



## CARTAS CIENTÍFICAS

## Afectación hepática grave como debut de un síndrome hemofagocítico



### Severe liver disease as first sign of a haemophagocytic syndrome

El síndrome hemofagocítico (SHF) es un grave síndrome clínico, caracterizado por una reacción hiperinflamatoria generalizada e incontrolada, de causa hereditaria o adquirida, secundaria a una activación excesiva de histiocitos y linfocitos que condiciona una intensa respuesta citoquinica. Las causas más frecuentes inductoras del SHF son las infecciosas (viral principalmente), seguida de las tumorales (hematológicas frecuentemente) y las asociadas a enfermedad reumatológica o inmune.

Este síndrome se diagnostica clínicamente por el cumplimiento de unos criterios clínicos e histopatológicos (HLH-2004) en el que se incluyen fenómenos de hemofagocitosis en médula ósea o en otros tejidos como bazo, hígado, ganglios linfáticos y líquido cefalorraquídeo.

El tratamiento se basa en la aplicación de esteroides, inmunomoduladores y etopósido, junto con terapia de soporte<sup>1</sup>.

La afectación hepática en este síndrome es frecuente, aunque suele ser leve, y en ocasiones precede al resto de manifestaciones de enfermedad. Presentamos el caso de un paciente con SHF que inició con afectación hepática grave.

Varón de 53 años, agricultor, uso correcto de herbicidas y plaguicidas, contacto con topillos y galgos.

Ingresa con un cuadro de ictericia y coluria de una semana de evolución. Se objetiva inicialmente una bilirrubina de 13,4 mg/dl, GOT/GPT 1.434/2.412 UI/l. Sin datos clínicos, analíticos ni ecográficos de severidad, se acuerda seguimiento y estudio ambulatorio de su hepatitis, volviendo a ingresar 8 días después debido a un empeoramiento bioquímico.

El diagnóstico diferencial excluyó razonablemente causa infecciosa (VHA, VHB, VHC, VHE, VIH, VEB, VHS1, VHS2, PVB19, CMV y TBC), autoinmune (ANA, ANCA, MPO, AMA, AML y anti-LKM, todos negativos), Wilson (cobre orina 24 h normal) y origen tóxico-farmacológico. Las pruebas de imagen mostraron esplenomegalia, sin hipertensión portal ni líquido ascítico.

Los valores analíticos alcanzaron picos de: bilirrubina 48 mg/dl, creatinina 2 mg/dl y GOT/GPT 2.310/2.870 UI/l, INR 1,4 y albumina 2 g/dl. El hemograma mostró una

trombocitopenia leve 130.000  $\mu$ l y neutropenia oscilante (nadir de neutrófilos 1.000  $\mu$ l).

Se realizó biopsia hepática, y se inició tratamiento con metilprednisolona 1 mg/kg día. La GOT/GPT y bilirrubina presentaron un rápido descenso hasta su normalización. Sin embargo, se produjo un empeoramiento de la anemia y la trombocitopenia.

El resultado histológico de la biopsia hepática concluyó una hepatitis aguda con patrón colestásico, focos de necrosis y células de Kupffer con afectación perivenular con pigmentos y focos de colangitis aguda.

En este momento, con la existencia de una esplenomegalia, citopenias descritas, ferritina 2.420 ng/ml, triglicéridos > 420 mg/dl, hepatitis aguda y fallo renal, se sospecha un posible SHF. Se realiza aspirado de médula ósea, observándose una médula normocelular con abundantes fenómenos de hemofagocitosis. Se diagnostica finalmente un SHF cumpliendo 5 criterios (HLH-2004), y se inicia protocolo HLH-94 (etopósido, dexametasona), terapia de soporte y profiláctica (aciclovir, voriconazol). Durante el mismo, el paciente desarrolló sepsis por *P. aeruginosa*, falleciendo a los pocos días por una hemorragia cerebral extensa.

El diagnóstico del SHF exige un alto grado de sospecha clínica. Los criterios diagnósticos vigentes fueron descritos en 2004 (HLH) e incluyen: fiebre, esplenomegalia, citopenias, hiperferritinemia, hipofibrinogenemia o hipertrigliceridemia, fenómenos hemofagocíticos, elevación CD25<sup>+</sup> y la disminución de activación de las células NK; siendo necesario el cumplimiento de al menos 5 para realizar el diagnóstico<sup>1</sup>.

Nuestro paciente cumplía 5 de los criterios reseñados, entre ellos, la presencia de fenómenos de hemofagocitosis medular. En el estudio etiológico no se pudo identificar la causa inductora de SHF, como ocurre hasta en la cuarta parte de los adultos con SHF descritos en la literatura<sup>2</sup>.

El hígado es uno de los órganos más frecuentemente afectados en el SHF, presentándose como una alteración en el perfil hepático hasta en el 98% de los pacientes, con valores de bilirrubina entre 3-25 mg/dl y elevación moderada de las transaminasas<sup>3</sup>. Se han descrito también cuadros de fallo hepático fulminante que han precisado trasplante hepático<sup>4</sup>. Nuestro paciente presentó como inicio de este síndrome una afectación hepática grave con bilirrubina que llegó a alcanzar 48 mg/dl, sin datos de encefalopatía hepática ni fallo hepático fulminante.

Tres teorías posibles explicarían la hepatopatía asociada al SHF: 1) La propia enfermedad subyacente; 2) Infiltración hepática por linfocitos e histiocitos activados, y 3)

Secundario a la propia cascada citoquímica (altos niveles de TNF-alfa y otras)<sup>3</sup>. Esta última, la más probable en nuestro paciente.

