

Nota clínica

Síndrome hemofagocítico: un simulador en un paciente con LAL-B en tratamiento con quimioterapia.

.....
 María Isabel Sanchez-Codez¹, Patricia Rodríguez-Campoy², Lorena Estepa-Pedregosa².

¹ Unidad de Gestión Clínica de Pediatría, Sección de Infectología Pediátrica, Hospital Universitario Puerta del Mar.

² Unidad de Gestión Clínica de Pediatría, Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital Universitario Puerta del Mar.

Recibido: 6/2019 Aceptado: 11/2019

Sanchez-Codez MI, Rodríguez-Campoy, Estepa-Pedregosa L. Síndrome hemofagocítico: un simulador en un paciente con LAL-B en tratamiento con quimioterapia. *Vox Paediatr* 2019; 26:19-21

Introducción

El síndrome hemofagocítico (SHF) es una complicación infrecuente y grave de la leucemia linfoblástica aguda tipo B (LAL-B). La inmunosupresión secundaria a la quimioterapia (QM) o las infecciones son sus principales desencadenantes¹⁻². Asimismo, se han implicado mutaciones genéticas descritas en las formas primarias³⁻⁴. Se describe un caso de SHF en contexto de LAL-B en fase de inducción quimioterapéutica, así como una revisión de la literatura médica de los últimos diez años.

Caso clínico

Niña de 13 años, previamente sana, diagnosticada el mes previo de LAL-B común de riesgo intermedio. Actualmente, en fase de inducción de quimioterapia según Protocolo SEHOP PETHEMA 2012 (asparaginasa, daunorrubicina y prednisona)⁵. Ingresa en la Unidad de Intensivos Pediátricos por probable shock séptico caliente refractario a catecolaminas, que responde a hidrocortisona y terlipresina. En la exploración presenta petequias y equimosis en abdomen, hepatomegalia y febrícula. En la analítica de sangre destaca pancitopenia (Hemoglobina 8,5 g/dl; 800 leucocitos con 380 neutrófilos/mm³ y 41.000 plaquetas/mm³), AST 96 UI/l, ALT 165 UI/l y PCR de 100 mg/L. Se trata con antibióticos y antifúngicos de amplio espectro y se inicia factor estimulante de colonias de granulocitos. Se le realiza radiografía de tórax y ecocardiografía que resultan normales. En la ecografía abdominal se evidencia hepatoesplenomegalia sin lesiones ocupantes de espacio ni hipertensión portal. Ante la sospecha de SHF, a los 5 días de ingreso, se solicita estudio en médula ósea (MO) y analítica dirigida destacando hipertrigliceridemia (314 mg/dl), hipofibrinogenemia (103 mg/dl), hiperferritinemia (1098 ng/ml) y elevación del CD25. No se determina la actividad de las células NK ni estudio genético del SHF. En el aspirado de MO se observan hemofagocitos con hipocelularidad de las tres series, sin infiltrados de la LAL-B. No se

identifican microorganismos en el urocultivo, hemocultivo, coprocultivo, cultivo de MO ni aspirado nasofaríngeo. Se solicitan serología y PCR en sangre de virus de hepatitis A, B y C, virus herpes simple y virus herpes 6, parvovirus B19, así como citomegalovirus (CMV) y virus de Epstein Barr (VEB) en MO siendo negativos. Al cumplir los criterios clínico-analíticos de 2004 para el SHF según la Sociedad Internacional del Histiocito⁶ se trata con inmunoglobulinas, etopósido, ciclosporina y dexametasona. Se administra profilaxis con metotrexato intratecal por pleocitosis e hiperproteinorraquia en líquido cefalorraquídeo. Evoluciona desfavorablemente, precisando desde su ingreso soporte vasoactivo y ventilatorio invasivo. Además, en los controles analíticos persiste empeoramiento de la hipertransaminasemia, hiperbilirrubinemia (20 mg/dl) y pancitopenia a pesar de transfusiones de concentrado de hematíes y plaquetas diarias. Debido al curso refractario del SHF, se solicita uso compasivo de alemtuzumab. A las tres semanas presenta daño renal agudo que precisa terapia renal sustitutiva con hemodiafiltración. El empeoramiento respiratorio y cardiocirculatorio con fibrilación ventricular cede con cuatro choques de cardioversión y amiodarona en bolo. A las tres horas comienza con inestabilidad hemodinámica progresiva que evoluciona a bradicardia grave sin respuesta a maniobras de reanimación cardiopulmonar avanzada.

