

Síndrome hemofagocítico (SHF) fatal asociado a infección aguda por el virus del Epstein Barr (VEB)

Tte. Cor. M.C. José Antonio Frías Salcedo*

Hospital Central Militar. Ciudad de México.

RESUMEN

El SHF cuando se asocia a infecciones agudas por el virus Epstein Barr (VEB), tiene evolución clínica y pronósticos variables. Los casos fatales secundarios son poco identificados o reportados en la literatura. Presentamos el caso de un paciente masculino joven que cursó con fiebre de larga duración, hepatomegalia, esplenomegalia, pancitopenia periférica y elevación de la fosfatasa alcalina. Los cultivos de sangre, médula ósea, orina y otros estudios fueron normales o negativos. El aspirado de médula ósea reportó SHF grave. El perfil inmunológico de infección aguda por el VEB fue franco positivo. Su evolución fue tórpida y falleció. Se revisa la literatura.

Palabras clave: hemofagocitosis, síndrome hemofagocítico, infección Epstein Barr virus fatal.

Fatal haemophagocytic syndrome (FHS) associated with acute infection due to Epstein Barr virus (EBV)

SUMMARY

The haemophagocytic syndrome when is associated with acute infections due to Epstein Barr virus, has a variable evolution and prognosis. The fatal secondary cases are usually not identified or not reported in the literature. We present a case of a male young patient who had long last fever, hepatomegaly, splenomegaly, periferic pancytopenic and alkaline fosfatase elevation. Blood culture, myelocultive, urocultive and another studies were normal or negative. The bone marrow report acute haemophagocytosis. The acute infection immunological profile by Epstein Barr virus was franc positive. Its evolution was torpid and he died. The literature is reviewed.

Key words: Haemophagocytosis, haemophagocytic syndrome, fatal infection Epstein Barr virus.

Introducción

El SHF asociado a infecciones virales, bacterianas o micóticas es un trastorno benigno manifestado por proliferación de histiocitos con marcada hemofagocitosis en médula ósea, bazo, hígado, ganglios, sistema reticuloendotelial y en ocasiones en otros órganos;¹ las manifestaciones clínicas más comunes son fiebre, esplenomegalia, anemia, plaquetopenia o leucopenia en formas aisladas, asociadas o incluso con pancitopenia periférica.²⁻⁴ La evolución clínica es con frecuencia a la recuperación total, pero en ocasiones es dramática y su pronóstico pobre.^{2,3}

El VEB pertenece al grupo de los herpes, fue descubierto hace casi 30 años en células tumorales de pacientes con linfoma de Burkitt y en cánceres de nasofaringe,⁷⁻⁸ en los últimos años

ha cobrado gran interés, pues se ha relacionado con el síndrome de mononucleosis infecciosa (MNI) caracterizado con fiebre, mialgias y astralgias importantes, hepatoesplenomegalia, amigdalitis con pseudomembranas, adenopatías severas (cuello de "toro"), molestias abdominales, cifras de linfocitos atípicos mayores de 10%; y rara vez repercusión a sistema nervioso central o exantema.⁸⁻¹⁰

La patogénesis no es bien entendida,⁴⁻⁶ pero se cree que los virus provocan respuesta inmune anormal en individuos predispuestos con hiperactivación de los linfocitos T ayudadores 1, proliferación de macrófagos y secreción de grandes cantidades de citoquinas y a fenómenos de apoptosis o muerte celular programada,⁶ después de la primoinfección se adquiere al parecer por vía orofaríngea, permanece de por vida en el organismo y sufre reactivaciones periódicas, muchas

* Jefe de Infectología y del Comité de Infecciones Hospitalarias. Jefe del curso Residencia y Especialización en Infectología, Escuela Militar de Graduados de Sanidad. Universidad del Ejército y Fuerza Aérea.

Correspondencia:

Dr. José Antonio Frías Salcedo

Escuela Militar de Graduados de Sanidad. Universidad del Ejército y Fuerza Aérea.

Correo electrónico: friassja@prodigy.net.mx

Recibido: Octubre 3, 2002.

Aceptado: Enero 22, 2003.

veces asintomáticas, por lo que la gran mayoría de los adultos tienen evidencia serológica de infección por el VEB.⁹⁻¹¹ La infección es temprana y prevalente en los países en subdesarrollo y entre las clases sociales bajas, aunque es un agente muy extendido, es baja su contagiosidad, y son raros los brotes epidémicos.

