

Un síndrome febril de larga duración

Elizabeth Lorenzo-Hernández¹, Fernando Salgado-Ordóñez¹, Iván Pérez-de-Pedro¹, Gloria Millán-García², Ricardo Gómez-Huelgas¹

¹Servicio de Medicina Interna. Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga. España

²Unidad de Cuidados Médicos y Paliativos. Centro Asistencial San Juan de Dios. Málaga. España

Recibido: 31/10/2019

Aceptado: 18/03/2020

En línea: 30/04/2020

Citar como: Lorenzo-Hernández E, Salgado-Ordóñez F, Pérez-de-Pedro I, Millán-García G, Gómez-Huelgas R. Un síndrome febril de larga duración. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Abr); 5(1): 27-30. doi: 10.32818/reccmi.a5n1a10.

Cite this as: Lorenzo-Hernández E, Salgado-Ordóñez F, Pérez-de-Pedro I, Millán-García G, Gómez-Huelgas R. A long-lasting febrile syndrome. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Abr); 5(1): 27-30 doi: 10.32818/reccmi.a5n1a10.

Autor para correspondencia: Elizabeth Lorenzo-Hernández. eli.lorenzo.hernandez@gmail.com

Palabras clave

- ▷ Síndrome hemofagocítico
- ▷ Enfermedad de Still del adulto
- ▷ Fiebre
- ▷ Ferritina
- ▷ Hemofagocitosis
- ▷ Rash
- ▷ Esplenomegalia

Keywords

- ▷ Hemophagocytic syndrome
- ▷ Adult-onset Still's disease
- ▷ Fever
- ▷ Ferritin
- ▷ Hemophagocytosis
- ▷ Rash
- ▷ Splenomegaly

Resumen

Dentro del diagnóstico diferencial de los síndromes febriles de duración intermedia-larga, es necesario incluir el síndrome hemofagocítico, una entidad rara y potencialmente mortal debido a la hiperactivación inmune. Se caracteriza por una clínica *sepsis-like* y en él se observa hemofagocitosis (ingestión de células sanguíneas y sus precursores por macrófagos). Puede ser primario o secundario a alguna enfermedad, como una infección o una neoplasia, como entidades más frecuentes, o a una enfermedad autoinmunitaria, como la enfermedad de Still del adulto, como en nuestro caso. Para poder iniciar un tratamiento dirigido debemos sospechar el síndrome hemofagocítico, así como su causa. Es fundamental un diagnóstico precoz debido a su gravedad y la mortalidad que conlleva un retraso en el tratamiento.

Abstract

It is necessary to include the hemophagocytic syndrome within the differential diagnosis of intermediate-long febrile syndrome. This is a rare and life-threatening entity due to immune hyperactivation. It is characterized by sepsis-like manifestations and it shows hemophagocytosis (ingestion of blood cells and their precursors by macrophages). It can be primary or secondary to some disease, such as an infection or a neoplasia, as more frequent entities, or to an autoimmune disease, such as the adult-onset Still's disease, as it was in our case. The secondary entities must be searched for to start the targeted treatment. It is essential an early diagnosis of hemophagocytic syndrome due to its severity and the mortality resulting from a delay in treatment and to the low incidence.

Puntos destacados

- ▷ El síndrome hemofagocítico es una causa rara de síndrome febril de larga duración, normalmente secundaria en adultos a una enfermedad que hay que buscar.
- ▷ Es un síndrome potencialmente mortal que requiere inicio precoz del tratamiento, aunque su diagnóstico, en ocasiones, es complejo.

Introducción

El síndrome hemofagocítico (SH) es una entidad rara y grave producida por hiperactivación inmune, que conlleva una actividad macrofágica descontrolada. Puede ser primario/genético, propio de la infancia, o secundario a infecciones, neoplasias o enfermedades autoinmunes, en ese orden de frecuencia, incluida entre estas últimas la enfermedad de Still de adulto (ESA)^{1-5,8}. El diagnóstico del SH se realiza según los criterios HLH-2004 o del

HScore (**Tabla 1**) y su manejo requiere un diagnóstico precoz, tratamiento de soporte, fundamentalmente con esteroides, y diagnosticar y tratar la causa inicial o tratar la patología desencadenante.

La ESA es la forma adulta de la artritis idiopática juvenil, una rara enfermedad autoinflamatoria, con clínica sistémica y articular, que se diagnostica con la suma de criterios clínicos y analíticos y también es tratada en primera línea con esteroides.

