

Reto diagnóstico y dilema terapéutico en el síndrome hemofagocítico secundario a tuberculosis miliar

Marina Delgado-Gómez¹, Marina Muñoz-Hernández¹, Miguel Ángel Sáez-García², Ana Gómez-Berrocal¹

¹Servicio de Medicina Interna, Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla, Madrid, España

²Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla, Madrid, España

Recibido: 07/04/2024

Aceptado: 10/07/2024

En línea: 31/08/2024

Citar como: Delgado-Gómez M, Muñoz-Hernández M, Sáez-García MA, Gómez-Berrocal A. Reto diagnóstico y dilema terapéutico en el síndrome hemofagocítico secundario a tuberculosis miliar. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2024 (agosto); 9(2): 71-74. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a9n2a10>.

Cite this as: Delgado-Gómez M, Muñoz-Hernández M, Sáez-García MA, Gómez-Berrocal A. *Diagnostic challenge and therapeutic dilemma in hemophagocytic syndrome secondary to miliary tuberculosis.* Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2024 (August); 9(2): 71-74. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a9n2a10>.

Autor para correspondencia: Marina Delgado-Gómez. marinadegom@gmail.com

Palabras clave

- ▷ Linfohistiocitosis hemofagocítica
- ▷ Pancitopenia
- ▷ Tuberculosis miliar
- ▷ Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune

Resumen

El síndrome hemofagocítico o linfohistiocitosis hemofagocítica es un síndrome grave de activación inmunitaria excesiva. Es muy infrecuente la asociación de síndrome hemofagocítico con infección por *Mycobacterium tuberculosis*. Se presenta un caso de linfohistiocitosis hemofagocítica con pancitopenia grave secundario a tuberculosis miliar en una mujer de 62 años. Durante el tratamiento antituberculoso se evidenció un empeoramiento radiológico en relación con un síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica. Este caso pone de manifiesto la importancia de considerar la tuberculosis como posible causa subyacente de síndrome hemofagocítico y, si se sospecha, debe iniciarse precozmente la terapia antituberculosa, incluso en ausencia de un diagnóstico definitivo.

Keywords

- ▷ Hemophagocytic lymphohistiocytosis
- ▷ Pancytopenia
- ▷ Miliary tuberculosis
- ▷ Immune reconstitution inflammatory syndrome

Abstract

Hemophagocytic syndrome or lymphohistiocytosis hemophagocytic is a severe syndrome of excessive immune activation. We present a case study of hemophagocytic lymphohistiocytosis with severe pancytopenia due to miliary tuberculosis in a 62-year-old woman. During the antituberculosis treatment, the patient experienced radiological worsening, which was likely due to an immune reconstitution inflammatory syndrome. This case highlights on the importance of considering tuberculosis as a potential trigger and, if suspected, antituberculosis therapy should be initiated early, even in the absence of a definitive diagnosis.

Puntos destacados

- ▷ Dada la elevada mortalidad de la linfohistiocitosis hemofagocítica y su baja frecuencia, se requiere una elevada sospecha y un tratamiento precoz.
- ▷ La tuberculosis debe incluirse en el diagnóstico diferencial de las causas desencadenantes del síndrome hemofagocítico.

Introducción

La linfohistiocitosis hemofagocítica o síndrome hemofagocítico (SHF) es una entidad rara y potencialmente mortal que resulta de una activación y proliferación de linfocitos, los cuales presentan hemofagocitosis no controlada y sobreproducción de citocinas¹. Su etiología puede ser primaria o secundaria. El SHF primario tiene una base genética y afecta más a menudo a niños. El secundario puede ocurrir a cualquier edad y se asocia principalmente a infecciones, neoplasias o enfermedades autoinmunes. El diagnóstico se basa en la coexistencia de hallazgos clínicos, analíticos e histológicos, aunque ninguno es específico^{1,2}. La Sociedad del Histiocito estableció unos criterios diagnósticos³ ampliamente utilizados en adultos (**tabla 1**). El tratamiento adecuado es fundamental y, consiste en suprimir la inflamación mediante la destrucción

de las células inmunitarias, tratando la afección desencadenante y empleando dexametasona y etopósido^{1,2}.

Dada la alta tasa de mortalidad y la falta de un consenso claro respecto al tratamiento del SHF asociado a tuberculosis, creemos que puede resultar interesante publicar este caso para ampliar el conocimiento de esta asociación.

