



CARTAS CIENTÍFICAS

Síndrome hemofagocítico-like secundario a faringitis por estreptococo del grupo A



Hemophagocytic-like syndrome secondary to group A streptococcal pharyngitis

Sra. Editora,

El síndrome hemofagocítico está caracterizado por una excesiva respuesta inflamatoria sistémica. Este síndrome se clasifica en diferentes subgrupos según su etiología. Las infecciones pueden actuar como desencadenantes de la cascada inflamatoria, siendo la infección por virus y, en concreto por el virus de Epstein-Barr, la más frecuente. Sin embargo, otros patógenos que incluyen bacterias, hongos o parásitos también pueden actuar como desencadenantes. No se ha publicado ningún caso de síndrome hemofagocítico secundario a infección por *Streptococcus pyogenes*, estreptococo del grupo A (SGA), aunque sí existen referencias a otros estreptococos en la literatura¹⁻³. En las últimas décadas se ha visto un aumento de la incidencia de infección estreptocócica y, por consiguiente, también de los cuadros graves asociados a esta⁴. Existe un creciente interés por conocer los factores de virulencia del SGA que inducen la inflamación, entre los que se encuentran su capacidad de segregar superantígenos^{5,6} capaces de provocar una estimulación excesiva de la inmunidad celular. Presentamos a continuación un caso de síndrome hemofagocítico-like secundario a infección por SGA.

Se trata de una paciente mujer de 6 años previamente sana que ingresa por cuadro febril prolongado a estudio. Presentaba fiebre de hasta 41 °C con ascensos frecuentes desde hacía 7 días, había sido valorada por este motivo en varias ocasiones en urgencias del hospital y desde hacía 4 días recibía tratamiento antibiótico con fenoximetilpenicilina vía oral por faringitis estreptocócica (tras positividad de test rápido de detección de antígeno estreptocócico), sin mejoría clínica. A la exploración las constantes eran normales, salvo T^a de 38,2 °C, presentaba un exantema generalizado eritrósico pruriginoso con afectación palmo-plantar, un enantema faríngeo petequial y adenopatías cervicales de características reactivas, sin presentar megalias a la palpación abdominal.

El análisis sanguíneo mostró elevación de reactantes de fase aguda con PCR 37,32 mg/l, PCT 0,9 ng/ml y ferritina de 1.469 ng/ml, afectación hepática con GOT 103 U/l, GPT 135 U/l y GGT 119 U/l, LDH de 555 U/l e hipertrigliceridemia de 242 mg/dl. En el hemograma se objetivó bicitopenia a

expensas de la serie blanca (con neutropenia de $0,8 \times 10^9/l$) y plaquetar ($91 \times 10^9/l$). Por su parte, la coagulación mostraba un Dímero D de 6.063 ng/ml. Se realizaron pruebas complementarias como parte del estudio etiológico (tabla 1). Para descartar que no se tratara de un síndrome de Kawasaki incompleto se completó estudio con ECG y ecocardiografía, que no mostraron hallazgos patológicos. Además, también se determinó la troponina T y la NT-ProBNP que resultaron normales. No existía evidencia de antecedente reciente de infección por SARS-CoV-2 por lo que tampoco impresionaba de un síndrome inflamatorio multisistémico secundario.

La principal sospecha diagnóstica, dada la clínica de fiebre prolongada y la alteración analítica con citopenias de 2 de las 3 líneas celulares, hipertrigliceridemia y aumento de los niveles de ferritina era que se tratara de un síndrome hemofagocítico secundario. Se solicitó el receptor soluble de IL-2 (CD25s) que resultó elevado: 2.904 U/ml (normal: < 623). Estrictamente, cumplía 4 de los 5 criterios clínico/analíticos (HLH-2004) necesarios para el diagnóstico. Siendo el quinto criterio a considerar el nivel de triglicéridos que presentaba la paciente que, a pesar de no ser >265 mg/dl como marcan estos criterios, estaban elevados (242 mg/dl). De ahí que consideremos que estamos ante un síndrome hemofagocítico-like secundario a infección por SGA.