Debido a la potencial gravedad, la baja incidencia del SH y la posibilidad de superposición clínica con las enfermedades a las que es secundario, nuestro objetivo es intentar fomentar la alta sospecha clínica del SH. Presentamos un caso de SH secundario a ESA donde se solaparon ambas entidades y fue preciso distinguir los procesos e iniciar tratamiento de soporte y anti-IL6 para su control. Queremos hacer hincapié en la importancia de hacer un diagnóstico y tratamiento precoz del SH por su elevada mortalidad.

Criterios diagnósticos HLH-2004	HScore
1. Diagnóstico molecular de mutaciones patológicas para SH 2. Cumplir 5 de los siguientes 8 criterios: a. Fiebre b. Esplenomegalia c. Ferritina \geq 500 ng/ml d. Citopenias \geq 2 líneas: I. Hemoglobina $<$ 9 g/dl II. Plaquetas $<$ $100 \times 10^9/l$ III. Neutrófilos absolutos $<$ 1.000/l e. Triglicéridos \geq 265 mg/dl o fibrinógeno \leq 1,5 g/l f. Hemofagocitosis en médula ósea, bazo o ganglios linfáticos g. Baja o nula actividad de células NK h. CD25 soluble \geq 2.400 U/ml	<ul style="list-style-type: none"> • Presencia de inmunodepresión (no: 0 puntos; sí: 18 puntos) • Fiebre ($<$ 38,4 °C: 0 puntos; 38,4-39,4 °C: 33 puntos; $>$ 39,4 °C: 49 puntos) • Organomegalias (no: 0 puntos; esplenomegalia o hepatomegalia: 23 puntos; esplenomegalia y hepatomegalia: 38 puntos) • Triglicéridos (\leq 1,5 g/l: 0 puntos; 1,5-4: 44 puntos; $>$ 4: 64 puntos) • Ferritina ($<$ 2.000 ng/ml: 0 puntos; 2.000-6.000: 35 puntos; $>$ 6.000: 50 puntos) • Aspartato aminotransferasa ($<$ 30: 0 puntos; \geq 30: 19 puntos) • Fibrinógeno ($>$ 2,5 g/l: 0 puntos; \leq 2,5: 30 puntos) • Citopenias (1 línea: 0 puntos; 2 líneas: 24 puntos; 3 líneas: 34 puntos) • Hemofagocitosis en aspirado de médula ósea (no: 0 puntos; sí: 35 puntos)
Se establece el diagnóstico si se cumplen los criterios 1 o 2	<ul style="list-style-type: none"> • Score entre 0-337. Cuanto mayor, mayor probabilidad de SH, además de ofrecerla en porcentaje • Se puede calcular en: saintantoine.aphp.fr/score

Tabla 1. Criterios diagnósticos HLH-2004 y HScore para el diagnóstico de SH²

Historia clínica

Mujer de 71 años que llegó a Urgencias por caída en domicilio. Como antecedentes personales presentaba hipertensión arterial, fibrilación auricular paroxística anticoagulada con warfarina y tromboembolismo pulmonar 15 años antes secundario a inmovilización por cirugía protésica de rodilla, sin hábitos tóxicos conocidos.

Refería caída accidental, no presenciada, con pérdida de control de esfínteres y posterior desorientación, sin poder precisar si había sufrido pérdida de consciencia, movimientos involuntarios o traumatismo craneoencefálico. Relataba además un cuadro de fiebre de hasta 39 °C, odinofagia, artromialgias, malestar general, cefalea y disuria de 1 mes de evolución. En ese periodo de tiempo había estado en tratamiento con azitromicina y amoxicilina-clavulánico sin mejoría.

A la exploración destacaba impresión de malestar general, inflamación y dolor del carpo derecho, dolor de hombro derecho con movilidad activa casi nula, pasiva de hasta unos 45° limitada por el dolor para la abducción y dolor a la palpación a nivel de la corredera del tendón del bíceps, con auscultación, abdomen y miembros inferiores anodinos.

Análiticamente destacaban leucocitos $15,09 \times 10^9/l$ (normal 4-11,5) con 87,6% de neutrófilos, aspartato transaminasa (AST) 105 U/l (13-40), alanina transaminasa (ALT) 129 (7-40), gamma glutamiltransferasa (GGT) 411 U/l (5-55), fosfatasa alcalina 316 U/l (45-117), con bilirrubina normal y proteína C reactiva (PCR) 373 mg/l ($<$ 5), mientras que en la tira de orina aparecieron dos cruces de proteínas e indicios de hematías. Radiografía de tórax normal.

Fue ingresada como un síndrome febril de larga duración sin foco claro, a estudio. Al inicio se trató como una infección del tracto urinario con ceftriaxona, sin mejoría. Este hecho obligó a replantear el diagnóstico, sospechando un proceso autoinmunitario. Se inició corticoterapia oral y se cambió a piperacilina-tazobactam por aparecer clínica digestiva en forma de dolor abdominal.

