

Síndrome hemofagocítico secundario a instilaciones secundarias de BCG

Victoria Morell-Massó, Pedro Moral, Miguel Salavert, María Leonor Senent
 Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Politécnico La Fe. Valencia. España

Recibido: 21/06/2017
 Aceptado: 12/12/2017
 En línea: 31/12/2017

Citar como: Morell-Massó V, Moral P, Salavert M, Senent ML. Síndrome hemofagocítico secundario a instilaciones secundarias de BCG. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2017 (Dic); 2(3): 137-139.

Autor para correspondencia: Victoria Morell-Massó. victoria.morell@hotmail.es

Palabras clave

- ▷ Linfohistiocitosis hemofagocítica
- ▷ *Mycobacterium bovis*
- ▷ Carcinoma de células transicionales

Keywords

- ▷ Hemophagocytic lymphohistiocytosis
- ▷ *Mycobacterium bovis*
- ▷ Transitional cell carcinoma

Resumen

Se trata del caso de un paciente en tratamiento con instilaciones vesicales de bacilo de Calmette-Guerin (BCG) por antecedentes de carcinoma vesical que ingresó por un cuadro de fiebre y deterioro del estado general acompañado de anemia, trombopenia, elevación de transaminasas y bilirrubina con esplenomegalia asociada. El paciente fue diagnosticado de síndrome hemofagocítico (SHF) secundario a diseminación hematogena de BCG. Tras la instauración de tratamiento tuberculostático asociado a corticoterapia e inmunoglobulinas intravenosas como tratamiento específico del SHF, presentó una evolución satisfactoria.

Abstract

A patient under treatment of bladder instillations of Calmette-Guerin bacillus (BCG) due to a record of bladder carcinoma, was hospitalized because of fever, malaise, anemia, thrombopenia, as well as a rise in the level of transaminases and bilirubin with associated splenomegaly. The patient was diagnosed with hemophagocytic syndrome secondary to hematogenous dissemination of BCG. After establishing the tuberculostatic treatment associated with corticosteroids and intravenous immunoglobulins, the patient evolved satisfactorily.

Puntos destacados

- ▷ Este caso clínico ilustra la importancia pronóstica de la sospecha precoz para el diagnóstico de SHF, así como la búsqueda de un evento desencadenante que pueda ser tratado y corregido.

Introducción

El síndrome hemofagocítico (SHF), también denominado linfohistiocitosis hemofagocítica, es un proceso infrecuente con una incidencia estimada de 1,2 casos por millón de habitantes y año, aunque probablemente esté infraestimada¹. Se caracteriza por una hiperproducción de mediadores inflamatorios e hiperactividad macrofágica. Para diagnosticarlo, se requiere el cumplimiento de cinco de los ocho criterios establecidos en 2004 por la Histiocyte Society (**Tabla 1**) o bien la identificación de mutaciones genéticas que se saben causantes de esta entidad (gen de la perforina, sintaxina 11, sintaxina unida a la proteína 2 o *MUNC13.4*). No obstante, existen otras mutaciones genéticas causantes del SHF actualmente desconocidas. El SHF puede ser primario o secundario, y en este último caso existen varios desencadenantes. Aunque el más frecuente es el linfoma, también puede verse precipitado por procesos de otras estirpes neoplásicas y por trastornos autoinmunes, metabólicos e infecciosos. Dentro de la etiología infecciosa, el desencadenante más frecuente es la infección viral, siendo el virus de Epstein-Barr el agente más

frecuentemente descrito, aunque también puede deberse a infecciones por otros virus de la familia *Herpesviridae* (citomegalovirus, virus del herpes simple, virus varicela-zóster), el VIH o incluso virus respiratorios como el de la gripe.

Diagnóstico de SHF: criterios diagnósticos

- Fiebre
- Esplenomegalia
- Citopenias (afectando a dos o más series hematopoyéticas):
 - Hemoglobina < 9 g/dl
 - Plaquetas < 100.000/μl
 - Neutrófilos < 1.000 células/μl
- Hipertrigliceridemia (triglicéridos > 265 mg/dl) y/o hipofibrinogenemia (fibrinógeno < 100 mg/dl)
- Hemofagocitosis en médula ósea, bazo o nódulos linfáticos
- Actividad de las células NK disminuida o ausente
- Hiperferritinemia (ferritina > 500 ng/ml)
- Elevación del CD25 soluble (> 2.400 U/ml)

Tabla 1. Criterios diagnósticos de SHF de la Histiocyte Society (2004)

Con menor frecuencia, ha sido asociado a infecciones por bacterias, micobacterias, espiroquetas, parásitos u hongos². También las infecciones micobacterianas pueden ser causa de SHF secundario, principalmente debidas a enfer-

medad por *Mycobacterium tuberculosis*, siendo especialmente infrecuentes las causadas por *Mycobacterium bovis* o por el bacilo de Calmette-Guerin (BCG), que es la cepa atenuada de *M. bovis* utilizada con fines vacunales preventivos o en inmunoterapia. Dada su baja incidencia, presentamos un nuevo caso de SHF secundario a una infección diseminada por BCG.