Por motivos no bien conocidos el cuadro de MNI es más frecuente cuando la infección primaria es en el adulto joven que cuando se adquiere en la infancia. Los pacientes con MNI por el VEB tienen curso benigno en su inmensa mayoría, entre 0.5 y 3% desarrollan anemia hemolítica autoinmune y son raros los casos de SHF que se asocian con mortalidad de casi 40%.¹²⁻¹⁴

Caso clínico

Paciente masculino, de 22 años de edad, originario y residente del Distrito Federal, sistematizador de datos, alérgico a penicilina y a sulfas. Soltero, inició su vida sexual dos años antes, refirió dos parejas heterosexuales, sin protección, la última tres meses antes de iniciar la sintomatología. Ingresó a la sala de Infectología de Adultos, del Hospital Central Militar, el 30 de agosto de 1999, por padecimiento agudo, de ocho días de evolución, caracterizado por fiebre vespertina hasta de 39 °C (axilar), precedida de escalofrío, acompañada de ataque al estado general, náusea y vómito de contenido gastroduodenal, diarrea de dos a tres por día, sin moco ni sangre,

dolor abdominal cólico típico ocasional, por lo que fue tratado con varios esquemas incompletos de antimicrobianos sin mejoría. A la exploración física, paciente tranquilo, deshidratado de mucosas, orientado en tiempo y espacio. No hubo adenomegalias cervicales, dolor abdominal a la palpación difuso, sin crecimientos viscerales. Resto de exploración sin datos patológicos. Presión arterial 126/66 mm de Hg. Frecuencia cardíaca 106 por minuto, temperatura axilar 39.5 °C, frecuencia respiratoria 35/min (*Cuadro 1*).

Los frotis de heces, examen general de orina, coprocultivo, hemocultivos,⁴ mielocultivos,³ urocultivo, reacciones febriles, VDRL, detección de anticuerpos para el virus de la inmunodeficiencia humana, la detección del antígeno p24, intradermorreacciones (tuberculina, coccidiodina e histoplasmina) negativas.

Ultrasonido de hígado y vías biliares al ingreso: hígado 2 cm por debajo del reborde costal, vesícula distendida y bazo de 14 cm. A los 10 días de internamiento hígado normal, bazo 17 cm. Tomografía computada de abdomen con doble medio de contraste realizada el día 17 de septiembre: bazo 18 cm, páncreas e hígado normales, engrosamiento de pared del estómago a nivel del fondo. Por lo anterior se sometió a panendoscopia que reportó duodenitis, sin otras alteraciones.

Gamagrafía con galio: concentración del fármaco en clavícula derecha y sacro, resto sin datos anormales.

Biopsia de médula ósea (18 de septiembre): no se identificó neoplasia ni infiltrados anormales. Aspirado medular

Cuadro 1. Evolución de biometría durante su internamiento.

Parámetro	30/VIII	2/IX	6/IX	9/IX	22/IX	27/IX	30/IX	2/X
Leucos	8,000	6,400	5,800	4,300	4,600	6,100	10,100	8,900
Linfocitos	32%	29	18	44	23	35	33.6	25.8
Monocitos	12%	14	14	4	1	10	3.8	8.6
Neutrófilo	55%	38	60	35	64	54	62.6	65
Eosinófilo	2%	11	3	11	6	1	-	-
Linfos atípicos	-	4%	2	0	-	5	5	5
Hb	12.8	12.4	11.9	11	9.8	8.5	8.1	6.1
Plaquetas	106,000	84,000	103,000	73,000	32,000	31,000	31,000	23,000
VSG*	-	47	26	30	-	20	34	-
PCR**		+++				++++		++++

*Velocidad de sedimentación globular. **Proteína C reactiva

Cuadro 2. Evolución de las pruebas de funcionamiento hepático y otras pruebas de laboratorio.