Durante toda la evolución los cultivos (sangre, orina, heces) fueron negativos. Tras replantear el diagnóstico se recibieron los siguientes resultados analíticos: ferritina $>$ 40.000 ng/ml (8-252 ng/ml) e hipertrigliceridemia de 249 mg/dl (20-200 mg/dl) y empeoramiento del perfil hepático.

Se realizaron ecocardiografía transtorácica y ecografía de abdomen, que resultaron normales, y una tomografía computarizada (TC) de tórax y abdomen, en la que el único hallazgo fue una ligera esplenomegalia. En ese momento se comenzó a pensar en un SH, por lo que se inició, con la sospecha y HScore de 185 (probabilidad del 74,6%) y HLH-2004 con cuatro de los cinco criterios mínimos, pulsos de metilprednisolona intravenosa e inmunoglobulinas durante 5 y 3 días, respectivamente. Se continuó posteriormente con corticoterapia oral y hubo leve mejoría de la clínica articular y leve descenso de ferritina, aunque persistieron la fiebre y el quebrantamiento del estado general. Se realizó biopsia de médula ósea que no fue diagnóstica.

Durante su hospitalización empezó con disminución de la agudeza visual, y fue valorada por Oftalmología, con el diagnóstico de queratitis herpética bilateral. Se inició aciclovir intravenoso durante 2 semanas hasta la resolución del cuadro oftalmológico, pero sin mejoría de la clínica sistémica. Se investigó una neoplasia oculta y como la TC de tórax y abdomen era negativa se realizó una tomografía por emisión de positrones-TC (PET-TC) en la que aparecieron poliadenopatías hipermetabólicas supra e infradiaphragmáticas e incremento metabólico esplénico compatibles como primera posibilidad con linfoma de bajo grado sin poder descartar patología neoplásica o inflamatoria sistémica. Se realizó biopsia de la adenopatía de mayor significación, siendo negativa para linfoma.

Apareció un nuevo síntoma en este punto del estudio, un *rash* no pruriginoso en tronco (**Figura 1**). Con este dato, se sospechó ESA al cumplir sus criterios diagnósticos⁶. Se inició tratamiento con anakinra, persistiendo la fiebre y el malestar general, anemizándose hasta llegar a una hemoglobina de 6,5 mg/dl.

En ese momento se intentó yugular el SH con ciclosporina, acompañada de inmunoglobulinas intravenosas, quedándose afebril y mejorando progresivamente de las artromialgias y la astenia (**Figura 2**). Tras el inicio de la ciclosporina se realizó una nueva biopsia de médula ósea en la que se observó hemofagocitosis, cumpliéndose en ese momento el quinto criterio HLH-2004 y un HScore de 220 (probabilidad del 96,27 %). Todo el estudio microbiológico resultó negativo, salvo IgG para virus de Epstein-Barr, citomegalovirus y virus herpes simple.

Desde el inicio de la ciclosporina, la paciente se ha mantenido sin fiebre y, actualmente, 20 meses después del diagnóstico, continúa tratamiento de mantenimiento con ciclosporina y anakinra.