Durante el ingreso se mantuvo con tratamiento antibiótico intravenoso con ampicilina. A diferencia de lo que ocurre en los síndromes hemofagocíticos desencadenados por virus, la paciente presentó mejoría progresiva sin un tratamiento específico, quedándose tras 24 h de ingreso afebril. El análisis de control previo al alta mostró tendencia a la mejoría de los parámetros inflamatorios, disminución de la ferritina a 923 ng/ml, mejoría de la hipertransaminasemia y hemograma normalizado. Tras 48 h de ingreso se dio de alta con seguimiento en consultas externas y tratamiento con amoxicilina vía oral hasta completar 10 días. El control en consultas mostró finalmente una normalización clínica y analítica.

Se conoce la capacidad del SGA de segregar superantígenos^{5,6} que estimulan la inmunidad celular. A su vez, los linfocitos T activados son la fuente del CD25s que actúa como mediador en la activación macrofágica presente en el síndrome hemofagocítico. Por lo tanto, en nuestra paciente se baraja la hipótesis de que la disregulación inmunológica que causó el estado hiperinflamatorio sistémico fuese desencadenada por superantígenos generados por el SGA, lo que resulta posible en otros estreptococos, aunque nunca se ha publicado con anterioridad en SGA, de ahí el interés de esta comunicación dado el creciente número de infecciones por SGA evidenciado y

Tabla 1 Pruebas complementarias realizadas y sus resultados

Prueba	Resultado	
FilmArray™ respiratorio	COVID-19, VRS, influenza A/B, adenovirus, coronavirus tipos HKU1/NL63/OC43/229E/MERS COV, metapneumovirus, enterovirus/rhinovirus, parainfluenza 1/2/3/4, <i>Bordetella parapertussis</i> , <i>Bordetella pertussis</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i>	Negativo
Mantoux	—	Negativo
Hemocultivo	—	Negativo
Serología	Toxoplasma, VIH, CMV, VEB. <i>Borrelia burgdorferi</i> , <i>Rickettsia conorii</i> , <i>Leishmania</i> , <i>Coxiella burnetii</i>	Ac IgG para VEB y CMV positivos, resto negativa
Cultivo faríngeo	—	Se detecta SGA
Rx de tórax	—	Normal
Ecografía abdominal	—	Normal
Ecocardio	—	Normal
ECG	—	Normal

Ac: anticuerpos; CMV: citomegalovirus; ECG: electrocardiograma; IgG: inmunoglobulina tipo G; Rx: radiografía; SGA: estreptococo del grupo A; VEB: virus de Epstein-Barr; VIH: virus de inmunodeficiencia humana; VRS: virus respiratorio sincitial,

la duda sobre un cambio en su virulencia actualmente en discusión.

Bibliografía

- Liu SS, Wang Y, Xue L, Ma C, Li CH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis due to *Streptococcus suis* in a 12-year-old girl: A case report. *Medicine* (Baltimore). 2019;98:e15136, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000015136>.
- Zhang J, Wang J, Gan J, Luo R, Chen X. The first case of *Streptococcus intermedius* brain abscess with hemophagocytic histiocytosis. *BMC Infect Dis*. 2022;22:627, <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-022-07600-2>.
- Choi YB, Yi DY. Fatal case of hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with group B streptococcus sepsis: A case report. *Medicine* (Baltimore). 2018;97:e12210, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000012210>.
- Cobo Vázquez E, Aguilera Alonso D, Carbayo T, Figueroa Ospina LM, Sanz Santaefemia F, Baquero Artigao F, et al. Epidemiology and clinical features of *Streptococcus pyogenes* bloodstream infections in children in Madrid, Spain. *Eur J Pediatr*. 2023;182:3057–62, <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-023-04967-5>.
- Proft T, Fraser JD. *Streptococcus pyogenes* Superantigens: Biological properties and potential role in disease. 2022 May 24

[updated 2022 Oct 4]. En: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, editores. *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations*. 2 nd ed. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center; 2022. Chapter 14.

- Wilde S, Johnson AF, LaRock CN. Playing With Fire: Proinflammatory Virulence Mechanisms of Group A *Streptococcus*. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:704099, <http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2021.704099>.

Elena Felipe Almira^{a,*}, Jose Miguel Sequí-Sabater^b, Inmaculada Vilaplana Mora^a, Carlos M. Angelats^a y Jose Miguel Sequí-Canet^a

^a Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Francisco de Borja, Gandía, Valencia, España

^b Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de la Ribera, Alzira, Valencia, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: elenafelipe02@gmail.com (E. Felipe Almira).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2024.01.003>
1695-4033/ © 2024 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).