

Niño con fiebre prolongada, hepatoesplenomegalia, pancitopenia y alteración multisistémica

D. Lozano Díaz, M.^aJ. Santiago Lozano, S. Sánchez Gonzalo, A. García González y C. Beléndez Bieler

Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

CASO CLÍNICO

Varón de 14 años, sin antecedentes personales y familiares de interés que presentó fiebre de hasta 40 °C axilar y odinofagia de 4 días de evolución. Fue tratado con paracetamol y amoxicilina, cediendo la odinofagia pero persistiendo la fiebre, y apareciendo decaimiento, cefalea frontal, vómitos y dolor articular. En la exploración física a su ingreso destacaba temperatura: 39,8 °C; FC 130 lat./min, FR: 35 resp./min; PA: < 85/40 mmHg; regular estado general, decaído, palidez mucocutánea intensa, frialdad distal de extremidades e hiperemia faríngea sin exudados; siendo normal el resto de la exploración.

Exploraciones complementarias

Hemograma: 22.800 leucocitos (95% granulocitos); Hb: 14,5 g/dl; plaquetas: 208.000. Bioquímica: glucosa: 95 mg/dl. Urea: 53 mg/dl. Creatinina: 1 mg/dl. Triglicéridos: 139 mg/dl. Calcio: 9,5 mg/dl. Proteínas totales: 6,8 mg/dl. Albúmina: 3,4 g/dl, GOT: 49 U/l. GPT: 11 U/l. Ácido láctico: 0,8 mM/l. PCR: 43,5 mg/dl; coagulación: INR: 1,32; tiempo de tromboplastina activado: 30,8 s (control: 29,6 s); fibrinógeno: 712 mg/dl. LCR 0 células/ μ l bioquímica normal, Gram: no se observan gérmenes; sedimento de orina, ecografía abdominal y radiografía de tórax normales. Ante la sospecha de shock séptico secundario a probable foco orofaríngeo se ingresa en la UCIP realizándose tratamiento con expansión de volumen, dopamina y cefotaxima, con rápida mejoría, siendo dado de alta a planta a las 48 h. El hemocultivo y cultivo del LCR fueron negativos.

En los días siguientes volvió a presentar fiebre hasta 39 °C, acompañada de abdominalgia, hepatoesplenomegalia, exantema pruriginoso maculopapuloso confluyente en tronco y extremidades fundamentalmente, y adeno-

patías laterocervicales 2 por 2 cm, no adheridas a planos profundos. En la radiografía de tórax se observó un infiltrado retrocardíaco izquierdo por lo que se sustituyó la cefotaxima por imipenem y se añade vancomicina. Las exploraciones complementarias realizadas dieron los siguientes resultados: serología virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, *Chlamydia pneumoniae*, parvovirus B19, rubéola, herpes, toxoplasma, rosa de Bengala, borrelia, rickettsia, fiebre botonosa, leishmania, *Chlamydia psittaci*: negativas. Urocultivo y coprocultivos negativos. Anticuerpos antinucleares, factor reumatoide y C3 y C4 normales. Ecocardiograma, aspirado de médula ósea y gammagrafía ósea: normales; TC abdominal: hepatoesplenomegalia. Posteriormente apareció diarrea líquida, labios secos, lengua agrietada, bradicardia sinusal y taquipnea. Ante la persistencia de la fiebre con negatividad de todos los cultivos y el deterioro progresivo se retiraron los antibióticos y se inició tratamiento con ácido acetilsalicílico, gammaglobulina intravenosa y corticoterapia sin mejoría. A los 15 días de evolución presentó crisis tónico-clónicas generalizadas, precisando ingreso en UCIP y tratamiento con midazolam y fenobarbital. En la TC y la RM cerebral no se encontraron alteraciones y en el EEG se observó un foco temporooccipital izquierdo. En la analítica al ingreso en la UCIP destacaba Hb: 9 g/dl; leucocitos 3.700 (65% granulocitos), plaquetas 107.000, fibrinógeno 82 mg/dl; triglicéridos: 926 mg/dl; ferritina 54623 μ g/dl, GOT: 331 U/l y GPT: 216 U/l.

PREGUNTAS

1. ¿Cuál es su diagnóstico?
2. ¿Con qué cuadros plantearía el diagnóstico diferencial?
3. ¿Cómo confirmaría el diagnóstico?

Correspondencia: Dra. M.^aJ. Santiago Lozano.
Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
O'Donnell, 50. 28009 Madrid. España.
Correo electrónico: macosantiago77@yahoo.es

Recibido en abril de 2006.
Aceptado para su publicación en mayo de 2006.

TABLA 1. Criterios diagnósticos del síndrome hemofagocítico y hallazgos al ingreso y en la evolución de nuestro paciente

