



Síndrome hemofagocítico secundario a infección por tuberculosis extrapulmonar en población pediátrica, una patología de difícil diagnóstico

ERNESTO BRUN ROCHA¹, PAULA BEDOYA HENAO², ELENA PATRICIA ESCOBAR MORIANO¹,
JAVIER ALFONSO AGUILAR³

Cómo citar: Brun Rocha E, Bedoya Henao P, Escobar Moriano EL, Aguilar JA. Síndrome hemofagocítico secundario a infección por tuberculosis extrapulmonar en población pediátrica: una patología de difícil diagnóstico. *Univ Med.* 2016;57(3):367-73. doi: <http://dx.doi.org/10.11144/Javeriana.umed57-3.shsi>

Resumen

El síndrome hemofagocítico (SHF) o linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) se caracteriza por una activación y proliferación de linfocitos o histiocitos, los cuales secundariamente presentan hemofagocitosis no controlada y sobreproducción de citocinas. Síntomas como fiebre de inicio agudo, linfadenopatía generalizada, hepatoesplenomegalia, hipofibrinogenemia e hipertrigliceridemia caracterizan el síndrome. Su etiología puede ser primaria o secundaria. La LHH primaria está relacionada con factores genéticos; la secundaria está asociada a procesos infecciosos, neoplásicos o autoinmunes. Es un síndrome clínico potencialmente mortal que se produce en todos los grupos de edad. La LHH es la consecuencia de una reacción hiperinflamatoria aguda e incontrolada, que en la mayoría de los casos es provocada por un agente infeccioso. Ocurre con predominio en pacientes inmunocomprometidos y habitualmente es fatal. La gran mayoría de casos están reportados con infecciones por herpes virus. Sin embargo, una gran cantidad de microorganismos se asocian a su etiología. La tuberculosis es una infección poco descrita como causa de LHH secundario. Su diagnóstico como etiología asociada es complejo y muy difícil. La posibilidad de

1 Médico(a) especialista en Medicina de Urgencias, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

2 Médica especialista en Pediatría, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

3 Médico especialista en Pediatría, Universidad Nacional de Colombia. Líder de la Unidad de Cuidado Intermedio Pediátrico, Fundación HOMI. Docente *ad honorem* de la Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

encontrar el *Mycobacterium tuberculosis* en los cultivos de muestras de tejido y líquido pleural es muy limitada, dado que la tuberculosis extrapulmonar es un proceso paucibacilar. Dentro de las herramientas diagnósticas disponibles, la medición de las concentraciones de adenosindeaminasa en el líquido pleural tiene una sensibilidad diagnóstica adecuada. Sus valores de corte siguen siendo materia de controversia.

Palabras clave: linfohistiocitosis hemofagocítica, tuberculosis extrapulmonar, adenosina deaminasa.

Title: Hemophagocytic Syndrome Secondary to Infection Extrapulmonary Tuberculosis in the Pediatric Population, a Condition Difficult to Diagnose

Abstract

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is characterized by activation and proliferation of lymphocytes or histiocytes, which secondarily exhibit uncontrolled hemophagocytosis and cytokine overproduction. Acute onset of fever, generalized lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, hypofibrinogenemia and hypertriglyceridemia characterized the syndrome. Its etiology may be primary or secondary. The primary HLH is related to genetic factors, and the secondary, associated with infectious, neoplastic and autoimmune processes. The HLH associated infection occurs predominantly in immunocompromised patients, and is usually fatal. The vast majority of cases are reported with herpesvirus infections. However, a lot of microorganisms are associated with the etiology. Tuberculosis is an infection recently described as a cause of secondary HLH. The association between HLH and tuberculosis is difficult to diagnose. The possibility of finding the *M. tuberculosis* in cultured tissue samples and pleural fluid is very limited because the extrapulmonary TB is a paucibacillary process. Among the diagnostic tools to measure levels of

adenosine deaminase in pleural fluid has adequate diagnostic sensitivity. Cut-off values are still a matter of controversy.

