



Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



COMUNICACIONES CLÍNICAS

Trombopenia severa en paciente con tuberculosis y síndrome hemofagocítico

Severe thrombopenia in patient with tuberculosis and hemophagocytic syndrome

R. Fernández Rodríguez^{a,*}, V. Pérez Carral^a, R.C. Gómez Fernández^a,
C. Ulibarrena Redondo^b, C. Mejuto Rodríguez^a y M. Bustillo Casado^a

^a Unidad de Enfermedades Infecciosas, Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, Ourense, España

^b Unidad de Enfermedades Infecciosas, Servicio de Hematología, Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, Ourense, España

Recibido el 25 de agosto de 2011; aceptado el 17 de octubre de 2011

Disponible en Internet el 15 de diciembre de 2011

Introducción

El síndrome hemofagocítico (SH) es una enfermedad infrecuente caracterizada por una proliferación benigna de histiocitos maduros (morfológicamente normales) y una descontrolada fagocitosis de plaquetas, eritrocitos y linfocitos, así como de algunos precursores hemáticos en la médula ósea y en el sistema reticuloendotelial. El SH, también denominado linfohistiocitosis hemofagocítica, puede ser primario o secundario. El SH primario o linfohistiocitosis hemofagocítica familiar tiene una base genética y afecta más a menudo a niños. El SH secundario o reactivo puede ocurrir a cualquier edad y se asocia a infecciones, neoplasias, enfermedades autoinmunes o reacciones de hipersensibilidad a fármacos¹⁻³. Es muy infrecuente la asociación de SH con la infección por *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*). Presentamos un caso de tuberculosis en el que un SH causó una severa trombopenia.

Caso clínico

Varón de 22 años, que presenta sensación febril de un mes de evolución con sudoración nocturna. Acude a urgencias por fiebre de 39-40 °C en la última semana, con escalofríos y una marcada postración. En la exploración física destacaba: temperatura de 40 °C, adenopatías blandas supraclaviculares de 1-1,5 cm sin signos inflamatorios y una hepatomegalia lisa de 12 cm y esplenomegalia de 15 cm, no dolorosas. La prueba de la tuberculina fue negativa al ingreso y a los 10 días. En el estudio analítico destacaba: 2.500 leucocitos/ μ l, hemoglobina 10,6 g/dl, plaquetas 80.000/ μ l. Estudio de coagulación normal, fibrinógeno 375 mg/dl. Lactato deshidrogenasa (LDH) 2.241 U/l, fosfatasa alcalina (FA) 234 U/l, alaninoaminotransferasa (ALT) 161 U/l, aspartatoaminotransferasa (AST) 256 U/l, gammaglutamiltranspeptidasa (GGT) 76 U/l, ferritina 13.313 ng/ml, proteína C reactiva 8,5 mg/dl, beta 2 microglobulina 3,51 μ g/ml. La radiografía de tórax era normal y la tomografía computarizada (TC) torácica demostraba un patrón reticulonodulillar tenue en lóbulo superior derecho y ambos lóbulos inferiores. Los hemocultivos fueron negativos. Los estudios serológicos para Salmonella, virus de Epstein-Barr, virus de la hepatitis A, B, C y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) fueron negativos. El frotis de sangre periférica

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ricardof@mundo-r.com
(R. Fernández Rodríguez).