A. Diagnóstico molecular de mutaciones patogénicas (PRF1, UNC13, Munc18-2, RAB27A, STX11, SH2D1 o BIRC4) o

B. 5 de los siguientes criterios:

1. Fiebre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$
2. Esplenomegalia
3. Citopenias: hemoglobina $< 9\text{ g/dL}$, plaquetas $< 10.000/\mu\text{l}$ y neutrófilos $< 1.000/\mu\text{l}$
4. Hipertrigliceridemia (en ayuno, $> 265\text{ mg/dL}$) o hifibrinogenemia ($< 150\text{ mg/dL}$)
5. Hemofagocitosis en médula ósea, bazo, ganglios linfáticos o hígado
6. Disminución o ausencia de actividad de linfocitos NK
7. Ferritina $> 500\text{ ng/dL}$
8. CD25 soluble elevado $\geq 2.400\text{ U/mL}$

Tabla 1. Criterios diagnósticos de linfohistiocitosis hemofagocítica de la Sociedad del Histiocito (2004)³

Caso clínico

Antecedentes y enfermedad actual

Mujer de 62 años estudiada en Hematología por sospecha de eliptocitosis hereditaria. Presentaba desde hacía un mes disnea de esfuerzo acompañada de tos con expectoración mucopurulenta, pérdida ponderal de 6 kg y astenia. Acudió a Urgencias por un cuadro de inicio agudo de fiebre y decaimiento generalizado.

Exploración física

En la exploración, tensión arterial de 130/70 mmHg, frecuencia cardiaca de 140 lpm y frecuencia respiratoria de 30 rpm. En Urgencias presentó pico febril de 38°C. Destacaba la presencia de hematomas en miembros inferiores sin otros datos semiológicos reseñables.

Pruebas complementarias

La analítica mostró pancitopenia grave con hemoglobina de 7 g/dL, 380 linfocitos/ μ l, 640 neutrófilos/ μ l y 30.000 plaquetas/ μ l, aumento de ferritina (2.280 ng/ml), bilirrubina (1.3 mg/dl) y triglicéridos (207 mg/dL) con frotis de sangre periférica que confirmó la pancitopenia. Se realizó tomografía computarizada toraco-abdomino-pélvica poniendo de manifiesto un patrón micronodular bilateral, múltiples adenopatías sin necrosis central y hepatoesplenomegalia con bazo de 19 cm (figura 1).

Ante estos hallazgos que apoyan la sospecha de SHF, se realizó aspirado de médula ósea (MO) que mostró una celularidad disminuida y una proliferación

de histiocitos con eritrofagocitosis; por lo que se asumió la posibilidad de una tuberculosis miliar como desencadenante. En la MO también se objetivaron granulomas necrotizantes sugestivos de infección tuberculosa (figura 2) y se aisló mediante cultivo *Mycobacterium tuberculosis* en dos muestras de esputo, lo que permitió confirmar el diagnóstico. Sin embargo, el QuantiFERON-TB Gold (QTF) fue negativo, no se hallaron microorganismos en la MO y la PCR en las distintas muestras resultó también negativa.

Se solicitaron conjuntamente otras pruebas para despistaje de otras causas desencadenantes de SHF. La citogenética de la MO mostró delección 20q12 en el 76% de las células, contemplando la posibilidad de síndrome mielodisplásico subyacente. El resto de resultados no fueron concluyentes.

Diagnóstico

Síndrome hemofagocítico secundario a tuberculosis miliar en una paciente con síndrome mielodisplásico con delección 20q12 subyacente. Eliptocitosis hereditaria como una de las causas de esplenomegalia.

Evolución

Se inició tratamiento con dexametasona 20 mg/día y antituberculosos (rifampicina 600mg/día, isoniazida 300 mg/día, pirazinamida 2000 mg/día y etambutol 1600 mg/día). Durante las primeras 48 horas de ingreso presentó deterioro respiratorio y fue trasladada a la Unidad de Cuidados Intensivos precisando soporte vasoactivo. La evolución fue favorable e ingresó en Medicina Interna, con mejoría clínica y descenso progresivo de la ferritina. A pesar del tratamiento administrado se constató profundización de las citopenias en las semanas subsiguientes, se asumió el componente de secuestro esplénico y se realizó embolización del bazo con aumento progresivo del recuento de plaquetas.