Parámetro	30 VIII	6-IX	15-IX	22-IX	27-IX	29-IX	2-X
BT*	0.98	0.60	1.0	1.2	1.7	2.2	2.4
BI**	0.55	0.40	0.45	0.80	0.6	0.9	102
TGO***	95	40	45	44	131	186	244
TGP****	84	35	36	42	49	92	112
DHL*****	-	-	-	1,245	1,875	-	2,606
FA*****	373	274	324	385	445	456	450
Albúmina	3.9	-	-	3.2	2.6	2.0	1.8

* Bilirrubina total. ** Bilirrubina indirecta. *** Transaminasa glutámico oxalacética. **** Transaminasa glutámico pirúvica. ***** Deshidrogenasa láctica. ***** Fosfatasa alcalina.

(20 de septiembre). Síndrome hemofagocítico grave, de las tres series, sin poder observar microorganismos o células malignas (*Cuadro 2*).

La fiebre se controló con indometacina y desapareció al día 15 de hospitalización; pero sólo por tres días. Al haber recaída que coincidió con el reporte del aspirado de la médula ósea de síndrome hemofagocítico grave, se inició prednisona a razón de 1 mg/kg. El día 29 de septiembre se informaron los estudios serológicos: inmunoglobulina M contra toxoplasmosis se reportó negativa. IgG para citomegalovirus positiva e IgM negativa. EBVCA IgM 119 UI (positivo), IgG EBVCA 24 UI e IgG EBNA negativo compatible con infección primaria por el virus del Epstein Barr.

Con estabilización aparente, pero con cambios en la deshidrogenasa láctica muy importantes, como se observa en el cuadro de estudios de laboratorio, el día 30 de septiembre reapareció la fiebre de 39.5 °C, taquicardia, hipotensión arterial, dolor abdominal a la palpación, sin datos de peritonitis. El día tres de octubre presentó sangrado digestivo alto intenso, manifestado por hematemesis y melena, datos de choque hipovolémico refractario al tratamiento médico intensivo, y presentó paro cardiorrespiratorio irreversible a las maniobras de resucitación. No se autorizó la necropsia.

Discusión

El VEB infecta las células epiteliales y los linfocitos B de la orofaringe. Contiene DNA de doble cadena compuesto por 172,000 pares de bases, se conocen dos variantes que se diferencian por su secuencia genética. No producen efecto citopático, adquieren la capacidad de multiplicarse indefinidamente, por lo que se dice han sido transformadas o inmortalizadas. Los linfocitos B y las células nasofaríngeas tienen receptores para el VEB, conocido como CR2 no CD21. Después de unirse al receptor, el virus entra a las células y fabrica múltiples copias que se integran al hospedero.²⁻⁶

El periodo de incubación es de 30-50 días, tiempo durante el cual se replica y se disemina al sistema linforreticular.⁹⁻¹¹ La respuesta inmune comprende mecanismos humorales y celulares, la primera con la formación de anticuerpos contra los antígenos específicos e inespecíficos virales como parte de la estimulación policlonal de los linfocitos B; a menudo los pacientes con MINI también desarrollan anticuerpos inespecíficos contra plaquetas, neutrófilos, linfocitos, antígenos nucleares y a la ampicilina;¹⁰⁻¹² la respuesta celular condiciona anergia cutánea y disminución de la respuesta proliferativa de los linfocitos T a los mitógenos, en las primeras semanas hay linfocitosis atípica, los cuales disminuyen durante la fase de recuperación, pero a pesar de la resolución clínica y de la respuesta sistémica, los anticuerpos persistirán y el VEB se mantendrá en estado de latencia.¹²⁻¹⁴

El espectro clínico de las infecciones por el VEB es complejo, es capaz de inducir la proliferación benigna o maligna de los linfocitos B en condiciones de inmunodeficiencia e inmortalizarlos en los cultivos; dichas células portan el

virus como episoma y expresan la proteína nueve codificada, su reconocimiento inmunológico constituye la explicación de su presencia en el estado de portadores sanos. El reservorio principal está representado por linfocitos B en reposo, que contienen el genoma viral, pero no se encuentra funcional.

El genoma del VEB ha sido detectado en linfoma de Burkitt africano, carcinoma nasofaríngeo, enfermedad de Hodgkin, linfoma de células T, carcinoma linfoepitelial y gástrico y algunos casos de leiomioma, pero el papel que desempeña en la génesis de los tumores es desconocida.¹⁰⁻¹⁶

En los niños la infección es asintomática; se cree que uno de cada 10 adultos jóvenes sufren cuadros más graves con erupciones cutáneas, neutropenia o neumonía con evolución clínica muy variable.