Discusión

El SHF consiste en un defecto de citotoxicidad con proliferación de linfocitos T, producción de citoquinas y conversión de macrófagos a hemofagocitos de manera incontrolada. La mortalidad es elevada, con tasas de supervivencia con tratamiento a los 6 meses del 60%¹. La mayoría de los casos descritos en contexto de LAL son de la estirpe T, aunque se han expuesto en la LAL-B^{2,7}. Tabla 1. Se puede desarrollar previo al diagnóstico de neoplasia⁸, por la hiperinflamación y liberación de las citoquinas de las células tumorales, así como durante la quimioterapia, por la inmunosupresión de esta última¹⁻². En la revisión de la literatura

Autor para correspondencia: María Isabel Sánchez-Códez.
 mscodez1990@gmail.com.

Tabla 1. Características de los pacientes con SHF y LAL-B

Paciente	Edad al diagnóstico de la neoplasia (años)	Sexo	Fase de QM Diagnóstico del SHF	Antecedente infeccioso	Tratamiento del SHF con anticuerpo monoclonal	Mortalidad	Referencia
1	2	Varón	Inducción	-	No	No	(7)
2	2	Varón	Previo al diagnóstico de LAL-B	Bacteriemia por <i>neumococo</i>	No	No	(4)
3	5	Varón	Concurrente a la LAL-B	Bacteriemia por <i>estreptococo del grupo G</i>	No	Exitus por FMO	(4)
4	2	Mujer	Concurrente a la LAL-B	Candidiasis sistémica	No	Exitus	(4)
5	2	Varón	Mantenimiento	-	No	No	(11)
6	0,5	Varón	Mantenimiento	Influenza A	No	Exitus	(10)
7	7,5	Mujer	Tras inmunosupresión por TMO	CMV, VEB, VHH6, <i>Aspergillus</i>	Daclizumab	Exitus por EICH	(10)
8	1,5	Mujer	Consolidación	CMV por serología VRS	No	No	(3)
9	8	Varón	Inducción	-	No	No	(8)
10	3	Varón	Mantenimiento	<i>Parvovirus B19</i> por PCR sangre y serología	No	No	(9)
11	17	Varón	Tras inmunosupresión por TMO y TCH	VEB en cerebro en autopsia	No	Exitus	(12)
12	9	Mujer	Concurrente a la LAL-B	<i>Parvovirus B19</i> por serología (IgM)	No	No	(2)
13	15	Mujer	Mantenimiento	CMV por serología (IgM) y antigenemia pp65	No	No	(2)
14	16	Mujer	Concurrente a la LAL-B	-	No	No	(1)
15	4	Mujer	Inducción	<i>E.coli</i> y VHS	No	No	(1)
16	0,5	Varón	Inducción	-	No	Exitus por recaída del SHF	(1)
17	2.2	Mujer	Mantenimiento	CMV	No	No	(1)

SHF: síndrome hemofagocítico. LAL-B: leucemia linfoblástica aguda tipo B, QM: quimioterapia, FMO: fallo multiorgánico, TMO: trasplante de médula ósea, CMV: citomegalovirus, VEB: virus Epstein Barr; VHH6: virus herpes humano tipo 6, EICH: enfermedad de injerto contra huésped, VRS: virus respiratorio sincitial, TCH: trasplante de células hematopoyéticas, VHS: virus herpes simple.

expuesta, la mayoría presenta desencadenantes infecciosos; siendo VEB y CMV los más frecuentes, aunque hay que descartar otros agentes como *Parvovirus B19*^{2,9}. Asimismo, es necesario considerar esta entidad ante un cuadro inflamatorio sistémico y/o fiebre refractaria a antibióticos y antifúngicos de amplio espectro. La pancitopenia y la esplenomegalia en fase de remisión de la leucemia también nos alertan de esta complicación⁸. En nuestro caso, el cuadro de shock, tratado inicialmente como séptico, junto con la afectación hepática, la pancitopenia y la hepatoesplenomegalia, fueron claves para sospechar el diagnóstico de forma precoz.