Caso clínico

Varón de 78 años con antecedentes de hipertensión arterial, insuficiencia renal crónica, adenocarcinoma de próstata intervenido 4 años antes y un carcinoma vesical de células transicionales por el cual recibía instilaciones vesicales mensuales de BCG post-cirugía. Un mes antes del episodio actual, tras la cuarta instilación, presentó un shock séptico de origen urinario que se atribuyó a instilación traumática del inmunógeno. La evolución posterior fue favorable con la administración de antibioterapia de amplio espectro.

Un mes más tarde ingresó por deterioro progresivo del estado general, fiebre diaria (38°C) y somnolencia que se inició 10 días tras el alta previa. A la exploración física destacaba: hipotermia (35°C) e hipotensión (96/51 mmHg), ictericia conjuntival, palidez cutánea, bradipsiquia e inatención.

Pruebas complementarias

En la analítica destacaba una bicitopenia con hemoglobina 10 mg/dL (valor normal [vn]: 13,0-17,5 mg/dL) normocítica e hiporregenerativa (1,34 % reticulocitos) y 78.000 plaquetas/ μ L (vn: 134.000-334.000 plaquetas/ μ L), así como elevación de transaminasas GPT 189 U/L (vn: 0-40 U/L), GOT 151 U/L (vn: 0-37 U/L); FA 716 U/L (vn: 40-129 U/L); LDH 688 U/L (vn: 230-460 U/L); aumento de bilirrubina 1,29 mg/dL (vn: 0,1-1,1 mg/dL) y PCR 80,2 mg/dL (vn: 0-8 mg/dL); elevación de urea 119 mg/dL (vn: 10-50 mg/dL) y creatinina 2,75 mg/dL (vn: 0,67-1,17 mg/dL), ferritina elevada 2.009 ng/mL (vn: 0-300 mg/dL), hipofibrinogenemia 152 mg/dL (vn: 170-437 mg/dL) e hipertrigliceridemia máxima de 264 mg/dL (vn: 0-199 mg/dL). El sedimento de orina fue normal.

Ecografía abdominal, ecocardiograma, TAC craneal y radiografía de tórax fueron normales. En el TAC toracoabdominal se observó esplenomegalia con múltiples infartos esplénicos y derrame pleural bilateral.

La biopsia de médula ósea mostró granulomas caseificantes compatibles con infección micobacteriana y en el mielograma se observaron histiocitos aislados y macrófagos con signos de hemofagocitosis (Figura 1).

Los hemocultivos fueron negativos. En la tinción de Ziehl-Neelsen de orina se visualizaron bacilos ácido-alcohol resistentes.

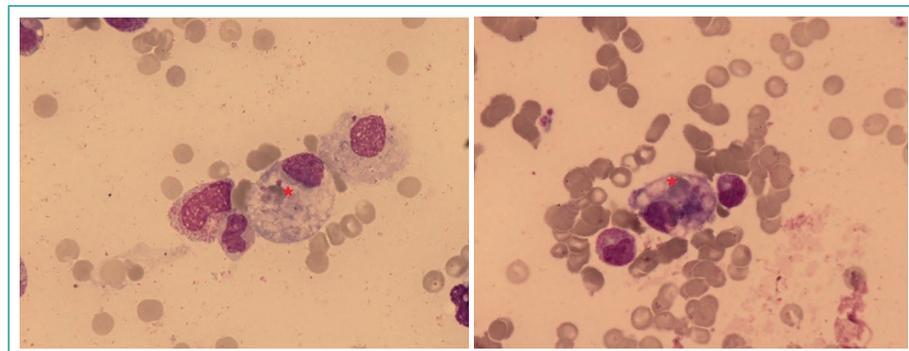


Figura 1. Hematíes hemofagocitados

Evolución

En un primer momento se inició antibioterapia empírica con meropenem, pero tras los resultados de las pruebas se inició tratamiento tuberculostático estándar con cuatro fármacos, posteriormente ajustado por antimicrobiograma (rifampicina, etambutol, levofloxacino y amikacina) asociando corticoides (prednisona 60 mg/día) e inmunoglobulinas intravenosas (0,4 g/kg/día durante 5 días). El paciente presentó una mejoría clínica progresiva, con estabilización de sus constantes, remisión de la fiebre, así como normalización de los parámetros analíticos alterados.