Su inicio es súbito como si se tratara de cuadros gripales, los síntomas más característicos son el dolor de garganta intenso y la fiebre prolongada como fue el caso de nuestro paciente, hasta de 40 °C durante más de 14 días continuos, hay casos de recaídas periódicas hasta de 13 años de evolución,¹⁷ el comportamiento clínico atípico obligó a realizar estudios como cultivos de sangre y médula ósea repetidos, perfiles inmunológicos y de investigaciones de gabinete, encaminados a la búsqueda de infecciones, neoplasias o patología inmunológica que explicaran la fiebre de origen desconocido o de larga duración, mismos que fueron negativos o normales.

Entre 5 y 25% de los enfermos con infección por el VEB, aparece erupción macular, papular, escarlatiniforme, petequial o multiforme; la administración de ampicilina o amoxicilina produce erupción pruriginosa maculopapular hasta casi 100%.

Las amígdalas son de gran tamaño y con exudado, inclusive dan la apariencia de pseudomembranas que en el caso presente no fue importante, en 80-90% hay adenopatías cervicales, en 15% hepatomegalia y en 50% se demuestra esplenomegalia persistente hasta por varias semanas.

Las alteraciones hematológicas más frecuentes son la presencia de los linfocitos atípicos (citoplasma vacuolado y basófilo con núcleos lobulados), que duran hasta dos o tres semanas y se presentan hasta en 50% de los casos.¹²⁻¹⁴

La rotura esplénica es una complicación rara, ocurre en la segunda o tercera semana de la enfermedad, y debe sospecharse en caso de dolor abdominal y neutrofilia, como puede haber sido el caso, en que la causa de muerte no fue precisada debido a que no se hizo la necropsia.

La prueba de Paull Bunnell detecta anticuerpos heterófilos, es decir, aglutininas frente a hematíes de carnero; a partir de la segunda semana de evolución en 60% de los casos, y persistir así por meses o años, pero es poco confiable debido a falsos resultados tanto positivos (6-12%) como negativos. La detección de IgM dirigidos contra antígenos precoces o tempranos de la cápside son la mejor prueba para hacer el diagnóstico de infección aguda, IgG contra el núcleo y sus antígenos son de memoria inmunológica de evolución reciente o antigua.

En conclusión, la presencia de IgM contra los antígenos tempranos de la cápside definen infección activa reciente. Los IgG deben de analizarse e interpretarse en forma correcta para poder hacer los diagnósticos de memoria, infecciones antiguas o en convalecencia.¹⁸ En la actualidad existen mejores y más confiables métodos de biología molecular, hibridación de ácidos nucleicos y cultivos para ayudar al diagnóstico.^{12-14,17-19}

El SHF y hepatitis severas ocurren durante la MNI por el VEB masiva o con grandes inóculos y afecta en forma descontrolada los ganglios, el bazo, el timo y al sistema nervioso central,²² aunque este comportamiento anormal puede verse en personas aparentemente sanas,³⁰⁻³⁶ se ha observado en sujetos con síndromes linfoproliferativos ligados al cromosoma X¹⁸ que cuando es familiar y con datos de inmunodeficiencias es el síndrome de Duncan, también en casos de hipogammaglobulinemia adquirida o linfomas no diagnosticados.^{18,19} Las causas de muerte en síndrome hemofagocítico son: hemorragias masivas por coagulopatía, infecciones fulminantes, falla orgánica múltiple, rotura de bazo, necrosis hepática masiva y miocarditis.^{8,20-25,34-36}

No hay tratamientos eficaces para controlar el SHF relacionado con infecciones, pero quizá el uso de antimicrobianos^{23,24} ayudan abatir una posible etiología o consecuencia, los inmunomoduladores y los factores estimulantes de colonias de leucocitos se han utilizado con resultados aún no concluyentes; se han probado en forma empírica los pulsos de esteroides, la plasmáféresis, el etopósido, la vinblastina, la ciclosporina A, el metotrexato, los antivirales (foscarnet, acyclovir) y eventualmente la esplenectomía.^{25-29,36-39}

El pronóstico es incierto cuando se presenta y debe de pensarse en él, pues cada vez es más frecuente su diagnóstico o su hallazgo en estudios de necropsia.