mostraba una fórmula leucocitaria normal, sin blastos ni reacción leucoeritroblástica. En la biopsia de ganglio cervical no se observaron granulomas, pero la tinción con auramina mostró bacilos ácido-alcohol resistentes. Se inició tratamiento con isoniazida 300 mg/d, rifampicina 600 mg/d y pirazinamida 25 mg/kg/d v.o. que se suspendió a las 48 horas por urticaria. Se realizó broncoscopia que fue normal desde el punto de vista macroscópico, la tinción de auramina era negativa en el lavado broncoalveolar pero la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) resultó positiva para *M. tuberculosis complex*. Se reinstauró a dosis progresivas los fármacos tuberculostáticos antes citados y además etambutol 20 mg/kg/d. Inicialmente la evolución clínica fue favorable con menor hepatoesplenomegalia y mejoría de las alteraciones del perfil hepático, aunque persistía la fiebre. A los 7 días del tratamiento tuberculostático a dosis plenas se intensificó la astenia, la fiebre y la sudoración y en el hemograma: hemoglobina 9 g/dl, leucocitos 3.200/ μ l, plaquetas 1.000/ μ l. Ante esta pancitopenia con intensa trombopenia se realizó punción aspiración de médula ósea donde no se demostró infiltración neoplásica ni granulomas, y la tinción de auramina fue negativa. Se observaba un aumento difuso de macrófagos de aspecto morfológico normal, con material celular en su citoplasma, con un marcado fenómeno de hemofagocitosis (figs. 1 y 2). Se continuó tratamiento con los 4 tuberculostáticos y se asoció prednisona (1 mg/kg/d) y gammaglobulinas hiperinmunes 40 g/d durante 5 días. Se transfundieron 6 unidades de plaquetas/d durante tres días y se administró de nuevo gammaglobulinas hiperinmunes a la misma dosis 5 días después de finalizar el primer ciclo. La trombopenia grave (1.000 a 10.000 plaquetas/ μ l) se prolongó dos semanas. Se procedió a biopsia de médula ósea donde no se evidenciaba el fenómeno hemofagocítico y el componente megacario-cítico estaba preservado. A las 24 horas de realizarse este estudio se observó una rápida recuperación de la trombopenia y la remisión del cuadro febril. El paciente no presentó sangrados ni infecciones intercurrentes. En el momento del alta hospitalaria el hemograma demostraba 93.000 plaquetas/ μ l, 4.500 leucocitos/ μ l, hemoglobina 11,2 g/dl. Se confirmó en el cultivo de Lowenstein la tuberculosis

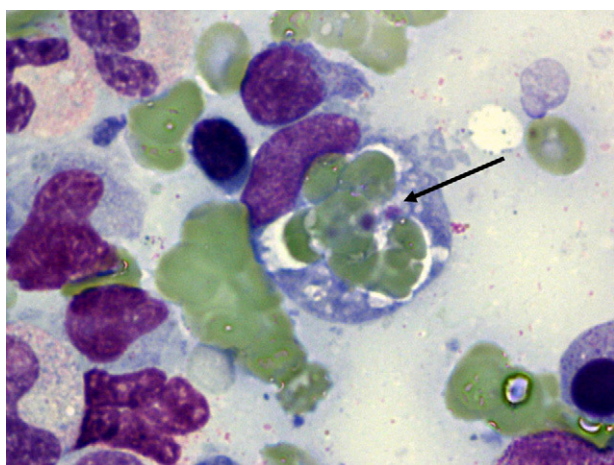


Figura 1 Aspirado de médula ósea del paciente. 400 \times . May-Grünwald-Giemsa. Macrófago con hematíes fagocitados en su interior (flecha continua).

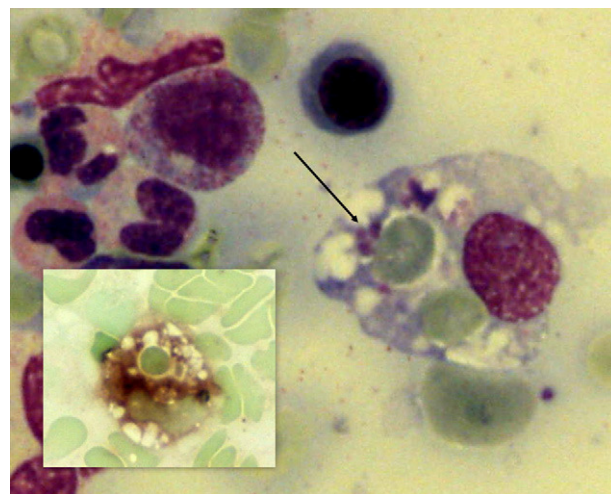


Figura 2 Aspirado de médula ósea del paciente. 400 \times . Macrófago en cuyo interior se observan hematíes y otras estructuras celulares que podrían corresponderse con plaquetas (flecha continua). En el recuadro inferior, tinción de α -naftil-butirato-esterasa: positividad característica en el citoplasma de las células de estirpe monocitaria; imagen «en negativo» del núcleo y de los hematíes fagocitados.

pulmonar y ganglionar aunque fue negativo en médula ósea. A los dos meses se cambió el tratamiento a isoniazida 300 mg/d y rifampicina 600 mg/d durante 10 meses más. El paciente continúa asintomático al año de finalizar este tratamiento.