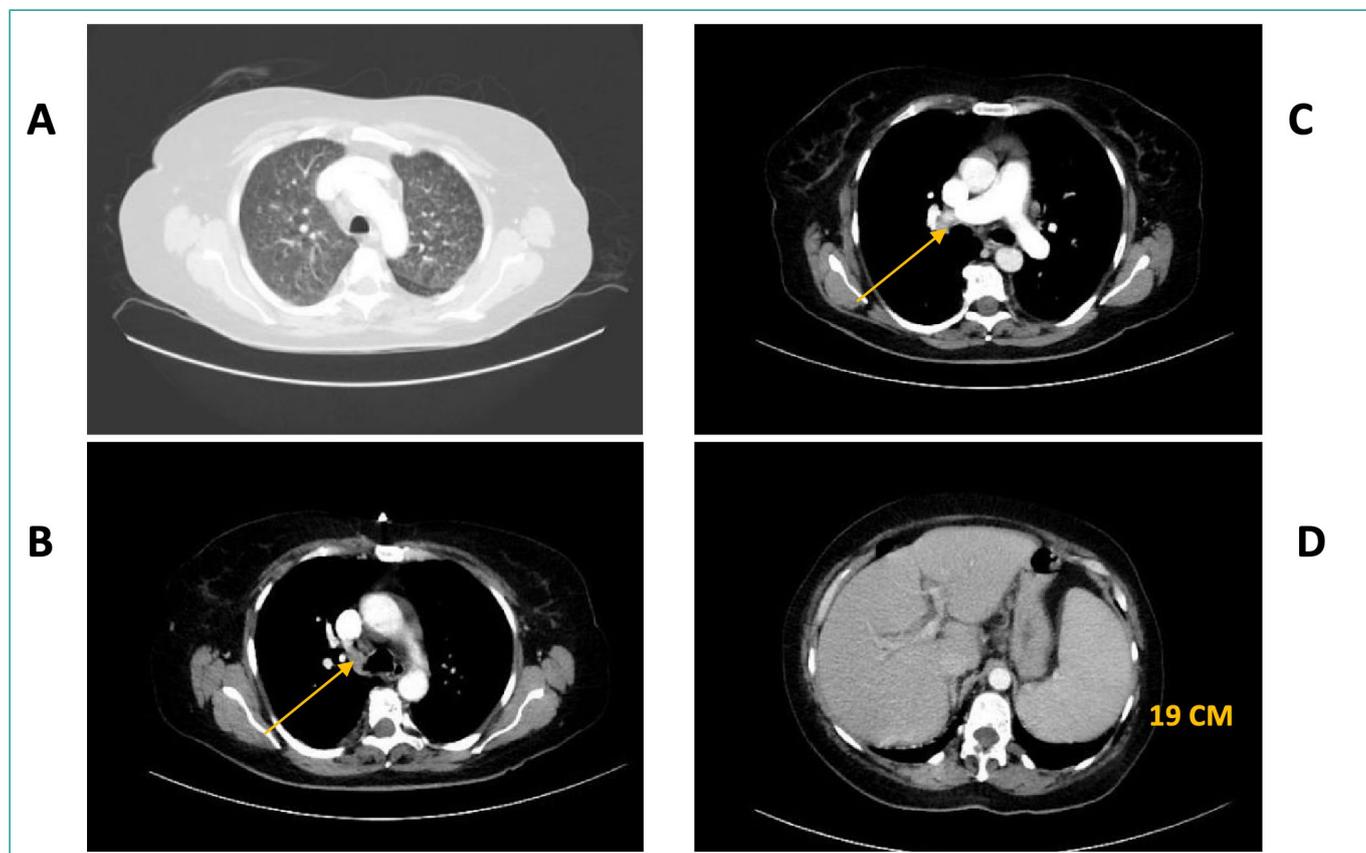


Figura 1. TC toraco-abdomino-pélvica. **A.** Patrón micronodular bilateral. **B.** Adenopatía paratraqueal derecha de 16 mm (flecha). **C.** Adenopatía hilar derecha de 10 mm (flecha). **D** Hepatoesplenomegalia con esplenomegalia homogénea de 19 cm.