De los casos descritos en LAL-B, sólo un paciente recibió anticuerpos monoclonales, daclizumab (anti-CD25), con fallecimiento a los 11 días por enfermedad de injerto con-

tra huésped¹⁰. Dicha terapia permite la inducción para el trasplante de células hematopoyéticas. En nuestro caso, se optó por alemtuzumab (anti-CD52) usado en SHF refractario en pediatría; debido al mejor pronóstico de casos secundarios de LAL-B con respecto a los casos de LAL-T, como se ha descrito previamente⁹.

Conclusiones

El SHF es una entidad simuladora de cuadros clínicos frecuentes en pediatría como la sepsis. Debe sospecharse ante fiebre, citopenia, esplenomegalia y/o signos de afectación hepática en un paciente con LAL-B controlada y solicitar marcadores inmunitarios más específicos (ferritina, fibrinógeno, actividad de células NK y hemofagocitosis). Su tratamiento precoz es fundamental por su elevada mortalidad.

Bibliografía

- 1.- Lehmberg K, Sprekels B, Nichols KE, Woessmann Q, Müller I, Suttorp M et al. Malignancy-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis in children and adolescents. *Br J Haematol.* 2015; 170: 539-49.
- 2.- Moritake H, Kamimura S, Nunoi H, Nakayama H, Suminoe A, Inada H et al. Clinical characteristics and genetic analysis of childhood acute lymphoblastic leukemia with hemophagocytic lymphohistiocytosis: a Japanese retrospective study by the Kyushu-Yamaguchi Children's Cancer Study Group. *Int J Hematol.* 2014; 100:70-8.
- 3.- Devecioglu O, Anak S, Atay D, Aktan P, Devecioglu E, Ozalp B, Saribeyoglu E. Pediatric acute lymphoblastic leukemia complicated secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2009; 53:491-2.
- 4.- O'Brien MM, Lee-Kim Y, George TI, McClain KL, Twist CJ, Jeng M. Precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia presenting with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2008; 50:381-3.
- 5.- Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica/Programa para el estudio de la Terapéutica en Hemopatía Maligna. *Tratamiento de la Leucemia Aguda Linfoblástica de Nuevo Diagnóstico (para niños mayores de un año y menores de 19 años). Recomendaciones terapéuticas LAL/SEHOP-PETHEMA 2013 versión 2.0.* 2014.
- 6.- Astigarraga I, Gonzalez-Granado LI, Allende LM, Alsina L. Hemophagocytic syndromes: the importance of early diagnosis and treatment. *Anales de Pediatría* 2018; 124. e1-124.e8.
- 7.- Breakey VR, Abdelhaleem M, Weitzman S, Abla O. Hemophagocytic lymphohistiocytosis onset during induction therapy for precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2008; 30:956-8.
- 8.- Kelly C, Salvi S, McClain K, Hayani A. Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with precursor B acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2011; 56:658-60.
- 9.- Matsubara K, Uchida Y, Wada T, Iwata A, Yura K, Kamimura K, et al. Parvovirus B19-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in a child with precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia under maintenance chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2011; 33:565-9.
- 10.- Lackner H, Urban C, Sovinz P, Benesh M, Moser A, Schwinger W. Hemophagocytic as severe adverse event of antineoplastic treatment in children. *Haematologica.* 2008; 93:291-4.
- 11.- Furutani A, Imamura T, Ueda I, Takanashi M, Hirashima Y, Nakatani T, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis during maintenance treatment of precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol.* 2008; 88:610-2.
- 12.- Fujii T, Shimada K, Tanaka S, Tanaka H, Amano I, Kimura H, et al. An autopsy case of B lymphoblastic leukemia/lymphoma with hemophagocytic syndrome infiltrating in the central nervous systems. *Rinsho Byori.* 2013; 61:679-84.