Discusión

La clínica del SH se caracteriza por fiebre prolongada, linfadenopatías, hepatoesplenomegalia, citopenias e hiperrferritinemia. Ante un enfermo con estos datos se debe sospechar de SH, aunque todas estas alteraciones puedan ser debidas a otras enfermedades más comunes. En la mayoría de casos el diagnóstico se fundamenta en la demostración de la hemofagocitosis en la médula ósea, bazo o ganglios linfáticos^{1,3-6}. Risdall⁷ describió el SH en 1979 en pacientes con infección por el virus de Epstein-Barr que es la etiología infecciosa con que mayor frecuencia se asocia. También se ha relacionado con otras infecciones víricas (virus herpes simple, virus de la inmunodeficiencia humana, citomegalovirus, etc.), bacterianas (*Brucella*, *Salmonella typhi*, mycobacterias, etc.), fúngicas (*Histoplasma capsulatum*, *Aspergillus*, *Candida*, etc.) y parasitarias (*Leishmania*, *Plasmodium*, etc.). Destaca una mayor prevalencia de los patógenos intracelulares que inducen respuestas inmunes mediadas por linfocitos Th1. Entre las neoplasias que se asocian con SH destacan los linfomas, en especial los linfomas de células T. Menos frecuentes en el SH secundario son las enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Still, artritis reumatoide, etc.) Hay casos idiopáticos y alguno relacionado con hipersensibilidad a fármacos (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, etc.)^{1,3,4}.

La etiopatogenia del SH es poco conocida. Existe una inadecuada respuesta de los linfocitos Th1 con una mayor producción de citocinas proinflamatorias (interferón ganma,

Tabla 1 Criterios diagnósticos para síndrome hemofagocítico

Criterios clínicos y de laboratorio (se requieren 5):

- Fiebre
- Esplenomegalia
- Citopenia en ≥ 2 líneas celulares:
 - Hemoglobina ≤ 9 g/dl
 - Plaquetas $\leq 100.000/\text{mcl}$
 - Neutrófilos $\leq 1.000/\text{mcl}$
- Hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia:
 - Triglicéridos > 3 mmol/l
 - Fibrinógeno $< 1,5$ g/l
- Ferritina ≥ 600 $\mu\text{g/l}$
- CD25 ≤ 2.400 U/25 ml
- Disminución/ausencia de actividad *natural killer*
- Hemofagocitosis en médula ósea o ganglios linfáticos

interleucinas IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18, factor de necrosis tumoral FNT alfa, etc.) que activan los macrófagos que fagocitan las células hematopoyéticas. Es una «enfermedad de citocinas». Los pacientes con SH secundario desarrollan alteraciones funcionales y cuantitativas de los linfocitos T citotóxicos y células *natural killer* (NK) que ocasionan un defecto en la actividad citotóxica frente a las células portadoras de antígenos, con una persistencia o proliferación de los microorganismos o agentes extraños, que a su vez estimulan el sistema inmunológico. Hay una disregulación de la respuesta inmune que no finaliza, manteniéndose elevados los niveles de citocinas y de marcadores de la activación macrófaga (ferritina, β 2 microglobulina, etc.)^{1,4-6,8-11}.

Los criterios diagnósticos de SH han sido protocolizados por *The Histiocytic Society*: se requieren 5 de 8 criterios clínicos y de laboratorio (tabla 1)³⁻⁶. Nuestro paciente tenía fiebre, esplenomegalia, citopenias, hiperferritinemia y hemofagocitosis marcada en médula ósea como criterios diagnósticos. Otros parámetros valorables como la disminución de la actividad «*natural killer*» o el ascenso en la concentración de CD 25 (cadena alfa del receptor de la IL-2) no están al alcance de todos los laboratorios.

Brastianos et al.¹ revisan una serie de casos de SH asociados a tuberculosis, publicados en la literatura anglosajona. La mitad de los pacientes tenían alguna enfermedad de base (insuficiencia renal crónica/hemodiálisis, trasplante renal, diabetes, infección VIH, etc.) y en el 83% de los casos existía una localización extrapulmonar de la tuberculosis. En todos los casos hubo demostración de la histiocitosis y evidencia de hemofagocitosis en el aspirado o biopsia de la médula ósea. Nuestro paciente estaba previamente sano, tenía tuberculosis pulmonar y extrapulmonar y en su evolución destacamos la intensidad de la trombopenia (1.000/ μl).

El SH es infrecuente aunque posiblemente esté infradiagnosticado, por lo que es difícil valorar su incidencia real. A menudo la progresión del SH es rápida y de evolución fatal, con una mortalidad en el 22-60% de los casos. Su diagnóstico precoz requiere un alto índice de sospecha al poder coincidir sus manifestaciones clínicas con las de otras enfermedades asociadas. Se han descrito como factores predictores de peor pronóstico: edad superior a los 30 años, hiperferritinemia, trombopenia, coagulación intravascular

diseminada y elevación de los niveles de beta 2 microglobulina. El inicio de un tratamiento precoz tanto del SH como de la enfermedad relacionada mejorará este pronóstico^{1,3,12}.