Figura 1. Rash

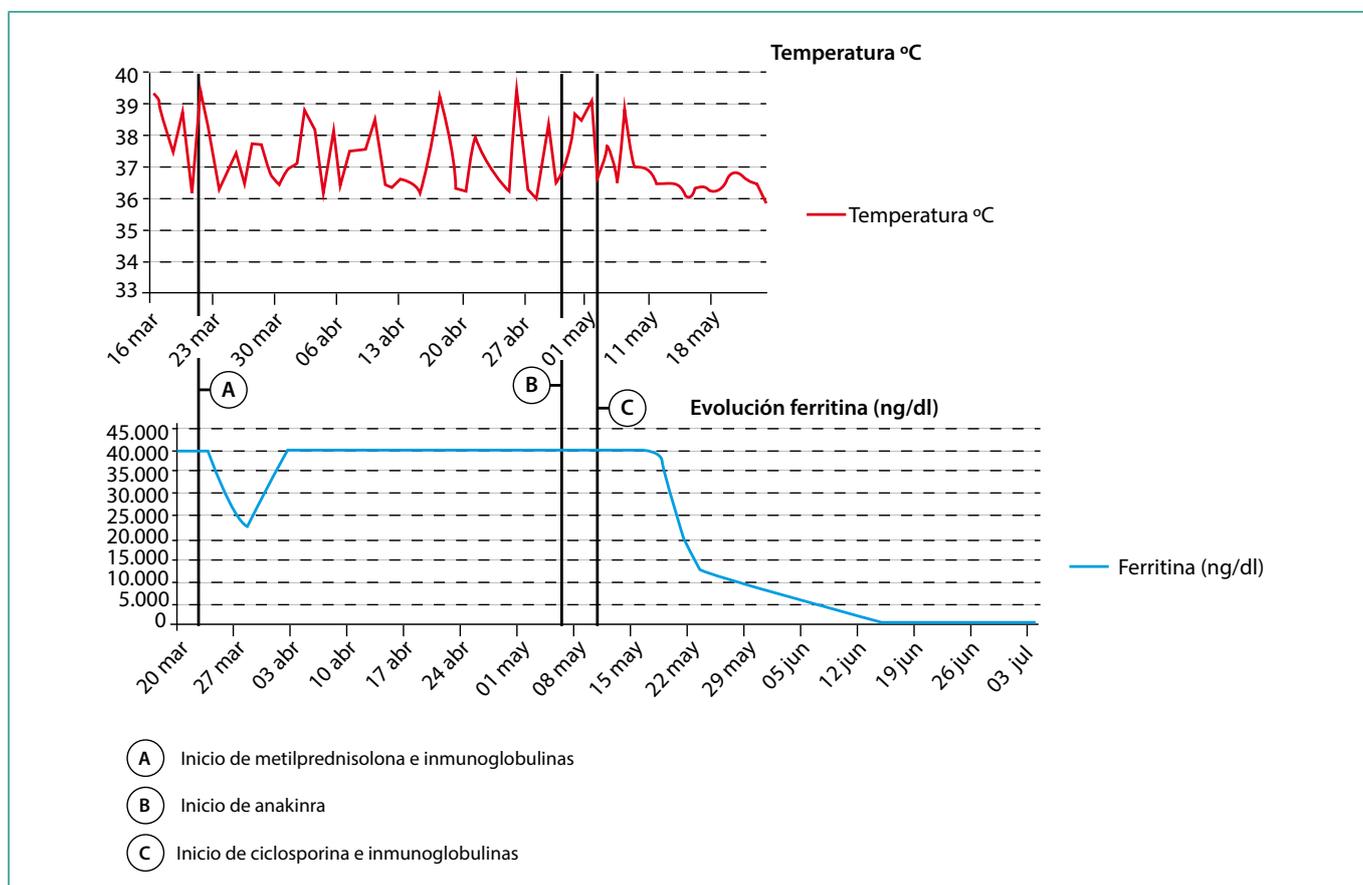


Figura 2. Evolución clínico-analítica

Diagnóstico

- Síndrome hemofagocítico secundario a enfermedad de *Still* del adulto.
- Queratitis herpética bilateral.

Discusión

El SH es una entidad rara y potencialmente mortal que se produce por la hiperactivación inmune y la liberación masiva de citoquinas inflamatorias,

que conlleva una actividad macrófaga descontrolada. Se manifiesta de forma *sepsis-like*, con hemofagocitosis, disfunción celular, fiebre alta, citopenias, hiperferritinemia, organomegalias, disfunción neurológica o edemas, que puede conllevar un fracaso multiorgánico^{1-5,8}. Se trata de una enfermedad grave donde la muerte se presenta en el 24,5-74,8% de los casos². Puede ser, bien primario/genético, más propio de la infancia, población en la que es más frecuente y se encuentra más establecido, o bien, secundario a otras entidades. Por similitud clínica, la paciente empieza a ser tratada en su inicio como si se tratase de un proceso infeccioso, y posteriormente como un SH, al cumplir un 75% de probabilidad², desencadenado por una infección, sospechando como posible causante una queratitis herpética.

Tras la nula respuesta al tratamiento, se profundiza el estudio, procurando descartar una patología neoplásica, al ser una causa frecuente de SH secundario, siendo negativa la biopsia para un supuesto linfoma sugerido por PET-TC. Finalmente aparecen durante la evolución síntomas sugerentes de una enfermedad autoinmune, tercera causa más frecuente, siendo el lupus eritematoso sistémico y la enfermedad de Still del adulto (ESA) las enfermedades autoinmunes más frecuentemente relacionadas con SH².

El SH es una entidad infradiagnosticada, con una incidencia de 1/2.000 adultos ingresados en hospitales de tercer nivel. Debido a lo previo, y a su potencial gravedad, es necesario que sea identificado de forma prematura para iniciar un tratamiento precoz^{1-5, 8}. El diagnóstico se realiza según los criterios HLH-2004 o del HScore (**Tabla 1**), siendo este último más sensible y específico².