Key words: hemophagocytic syndrome, extrapulmonary tuberculosis, adenosine deaminase.

Definición

Los histiocitos son células del tejido conectivo que hacen parte del sistema inmune, en especial del sistema fagocítico nuclear: monocitos, macrófagos y células dendríticas [1]. El síndrome hemofagocítico (SHF) o linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) es una condición clínica caracterizada por una alteración en la regulación de la respuesta inmune [2,3]. Esta desregulación es secundaria a una sobreactivación sostenida del sistema inmune que lleva a un estado hiperinflamatorio no controlado, con sobreproducción de citocinas, las cuales llevan a un reclutamiento y sobreactivación de macrófagos y linfocitos [4-6]. Característicamente, esta sobreactivación es la responsable de que los macrófagos activados fagociten eritrocitos de forma incontrolada (hemofagocitosis).

Los linfocitos disfuncionales, los linfocitos T citotóxicos y los linfocitos *natural killer* (NK) se acumulan en los tejidos (linfohistiocitosis) [4]. La infiltración de estas células activadas se hace a la médula ósea, los ganglios linfáticos, el hígado y el bazo, lo que explica los síntomas y los hallazgos clínicos y paraclínicos [6,7]. Esta respuesta inmune

innata alterada disminuye la capacidad de destruir microorganismos invasores, lo que lleva a que setos supervivan y a su proliferación no controlada, lo que a su vez mantiene el estímulo inmunológico que perpetúa la respuesta inmune exagerada y perjudicial y aumenta el riesgo de muerte por otras infecciones [8]. Cuando no es posible frenar esta respuesta hiperinflamatoria, es inevitable la progresión del paciente a una falla multiorgánica [9].

Criterios diagnósticos

Desde su descripción original, por Scott y Robb-Smith, se definieron sus características clínicas, dadas por fiebre de inicio agudo, linfadenopatía generalizada, hepatoesplenomegalia, hipofibrinogenemia e hipertrigliceridemia. En estadios avanzados, se presenta ictericia, púrpura y pancitopenia, además de activación sistémica de histiocitos, con fagocitosis exagerada de hematíes [10,11]. Los criterios diagnósticos fueron establecidos por la Histiocyte Society Protocol 2004 (tabla 1) [12]. La presencia de 5 de 8 criterios se requiere para hacer el diagnóstico de LHH [5,6]. A pesar de que sus características están bien descritas, se considera que estas no son específicas, incluida la hemofagocitosis. Sin embargo, la tríada de fiebre prolongada, hepatoesplenomegalia y citopenia debe hacer sospechar la posibilidad de esta entidad [7]. El diagnóstico oportuno es fundamental para iniciar el

tratamiento antes de que los daños causados sean irreversibles [2,4].

Tabla 1. Criterios diagnósticos de linfohistiocitosis hemofagocítica [10]

Diagnóstico molecular de HLH o la presencia de 5 de 8 de los siguientes criterios:
1. Fiebre
2. Esplenomegalia
3. Citopenia (afectación de al menos 2 líneas en sangre periférica): hemoglobina: < 9 g/dl; plaquetas < 100.000 cel/ml, y neutrófilos < 1000 cel/ml
4. Hipertrigliceridemia: > 265 mg/dl o hipofibrinogenemia: < 1,5 g/l
5. Hemofagocitosis documentada en la médula ósea, el bazo o los ganglios linfáticos
6. Baja o ausente actividad de linfocitos NK
7. Ferritina > 500 µg/l
8. CD 25 soluble (receptor soluble de IL-2) > 2400 U/ml

Clasificación y etiopatogenia

Se han descrito dos tipos de LHH: primario o familiar, relacionado con factores genéticos, y secundario, asociado a procesos infecciosos, neoplásicos y autoinmunes [8,13]. La LHH familiar se caracteriza por alteración en la expresión de los genes que transcriben la producción de perforinas, esenciales para los gránulos secretorios de los LT citotóxicos. Estas, junto con las granzimas, median la muerte por apoptosis de las células blanco [6-8]. Esto lleva a una degranulación anormal o actividad deficiente de las NK [2].