En el tratamiento del SH es fundamental tratar la causa desencadenante o enfermedad asociada y realizar la terapia transfusional que requieran las citopenias. Se han usado diferentes tratamientos inmunomoduladores en el SH secundario: corticoesteroides, inmunoglobulinas intravenosas, globulina antitumoral, ciclosporina A, etopósido y plasmáferesis. Dado lo infrecuente que es el SH se hace inviable la realización de ensayos clínicos aleatorizados que nos indiquen cuál es la eficacia de cada uno de estos tratamientos^{4-6,8-12}.

Se ha comunicado un mal pronóstico del SH asociado a tuberculosis con una mortalidad aproximada del 50% aunque el tratamiento tuberculostático y la terapia inmunomoduladora consiguen una mejor evolución¹. En los casos de SH asociado a tuberculosis se recomienda un tratamiento inmunomodulador, pero lo fundamental es la instauración inmediata del tratamiento tuberculostático.

La tuberculosis debe incluirse en el diagnóstico diferencial de las causas infecciosas del SH y, por otra parte, se debe sospechar SH en todo paciente con tuberculosis que tenga una mala evolución clínica, con fiebre persistente, adenopatías, esplenomegalia, citopenias y marcadores de activación macrófaga como hiperferritinemia. El diagnóstico precoz de ambas entidades, tuberculosis y SH, es crucial para disminuir la alta mortalidad de esta asociación^{4,8,9,11}.

Bibliografía

1. Brastianos PK, Swanson JW, Torbenson M, Sperati J, Karakousis PC. Tuberculosis-associated haemophagocytic syndrome. *Lancet Infect Dis*. 2006;6:447-54.
2. Mancebo E, Allende LM, Guzmán M, Paz-Artal E, Gil J, Urrea-Moreno R, et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis in an adult patient homozygous for A91V in the perforin gene, with tuberculous infection. *Haematologica*. 2006;91:1257-60.
3. Dhote R, Simon J, Papo T, Detournay B, Sailer L, Andre MH, et al. Reactive hemophagocytic syndrome in adult systemic disease: report of twenty six cases and literature review. *Arthritis & Rheumatism*. 2003;49:633-9.
4. Claessens YE, Pene F, Tulliez M, Cariou A, Chiche JD. Life-threatening hemophagocytic syndrome related to mycobacterium tuberculosis. *European Journal of Emergency Medicine*. 2005;13:172-4.
5. Henter JL, Horne A, Arico M, Egeler RM, Filipovich AH, Imasku S, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48:124-31.
6. Andaluz Ojeda D, Francisco Amador A, Bobillo de Lamo F, Medina Marrero L, Parra Morais L. Síndrome hemofagocítico reactivo ¿una entidad infradiagnosticada? *Rev Clin Esp*. 2010;210:e7-9.
7. Risdall RJ, McKenna RW, Nesbit ME, Krivit W, Balfour HH, Simmons RL, et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome. *Cancer*. 1979;44:993-1002.
8. Su NW, Chen CK, Chen GS, Hsieh RK, Chang MC. A case of tuberculosis-induced hemophagocytic lymphohistiocytosis in a patient under hemodialysis. *Int J Hematol*. 2009;89:298-301.
9. Chien CC, Chiou TJ, Lee MY, Hsiao LT, Kwang WK. Tuberculosis-associated hemophagocytic syndrome in a hemodialysis patient with protracted fever. *Int J Hematol*. 2004;79:334-6.

10. Gupta AP, Parate SN, Bobhate SK, Anupriya. Hemophagocytic syndrome: a cause for fatal outcome in tuberculosis. *Indian J Pathol Microbiol.* 2009;52:260–2.
11. Lee SW, Wang CY, Lee BJ, Kuo CY, Kuo CL. Hemophagocytic syndrome in miliary tuberculosis presenting with noncaseating granulomas in bone marrow and liver. *J Formos Med Assoc.* 2008;107:495–9.
12. Kaito K, Kobayashi M, Katayama T, Otsubo H, Ogasawara Y, Sekita T, et al. Pronostic factors of hemophagocytic syndrome in adults: analysis of 34 cases. *Eur J Haematol.* 1997;59:247–53.