Fue dado de alta a los 24 días de hospitalización con tratamiento tuberculostático (etambutol + rifampicina + levofloxacino) que se mantuvo 6 meses asociando pauta descendente de dosis de esteroides.

Diagnóstico

El juicio diagnóstico fue SHF secundario a infección diseminada por *Mycobacterium bovis*-BCG, dado que en el contexto clínico compatible se cumplían al menos cinco de los ocho criterios establecidos por la Histiocyte Society.

Discusión y conclusiones

La instilación intravesical de BCG es un procedimiento habitual en el tratamiento de procesos oncológicos urovesicales. A pesar de ello, no se encuentra exento de efectos secundarios, que suelen producirse los primeros días tras la técnica. La mayoría son de carácter local (hematuria, irritación vesical, etc.). Sin embargo, también pueden observarse a nivel sistémico en forma de fiebre o proceso pseudogripal, siendo poco frecuentes las manifestaciones graves (incidencia 0,1-5% según las series)^{3,4}.

El SHF secundario a infección diseminada por BCG (*BCGosis*) tras la instilación vesical es un proceso muy infrecuente. Tan sólo hemos encontrado cinco casos en la literatura de similares características al descrito en esta comunicación⁵.

El diagnóstico del SHF secundario es complejo dado que depende de la existencia de una alta sospecha clínica que conlleve una búsqueda proactiva de los criterios diagnósticos definitorios. Con más importancia, si cabe, en estos casos, en los que la clínica de la infección diseminada por BCG se solapa con la del propio SHF. No es infrecuente que para alcanzar el diagnóstico haya que disponer de biopsia de médula ósea que ponga de manifiesto la presencia de una hemofagocitosis activa que, de estar presente, aumenta la calidad y probabilidad del diagnóstico^{5,6,7}. Este criterio histológico fue determinante en el caso reportado.

En cuanto al tratamiento farmacológico, se basa en dos pilares fundamentales: el tratamiento de la causa infecciosa desencadenante y el inmunomodulador. El primero consta de una combinación de tres o cuatro fármacos tuberculostáticos en casos de *BCGosis*. Respecto a su duración, en nuestro caso fueron 6 meses siguiendo las recomendaciones establecidas en la actualidad. Con respecto al tratamiento inmunomodulador, existen varias posibilidades, entre las que destaca el uso de corticoides, sobre todo dexametasona o metilprednisolona a dosis elevadas. También se pueden asociar inmunoglobulinas intravenosas y, finalmente, quimioterapia

(aunque esto es más excepcional)⁸. En el presente caso, el paciente presentó una evolución favorable utilizando tuberculostáticos guiados por las pruebas de sensibilidad disponibles, asociado a un régimen de esteroides e inmunoglobulinas, lo cual apoya el diagnóstico final.

El pronóstico es potencialmente mortal, debido a la agresividad de la propia enfermedad combinada con el retraso en el diagnóstico. Según las series y la patología de base la mortalidad del cuadro varía en torno a 8-24%¹. Este caso pone de manifiesto que el diagnóstico y el tratamiento precoces son aspectos muy relevantes de cara a mejorar el pronóstico de esta complicación.

Bibliografía

1. Weitzman S. Approach to hemophagocytic syndromes. Hematol Educ Program Am Soc Hematol Am Soc Hematol Educ Program. 2011; 2011: 178-183.
2. Roupheal NG, Talati NJ, Vaughan C, Cunningham K, Moreira R, Gould C. Infections associated with haemophagocytic syndrome. Lancet Infect Dis. 2007; 7(12): 814-822.
3. Misra S, Gupta A, Symes A, Duncan J. Haemophagocytic syndrome after intravesical bacille Calmette-Guérin instillation. Scand J Urol. 2014; 48(3): 328-330.
4. Schleinitz N, Bernit E, Harle JR. Severe hemophagocytic syndrome after intravesical BCG instillation. Am J Med. 2002; 112(7): 593-594.
5. Borré S, Brustia D, Rosa F, Brondolo R, Rizzo G, Garavelli PL. Calmette-Guerin bacillus disseminated infection after intravesical instillation. Recenti Prog Med. 2002; 93(4): 247-248.
6. González MJB, Franco AG, Alvaro CG. Hemophagocytic lymphohistiocytosis secondary to Calmette-Guérin bacilli infection. Eur J Intern Med. 2008; 19(2): 150.
7. Thevenot T, Di Martino V, Lagrange A, Petrella T, Faucher J-F, Fontan J, et al. Granulomatous hepatitis and hemophagocytic syndrome after bacillus Calmette-Guérin bladder instillation. Gastroentérologie Clin Biol. 2006; 30(3): 480-482.
8. George M. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. J Blood Med. 2014; 69.