En la LHH secundaria hay una alteración en el balance entre los mecanismos de defensa del huésped, el estado hiperinflamatorio no controlado y un evento disparador, el cual puede darse por infecciones, enfermedades reumatológicas o neoplasias [2,5,13]. La citotoxicidad alterada de los LT citotóxicos y NK resulta en una erradicación defectuosa de las células infectadas y una disminución en la muerte de las células inmunes activadas, lo que lleva a una excesiva respuesta inmune [6].

Las infecciones por herpes virus como VEB y CMV, y las enfermedades reumatológicas como artritis juvenil sistémica idiopática y LES son las causas más comunes de LHH secundario en niños; mientras que entre las neoplasias figuran el linfoma de células T. Sin embargo, las neoplasias son causas más frecuentes en adultos [2,7]. Cuando la LHH es secundaria a una enfermedad reumatológica, se describe como síndrome de activación de macrófagos [2].

La LHH asociada a infección se presenta con mayor frecuencia en pacientes inmunoafectados y en la mayoría de los casos es fatal [14]. El principal factor relacionado con esta alta mortalidad es el tiempo transcurrido desde el inicio del cuadro clínico hasta su diagnóstico, y se ha descrito una mortalidad superior al 95% en los pacientes pediátricos no tratados. En los casos de diagnóstico temprano y tratamiento inmediato, los

pacientes logran una recuperación adecuada con disminución del riesgo de muerte [15-17]. Se han descrito muchos gérmenes asociados a la LHH secundaria, con una frecuencia descrita en los casos clínicos mucho menor, como es el *Mycobacterium tuberculosis*, *Salmonella typhimurium* y *Leishmania* [2,16].

Tuberculosis extrapulmonar en la infancia

Entre las infecciones causadas por micobacterias en la infancia, la tuberculosis pulmonar es la principal presentación; sin embargo, la tuberculosis extrapulmonar, como manifestación de la enfermedad, ha incrementado su proporción en las últimas dos décadas, y aquí la efusión pleural es la segunda forma más común de esta presentación, con una incidencia de entre 3% y 4,9% [8]. La característica de la efusión pleural es la presentación paucibacilar, lo que hace difícil el diagnóstico por aislamiento del *M. tuberculosis* en pruebas serológicas, incluso en hemocultivos y cultivos de líquido pleural [18]. La micobacteremia solo se documenta en el 8% de los casos, y los cultivos de médula ósea son positivos solo en un 38% [8].

Diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar: importancia de la adenosina deaminasa

Es muy difícil el diagnóstico de tuberculosis en efusiones pleurales, debido a

la baja sensibilidad de las herramientas diagnósticas disponibles en la actualidad. Además, el exudado linfocítico pleural no es exclusivo de infección tuberculosa. Neoplasias, colagenopatías y vasculitis se encuentran entre las causas más frecuentes de exudado pleural linfocítico [19]. El diagnóstico de efusión pleural tuberculosa en la población pediátrica está centrado en una historia clínica compatible, hallazgos de lesiones compatibles en la radiografía de tórax, test de tuberculina positiva y estudios bioquímicos característicos del líquido pleural con la demostración del bacilo por medio de tinción de Ziehl-Neelsen en frotis o cultivos para *M. tuberculosis*. En algunos pacientes, la sospecha etiológica inicial se debe hacer por la documentación de granulomas en la biopsia hepática. La positividad de BAAR en fluidos es menor del 20%, y el crecimiento de BAAR en cultivos de fluidos se da entre el 18% y el 38% de las muestras cultivadas [20].