Si bien los fenómenos de hemofagocitosis y la proliferación de macrófagos activados en la biopsia hepática son frecuentes, en casi la mitad de los casos, solo se observan pigmentos hemáticos, al igual que en nuestra muestra. Otros hallazgos frecuentes son la dilatación de sinusoides, necrosis hepatocitaria y otros. En nuestro paciente los fenómenos hemofagocíticos no fueron detectados en la biopsia hepática y su hallazgo solo se detectó en aspirado de médula ósea<sup>3,5</sup>.

La mortalidad del SHF supera el 70% y se debe principalmente a sepsis y a hemorragia intracerebral. La hepatopatía, salvo en los casos de fallo hepático fulminante, no suele ser la causa de muerte, aunque constituye junto a la ferritina y la trombocitopenia un marcador de gravedad<sup>2</sup>. Con el inicio del tratamiento esteroideo nuestro paciente presentó resolución clínica de la hepatitis con normalización gradual de cifras de bilirrubina y transaminasas, y progresiva normalización del fallo renal, manteniendo altos los niveles de ferritina. Las citopenias progresaron comenzando tratamiento según protocolo HLH, con dexametasona y etopósido, siendo el paciente exitus por la sepsis y la hemorragia intracerebral.

## Bibliografía

1. Janka GE, Lehmborg K. Hemophagocytic syndromes. An update. *Blood Rev.* 2014;28:135–42.

2. Li J, Wang Q, Zheng W, Ma J, Zhang W, Wang W, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: Clinical analysis of 103 adult patients. *Medicine (Baltimore).* 2014;93:100–5.
3. De Kerguenec C, Hillaire S, Molinie V, Gardin C, Degott C, Erlinger S, et al. Hepatic manifestations of hemophagocytic syndrome: A study of 30 cases. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:852–7.
4. Wright G, Wilmore S, Makanyanga J, Mckerrell T, Watkins J, Patch D, et al. Liver transplant for adult hemophagocytic lymphohistiocytosis: Case report and literature review. *Exp Clin Transplant.* 2012;10:508–12.
5. Chen J-H, Fleming MD, Pinkus GS, Pinkus JL, Nichols KE, Mo JQ, et al. Pathology of the liver in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Surg Pathol.* 2010;34:852–67.

Elisa Álvarez Artero<sup>a,\*</sup>, Amaia Campo Núñez<sup>a</sup>, Beatriz Albarrán Severo<sup>b</sup> y Javier Pardo-Lledias<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital General Río Carrión, Complejo Asistencial Universitario de Palencia (CAUPA), Palencia, España

<sup>b</sup> Servicio de Hematología, Hospital General Río Carrión, Complejo Asistencial Universitario de Palencia (CAUPA), Palencia, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [e.alvarez.artero@gmail.com](mailto:e.alvarez.artero@gmail.com) (E. Álvarez Artero).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2016.04.004>  
0210-5705/

© 2016 Elsevier España, S.L.U., AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

## Síndrome de McKittrick-Wheelock: una causa infrecuente de coma metabólico



### McKittrick-Wheelock syndrome: A rare cause of metabolic coma

Los adenomas colorrectales son tumores benignos con capacidad de malignizar. Su frecuencia oscila entre el 2,9-11,5%, según diferentes series<sup>1</sup>. Los adenomas vellosos corresponden al 10% de estos, y normalmente son asintomáticos, aunque un 3% de ellos representan adenomas hipersecretorios<sup>2</sup>. En 1954, McKittrick y Wheelock<sup>3</sup> describen por primera vez un síndrome de depleción hidroelectrolítica secundario a diarreas abundantes ocasionadas por este tipo de tumores.

Presentamos el caso de una paciente mujer de 72 años con antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 e ingreso 2 años antes por neumonía e hiponatremia. Es derivada a urgencias por cuadro de dolor epigástrico de 3 días de evolución, asociado a melenas en las últimas 24 h. Los familiares refieren vómitos ocasionales y diarreas abundantes en los días previos. A la exploración física la paciente se encuentra consciente y orientada, si bien presenta bradialia y bradipsiquia. Hemodinámicamente estable, con constantes vitales dentro de la normalidad. El abdomen es

globuloso, pero blando y depresible, sin signos de irritación peritoneal. Signos de deshidratación en piel y mucosas. Durante su estancia en urgencias, la paciente presenta deterioro del nivel de conciencia sufriendo convulsiones tónico-clónicas y entrando en estado de coma. En la analítica de urgencias se objetiva hiponatremia severa con sodio de 101 mEq/l; potasio 4,6 mEq/l; hipoosmolaridad plasmática sin acidosis metabólica y con la función renal normal.

La paciente ingresa en la unidad de medicina intensiva tras ser intubada y conectada a ventilación mecánica. Se realiza tomografía computarizada craneal que no evidencia lesiones agudas. Se procede a la reposición de volumen con suero hipertónico y corrección progresiva de la hiponatremia hasta llegar a 131 mEq/l. De forma paralela a la normalización en los niveles de sodio, la paciente recupera el nivel de conciencia, respondiendo a las órdenes verbales de forma coherente pero con bradipsiquia.

Ante el cuadro de diarreas profusas se realiza colonoscopia que evidencia pólipo de aspecto vellosa en ángulo hepático (clasificación de París 0-IIa) sin signos endoscópicos de malignidad, mayor de 3 cm e irreseccable endoscópicamente por la extensión del mismo. La lesión presenta abundante mucosidad en su superficie y signos de sangrado reciente (fig. 1). La biopsia endoscópica informó de fragmento de adenoma vellosa de intestino grueso con displasia de bajo grado. Dado el carácter mucosecretor del pólipo, la paciente es intervenida quirúrgicamente realizándose hemicolectomía derecha laparoscópica, presentando buena