires)* 2007; 67: 49-52.