Entre las herramientas diagnósticas se encuentra la medición de adenosina deaminasa (ADA), una enzima involucrada en el metabolismo de las purinas. Su función principal ocurre en el proceso de proliferación y diferenciación de los linfocitos, especialmente linfocitos T. Por ello, todos los procesos que estimulen una respuesta inmune celular aumentarán las concentraciones de ADA. Tiene varias isoformas, de las cuales predominan la ADA-1 y la ADA-2 [21].

La isoenzima ADA-1 se encuentra en todas las células, con mayores concentraciones en linfocitos y monocitos. La ADA-2 solo se halla en los monocitos y es la isoforma predominante en efusiones pleurales tuberculosas (88%) de actividad total de ADA [22,23]. Esta última aumenta en enfermedades que estimulan la inmunidad mediada por células.

Desde que Guisti y Galanti describieron el método colorimétrico para la determinación de las concentraciones de ADA, se convirtió en el más rápido y confiable para el diagnóstico de tuberculosis en muestras de efusión pleural [24]. El aumento de ADA en la efusión pleural de etiología tuberculosa con un punto de corte de 40 a 60 U/L tiene una sensibilidad de entre 91% y 100%, y una especificidad de entre 81% y el 100%, con un valor predictivo positivo (VPP) de 84%-93% y un valor predictivo negativo (VPN) de 89%-100% [24-26].

Dado su alto VPN, las concentraciones de ADA se consideran una ayuda adecuada para el diagnóstico de efusión pleural por tuberculosis, independientemente de su prevalencia [26]. En consecuencia, las cantidades aumentadas de ADA por encima de valores de corte, sumado a los hallazgos de otras lesiones granulomatosas sospechosas de tuberculosis, permiten diagnosticar LHH secundaria a tuberculosis extrapulmonar.

Sin embargo, es probable que nunca se pueda documentar la presencia de *M. tuberculosis*, aun después de 12 semanas de cultivo de las muestras tomadas. Esto evidencia la gran complejidad y dificultad para llegar a este tipo de diagnósticos con patologías de tan baja incidencia como es la tuberculosis pleural primaria.

Terapia inmunosupresora en linfocitosis hemofagocítica

Asociado al manejo de la enfermedad de base o infección disparadora, se requiere terapia de inmunosupresión intensiva para controlar el estado hiperinflamatorio del SHF. Se incluyen en esta los corticoesteroides, etopósido, ciclosporina, inmunoglobulina intravenosa, infliximab y alemtzumab. Sin embargo, el inicio de la terapia inmunosupresora se complica por la alta morbilidad relacionada con su uso, dado que predispone a nuevos procesos infecciosos y la recurrencia de la enfermedad por reactivación del disparador o aumento de la susceptibilidad a uno nuevo [2,4,8].

Referencias

1. Favara BE, Feller AC, Pauli M, Jaffe ES, Weiss LM, Arico M, et al. Contemporary classification of histiocytic disorders. *Med Pediatr Oncol.* 1997;29(3):157-66.
2. Janka GE, Lehmborg K. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis and treatment. *Hematology.* 2013;2013(1):605-11. doi:10.1182/asheducation-2013.1.605
3. Herrero-Hernández A, Ramírez-Jiménez S, García-Martín F, Martínez-Valverde A. Síndromes hemofagocíticos. *An Esp Pediatr.* 1998;49:230-6.
4. Chandrakasan S, Filipovoch A. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: advances in pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J Pediatr.* 2013;63(5): 1253-9. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.06.053.
5. Vaiselbuh S, Bryceson Y, Allen C, Whitlock J, Abala O. Updates on histiocytic disorders. *Pediatr Blood Cancer.* 2014;61(7):1329-35. doi: 10.1002/pbc.25017.
6. Ansuini V, Rigante D, Esposito S. Debate around infection dependent hemophagocytic syndrome in paediatrics. *BMC Infect Dis.* 2013;13:15. doi: 10.1186/1471-2334-13-15.
7. Meets M, Chiang SC, Löfstedt A, Müller ML, Tesi B, Henter JI, Bryceson YT. Pathophysiology and spectrum of diseases caused by defects in lymphocyte cytotoxicity. *Exp Cell Res.* 2014 Jul 1;325(1):10-7. doi: 10.1016/j.yexcr.2014.03.014.
8. Brastianos PK, Swanson JW, Torbenson M, Sperati J, Karakousis PC. Tuberculosis-associated haemophagocytic syndrome. *Lancet Infect Dis* 2006; 6(7):447-54.
9. Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Annu Rev Med.* 2012.63:233-46.
10. Shea YF, Chan JF, Kwok WC, Hwang YY, Chan TC, Ni MY, et al. Haemophagocytic lymphohistiocytosis: an uncommon clinical presentation of tuberculosis. *Hong Kong Med J.* 2012;18(6):517-25.
11. Henter JI, Elinder G, Óst A. Diagnostic Guidelines for hemophagocytic lym-