Criterios diagnósticos precisa cumplir 5 de los 8 siguientes:	Criterios en nuestro paciente al ingreso	Criterios durante la evolución
Criterios clínicos		
Fiebre	Sí	18 días
Esplenomegalia	No	Sí
Criterios de laboratorio		
Citopenias		
Hemoglobina < 9 g/dl	14,5	9
y/o plaquetas < 100 \square 10 ⁹ /l	215	107
y/o neutropenia < 1.000 \square 10 ⁶ /l	22.800	1.000
Hipertrigliceridemia \geq 265 mg/dl	139	801
y/o Hipofibrinogenemia \leq 150 mg/dl	712	82
Criterios histológicos		
Hemofagocitosis en médula ósea, bazo o nódulos linfoides. No evidencia de malignidad	Negativa el 9º día de ingreso	Positiva en médula ósea el día 16 de ingreso
Nuevos criterios (su ausencia no es excluyente)		
Ausente o baja actividad de las células <i>natural-killer</i> (según laboratorio local)	No investigada	Baja
Ferritina \geq 500 μ g/l	No investigada	54.623
CD25 soluble (IL-2 receptor soluble)	No investigada	Normal
Otros signos clínicos que pueden estar presentes		
Hepatomegalia	No	Sí
Adenopatías	No	Sí
Alteraciones neurológicas (alteración de conciencia, meningismo, convulsiones)	No	Sí
Alteración del tiempo de protrombina	No	No

SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO

Ante la presencia de fiebre prolongada, hepatoesplenomegalia, alteración multisistémica, pancitopenia progresiva y triglicéridos elevados con cultivos negativos se sospechó un síndrome hemofagocítico (SHF), aunque el aspirado de médula ósea era negativo. Se realizaron biopsia de médula ósea, hígado y piel, encontrándose en la médula ósea disminución de precursores eritroides y varias imágenes de hemofagocitosis. La fiebre persistió a pesar del tratamiento con corticoides por lo que se asoció VP16 con lo que se consiguió una rápida desaparición de la fiebre y normalización de las alteraciones analíticas.

El SHF es una entidad clínica poco frecuente¹ debida a una disfunción de la inmunidad celular, bien por una alteración funcional de las células NK (*natural killer*), o por una proliferación excesiva de macrófagos activados secundaria a una reacción inflamatoria exagerada. Existen dos formas: el SHF familiar (de carácter autosómico recesivo por una mutación en el gen que codifica las perforinas)²; y el SHF secundario o reactivo a procesos neoplásicos, enfermedades autoinmunes o infecciosas (virus, parásitos o bacterias).

El diagnóstico diferencial debe realizarse con todas aquellas entidades infecciosas, neoplásicas y autoinmu-

nes que producen fiebre y esplenomegalia importante. Nuestro paciente empezó con un cuadro compatible con un shock séptico, que mejoró transitoriamente y durante su evolución se plantearon los diagnósticos diferenciales de enfermedad del colágeno, infección por virus de Epstein-Barr, enfermedades linfoproliferativas o enfermedad de Kawasaki (por lo que recibió tratamiento con aspirina y gammaglobulina, aunque no cumpliera los criterios diagnósticos).

La tabla 1 presenta los criterios diagnósticos³ internacionales, comparando con los que presentaba nuestro paciente. Pueden existir otros hallazgos como hepatomegalia, adenopatías, exantema cutáneo, alteraciones neurológicas (convulsiones, meningismo, alteración de conciencia), y prolongación del tiempo de protrombina. En ocasiones, tal como ocurrió en nuestro paciente, no se encuentran signos de hemofagocitosis en los primeros aspirados medulares. Por ello, si existe sospecha diagnóstica, es importante realizar estudios seriados de médula ósea, bazo, hígado ganglios linfáticos para poder confirmar el diagnóstico³.

El tratamiento del SHF se realiza con corticoides intravenosos. Si no se observa mejoría deben asociarse otros fármacos como el VP16, con el que en nuestro paciente se observó una rápida mejoría⁴. Otras medidas al-

ternativas son el trasplante de médula ósea, las inmunoglobulinas a altas dosis, plasmaféresis y exanguinotransfusión⁵.

En los casos familiares con tratamiento quimioterápico tan sólo se logran remisiones parciales por lo que el tratamiento de elección es el trasplante alogénico de médula ósea⁶.

En los SHF secundarios la evolución es imprevisible y depende de la causa subyacente. En nuestro paciente la falta de antecedentes familiares y personales y la buena evolución tras la instauración del tratamiento orientan a un SHF reactivo o secundario, probablemente a una infección, aunque no se haya logrado establecer la etiología.

En conclusión, ante un niño con fiebre, esplenomegalia y pancitopenia progresiva de causa desconocida debe pensarse en la posibilidad del SHF. Algunos datos como la hipertrigliceridemia y la hipofibrinogenemia pueden orientar el diagnóstico, que se confirma con biopsias seriadas de médula ósea en busca de la hemofagocitosis. Ante la sospecha clínica es importante instaurar el trata-

miento precozmente dado el riesgo de una evolución rápidamente fatal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Montiel L, Posadas JG, Domínguez G. Fisiopatología del síndrome hemofagocítico. *Med Int Mex.* 2005;21:75-81.
2. Larroche C, Mouthon L. Patogenesis of hemophagocytic syndrome. *Autoimmunity Reviews.* 2004;3:69-75.
3. Henter JI, Elinder G, Öst A, and the FHL Study Group of the Histiocyte Society. Diagnostic Guidelines for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Semin Oncol.* 1991;18:29-33.
4. Chen CJ, Huang YC, Jaing TH. Hemophagocytic syndrome: A review of 18 pediatric cases. *J Microbiol Immunol Infect.* 2004;37:157-63.
5. Soult Rubio JA, García Bernabeu V, Sánchez Álvarez MJ. Síndrome de activación del macrófago: un reto diagnóstico. *An Esp Pediatr.* 2002;56:165-7.
6. Henter JI, Samuel-Hone A, Aricó M, and the Histiocyte Society. Treatment of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis with HLH-94 Immuno-Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation. *Blood.* 2002;100:2367-73.