Referencias

- Sullivan JL, Woda BA, Herrod HG, Koh G, Rivara FP, Mulder C. Epstein Barr virus associated hemophagocytic syndrome: virological and immunopathological studies. *Blood* 1985; 65: 1097-104.
- Faurschou M, Nielsen OJ, Hansen PB, Hasselbach HC. Virus associated hemophagocytic syndrome. *Ugeskr Laeger* 1998; 160: 6198-200.
- Andersson JP. Clinical aspects on Epstein Barr virus infection. *Scand J Infect Dis Suppl* 1991; 80: 94-104.
- Nicolas JC, Marechal V, Dehee A. Epstein Barr virus. *Bull Acad Natl Med* 1997; 181: 981-97.
- Klein E. The complexity of the Epstein Barr virus infection in humans. *Pathol Oncol Res* 1998; 4: 3-7.
- Ohshima K, Simazaki K, Sugihara M, Haraoka S, Suzumiya J, Kanda M. Clinicopathological findings of virus associated hemophagocytic syndrome in bone marrow: association with Epstein Barr virus and apoptosis. *Pathol Int* 1999; 49: 533-40.
- Okano M, Thiele GM, Davis JR, Grierson HL, Purtilo DT. Epstein Barr virus and human diseases: recent advances in diagnosis. *Clin Microbiol Rev* 1988; 1: 300-12.
- Kikuta H, Sakiyama Y, Matsumoto S, Oh Ishi T, Nakano T, Nagashima T. Fatal Epstein Barr virus associated hemophagocytic syndrome. *Blood* 1993; 82: 3259-64.
- Nakamura Y, Takai Y, Shimada S, Nakamura H, Tokoro A, Yamamoto T. Epidemiological analysis of Epstein Barr virus infection. *Rinsho Byori* 1996; 44: 659-64.
- Kim IS, Park CK, Kim H, Lee YY, Ahn MJ, Lee WS. Epstein Barr virus associated hemophagocytic syndrome a case report. *J Korean Med Sci* 1997; 12: 447-51.
- Kikuta H. Epstein Barr virus associated hemophagocytic syndrome. *Leuk Lymphoma* 1995; 16: 425-9.
- Hoang MP, Dawson DB, Rogers ZR y col. Polymerase chain reaction amplifications of archivel material for Epstein Barr virus, cytomegalovirus, human herpesvirus 6, parvovirus B19 in children with bone marrow hemophagocytosis. *Human Pathol* 1998; 29: 1074-7.
- Schettler IT, Cardinali IA, Ozello MC, Vasallo J, Lorand I, de Souza CA. Hemophagocytic syndrome pitfalls in its diagnosis. *Rev Med* 1997; 115: 1548-52.
- Albrecht H, Schafer H, Stellbrink HJ, Greten H. Epstein Barr virus associated hemophagocytic syndrome. A cause of fever of unknown origin in human immunodeficiency virus infections. *Arch Pathol Lab Med* 1997; 121: 853-8.
- Mofredh A, Guerin JM, Kidouche R, Masmoudi R, Madec Y. Acute respiratory distress syndrome and pancytopenia during miliary tuberculosis in a HIV positive patient. *Ann Fr Anesth Reanim* 1996; 15: 1203-6.
- Okano M, Gross TG. Epstein Barr virus associated hemophagocytic syndrome and fatal infectious mononucleosis. *Am J Hematol* 1996; 53: 111-5.
- Lekestrom Himes JA, Dale JK, Kingma DW, Diaz PS, Jaffe ES, Straus SE. Periodic illness associated with Epstein Bar virus infection. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 22-7.
- Grierson H, Purtilo DT. Epstein Barr virus infections in males with X linked lymphoproliferative syndrome. *Ann Intern Med* 1987; 106: 538-45.
- Gaffey MJ, Frierson HF, Medeiros LJ, Weiss LM. The relationship of Epstein Barr virus to infection related (sporadic) and familial hemophagocytic syndrome ad secondary (lymphoma related) hemophagocytosis: an in situ hybridization study. *Human Patol* 1993; 24: 657-67.
- Farusshou M, Nielsen OJ, Hansen PB, Juhl BR, Hasselbalch H. Fatal virus associated hemophagocytic syndrome associated with coexistent chronic active hepatitis B and acute hepatitis C virus infections. *Am J Hematol* 1999; 61: 135-8.
- Francois B, Clavel M, Trimoreau F, Desachy A, Slaouti P, Gastinne H. Pancytopenia and pulmonary tuberculosis. Significance of a hemophagocytic syndrome. *Rev Mal Respir* 1998; 15: 668-70.
- Briones LE, Zavala PA. Síndrome hemofagocítico meningoencefálico fatal asociado al virus Epstein Barr. *Rev Enferm Infecc Pediatr* 1999; 49: 287-91.
- Frías-Salcedo JA, Del Ángel-Guevara O. Brucelosis y Hemofagocitosis. *Rev Sanid Milit Mex* 1994; 48: 110-12.
- Su JJ, Wang CH, Cheng AL, Chen RL. Hemophagocytic syndrome in Epstein Barr virus associated T lymphoproliferative disorders. Disease spectrum, pathogenesis and management. *Leuk Lymphoma* 1995; 19: 401-6.
- Sibilia J, Javier RM, Albert A, Cazenave JP, Kuntz JL. Pancytopenia secondary to hemophagocytic syndrome in rheumatoid arthritis treated with methotrexate and sulfasalazine. *J Rheumatol* 1998; 25: 1218-20.
- Matsumoto Y, Naniwa D, Banno S, Sugiura Y. The efficacy of therapeutic plasmapheresis for the treatment of fatal hemophagocytic syndrome: two case reports. *Ther Apher* 1998; 2: 300-4.
- Hatta T, Takenaka M, Shimura K y col. A case of IAHS successfully treated with etoposide. *Gan To Kagaku Ryoho* 1997; 24: 2271-5.
- Tsuda H. The use of cyclosporin A in the treatment of virus associated hemophagocytic syndrome in adults. *Leuk Lymphoma* 1997; 28: 73-82.
- Young L, Alfieri C, Hennessy K, Evans H. Expression of Epstein Barr virus transformations associated genes in tissues of patients with EBV lymphoproliferative disease. *N Engl J Med* 1989; 321: 1080-5.
- Strecker A, Bernardi F, Hendrix S, Detournignles L. Fatal Hemophagocytic syndrome following infectious mononucleosis in a non immunosuppressed subject. *Press Med* 1995; 24: 651.
- Wilson ER, Malluh A, Stagno S, Crist WM. Fatal Epstein Barr virus associated hemophagocytic syndrome. *J Pediatr* 1981; 98: 260-2.