- phohistiocytosis. The FHL Study Group of the Histiocyte Society. *Sem Oncol*. 1991;18(1):29-33.
12. Scott RB, Robb-Smith AHT. Histiocytic medullar reticulosis. *Lancet*. 1939;2: 194-8.
 13. Henter JI, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48:124-31.
 14. Blanche S. Lymphohistiocytose familiale et autres syndromes d'activation macrophagique. *Méd Chir (Paris-France), Pédiatrie*. 1995;4-082-J-40:2.
 15. Weintraub M, Siegman-Igra Y, Josiphov J, et al. Histiocytic hemophagocytosis in miliary tuberculosis. *Arch Intern Med*. 1984;144:2055-6.
 16. Yashima A, Narigasawa Y, Ishida Y, et al. Hemophagocytic syndrome due to military tuberculosis in the course of aplastic anemia. *JPN J Clin Hematol*. 1998;39:392-7.
 17. Browett PJ, Varcoe AR, Fraser AG, Ellis-Pegler RB. Disseminated tuberculosis complicated by the hemophagocytic syndrome. *Aust NZ J Med*. 1988;18:79-80.
 18. Seibert AF, Haynes J Jr, Middleton R, Bass JB Jr. Tuberculous pleural effusion: twenty year experience. *Chest*. 1991;99(4):883-6.
 19. Gilhotra R, Sehgal S, Jindal SK. Pleural biopsy and adenosine deaminase enzyme activity in effusions of different aetiologies. *Lung India*. 1989;3:122-4.
 20. Nagesh BS, Sehgal S, Jindal SK, et al. Evaluation of polymerase chain reaction for detection of *Mycobacterium tuberculosis* in pleural fluid. *Chest*. 2001;119:1731-41.
 21. Hirschhorn R, Ratech H. Isozymes of adenosine deaminase. In: Rattazzi MC, Scandalios JG, Whit GS, editors. *Isozymes: current topics in biological and medical research*. Vol. 4. New York, NY: Liss; 1980. p. 131-57.
 22. Ungerer JPJ, Oosthuizen HM, Bissbort SH, et al. Serum adenosine deaminase: isoenzymes and diagnostic application. *Clin Chem*. 1992;38:1322-6.
 23. Mishra OP, Yusuf S, Ali Z, et al. Adenosine deaminase activity for the diagnosis of tuberculous effusion in children. *J Int Med Ind*. 2000;3:86-9.
 24. Guisti G, Galanti B. Colorimetric method. In: Bergmeyer HU, editor. *Methods of enzymatic analysis*. 3rd ed. Berlin: Verlag Chemie-Weinheim; 1984. p. 315-23.
 25. Piras MA, Gakis C, Brudoni M, et al. Adenosine deaminase activity in pleural effusions: an aid to differential diagnosis. *BMJ*. 1978;2:1751-2.
 26. Burgess LJ, Martiz FJ, LeRoux I, et al. Combined use of pleural adenosine deaminase with lymphocyte/neutrophil ratio: increased specificity for the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Chest*. 1996;109:414-9.

Correspondencia

Ernesto Brun Rocha
 ernebrun76@hotmail.com