Su manejo requiere tratamiento de soporte y diagnosticar y tratar la causa subyacente. En la primera línea se encuentran los corticoesteroides, fundamentalmente dexametasona y metilprednisolona, por su capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica, junto con ciclosporina y etopósido. Las inmunoglobulinas intravenosas se pueden usar, con mejores resultados cuando la enfermedad de base es una enfermedad reumatológica^{1, 2}.

La ESA es la forma adulta de la artritis idiopática juvenil. Es una rara enfermedad autoinflamatoria caracterizada por fiebre, *rash* evanescente, artritis, odinofagia, organomegalias, leucocitosis con neutrofilia, disfunción hepática e hiperferritinemia^{4, 5, 8}, que en este caso no es posible diagnosticar hasta que no aparece el *rash*, gracias al cual nos hace sospecharla, cumpliendo además criterios diagnósticos. El tratamiento se realiza fundamentalmente con corticoides sistémicos, a los que se añade, si hay compromiso vital inhibidores de la calcineurina o anti-interleucina (IL) 1 o 6 junto con inmunoglobulinas intravenosas, o metotrexato/ciclosporina si no lo hay. En el caso de no haber compromiso vital, si responde a esta terapia, se mantiene, y si no responde, en función de la clínica, si es de predominio sistémico o articular, se añaden anti-IL1 o anti-IL6 en el primer caso o anti-TNF o anti-IL6 en el segundo^{6, 7}.

La particularidad de este caso es la unión de dos enfermedades poco frecuentes y que son capaces de compartir síntomas, donde ha sido necesario un periodo de hospitalización largo (68 días), con numerosas pruebas diagnósticas y su correspondiente iatrogenia para poder llegar al diagnóstico definitivo y controlar la sintomatología.

Es fundamental conocer el SH debido a la potencial gravedad que presenta y a la facilidad de solapamiento de la clínica con las enfermedades a las que puede ser secundario y a otras que pueden confundir el diagnóstico para poder iniciar el tratamiento de forma precoz y disminuir las complicaciones del propio proceso y las derivadas del proceso diagnóstico.

Bibliografía

- Emenegger U, Schaer DJ, Larroche C, Neftel KA. Haemophagocytic syndromes in adults: current concepts and challenges ahead. *Swiss Med Wkly*. 2005; 135: 299-314. Disponible en: <https://smw.ch/en/resource/jf/journal/file/view/article/smw/en/smw.2005.10976/d9988fc7dda9215cd876ebe-73c05ad9c70ac9e95/smw.2005.10976.pdf/> (último acceso 11 de febrero de 2020).
- Yildiz H, Van Den Neste E, Defour JP, Danse E, Yombi JC. Adult haemophagocytic lymphohistiocytosis: a review. *QJM*. 2020 Jan 14. pii: hcaa011. doi: 10.1093/qjmed/hcaa011.
- Ruscitti P, Iacono D, Ciccio F, Emmi G, Cipriani P, Grembale RD, et al. Macrophage activation syndrome in patients affected by adult-onset Still disease: analysis of survival rates and predictive factors in the Gruppo Italiano di Ricerca in Reumatologia Clinica e Sperimentale Cohort. *J Rheumatol*. 2018 Jun; 45(6): 864-872. doi: 10.3899/jrheum.170955.
- Bae CB, Jung JY, Kim HA, Suh CH. Reactive hemophagocytic syndrome in adult-onset Still disease: clinical features, predictive factors, and prognosis in 21 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(4): e451. doi: 10.1097/MD.0000000000000451.
- Zhang XH, Han YM, Wang WW, Cheng H, Zhu KJ. Hemophagocytic syndrome secondary to adult-onset Still's disease but very similar to lymphoma. *Int J Clin Exp Pathol*. 2012; 5(4): 377-381. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3365815/> (último acceso marzo 2020).
- Mimura T, Kondo Y, Ohta A, Iwamoto M, Ota A, Okamoto N, et al. Evidence-based clinical practice guideline for adult Still's disease. *Mod Rheumatol*. 2018; 28(5): 736-757. doi: 10.1080/14397595.2018.1465633.
- Yoo DH. Treatment of adult-onset still's disease: up to date. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017 Sep; 13(9): 849-866. doi: 10.1080/1744666X.2017.1332994.
- Mehta MV, Manson DK, Horn EM, Haythe J. An atypical presentation of adult-onset Still's disease complicated by pulmonary hypertension and macrophage activation syndrome treated with immunosuppression: a case-based review of the literature. *Pulm Circ*. 2016; 6(1): 136-142. doi: 10.1086/685112.