32. Purtilo DT. Registry of fatal infectious mononucleosis and Epstein Barr virus infections. *JAMA* 1980; 243: 1806.
33. Christensson B, Braconier JH, Winqvist I, Relander T, Dictor M. Fulminant course of infectious mononucleosis with virus associated hemophagocytic syndrome *Scand J Infect Dis* 1987; 19: 373-9.
34. Reisman RP, Greco MA. Virus associated hemophagocytic syndrome due to Epstein Barr virus. *Human Pathol* 1984; 15: 290-3.
35. Lackmann GM, Tollner U, Schauer U, Kraft U, Rieger C. Fatal course of infectious mononucleosis in an 11 month old girl. *Padiatr (Ger)* 1994; 206: 402-5.
36. Chen RL, Su IJ, Lin KH, et al. Fulminant childhood hemophagocytic syndrome mimicking histiocytic medullary reticulosis. An atypical form of Epstein Barr virus infection. *Am J Clin Pathol* 1991; 96: 171-6.
37. Ohshima K, Kikuchi M, Eguchi F, Kobari S, Tasaka H. Virus associated hemophagocytic syndrome with Epstein Barr virus infection. *Virchows Arch A Pathopl Anat Histopathol* 1991; 419: 519-22.
38. Nomura S, Koshikawa K, Hamamoto K, Okubo S, Yasunaga K. Steroid and gamma globulin therapy against virus associated hemophagocytic syndrome. *Rinsho Ketsueki* 1992; 33: 1242-7.
39. Bell MD, Wright RK. Fatal virus associated hemophagocytic syndrome in young adult producing nontraumatic splenic rupture. *J Forensic Sci* 1992; 37: 1407-17.