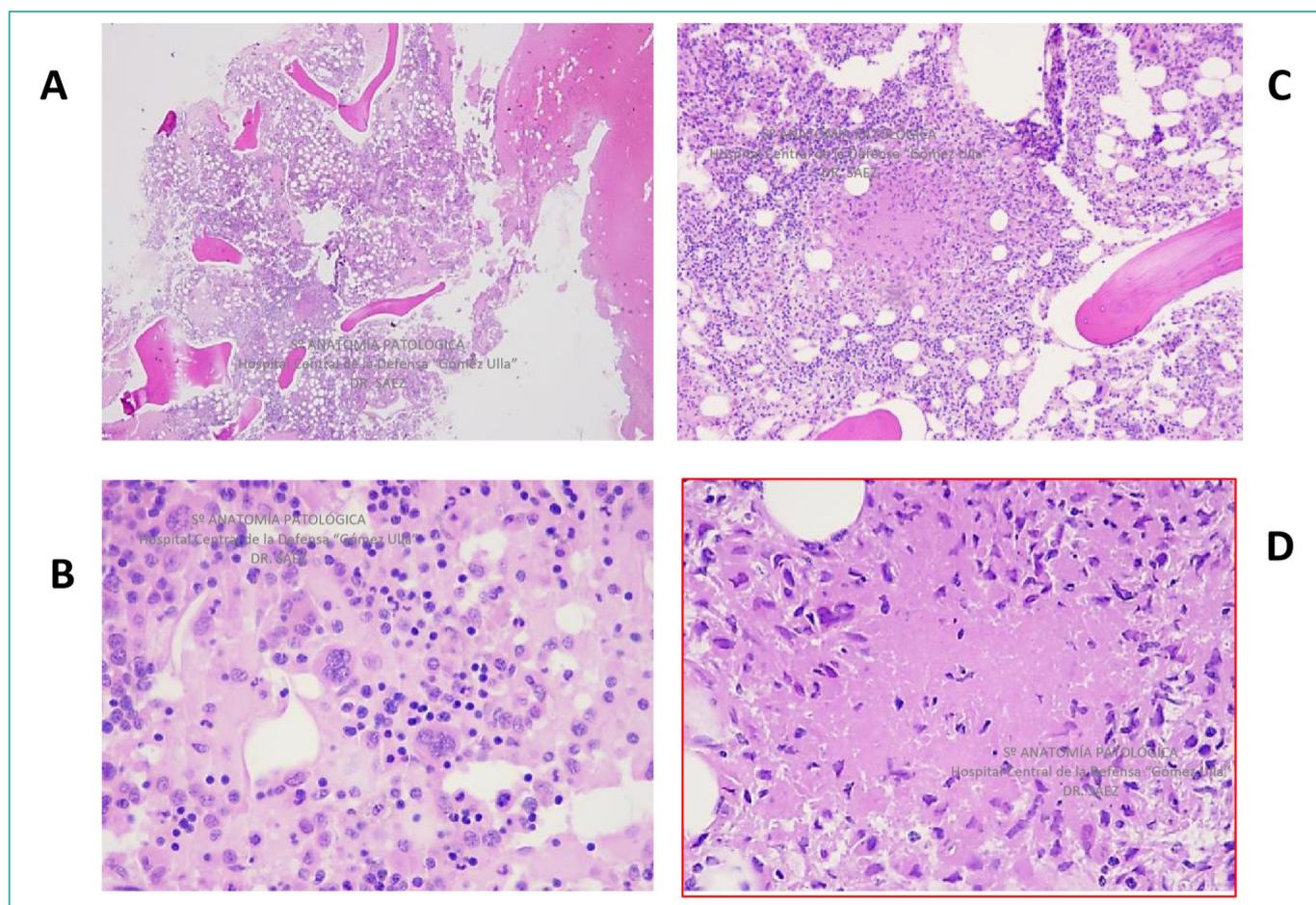


Figura 2. Muestra MO. **A.** Disminución del grosor de las trabéculas. Porción medular hiper celular. **B.** Presencia de las tres líneas hematopoyéticas sin alteraciones morfológicas. **C.** Formación granulomatosa con corona linfocitaria periférica y necrosis central. **D.** Granuloma necrotizante: centro de necrosis caseosa rodeado por histiocitos epitelioides.

Con la recuperación de las citopenias, se solicitó PET-TC visualizándose múltiples lesiones ocupantes de espacio con captación de FDG en hígado y bazo compatibles con depósitos secundarios, así como múltiples adenopatías no presentes en estudio previo (figura 3), obligando a descartar síndrome linfoproliferativo como proceso primario que hubiese desencadenado el SHF.

Pese a las complicaciones, la evolución fue favorable. Recibió tratamiento antituberculoso durante doce meses junto a un descenso gradual de corticoides con resolución progresiva del cuadro clínico y normalización de los parámetros analíticos.

Discusión y conclusiones

El SHF asociado a tuberculosis es infrecuente, pero se ha descrito. Se ha realizado una búsqueda de los casos publicados, identificándose 130 casos en adultos^{4,5}. En comparación con la población general con tuberculosis, una proporción mucho mayor de pacientes desarrollan enfermedad diseminada⁵.

El caso presentado cumplía cinco criterios diagnósticos según el protocolo de la Sociedad del Histiocito⁴: esplenomegalia, ferritina > 500 ng/dL, fiebre, pancitopenia (hemoglobina < 9 g/dL, plaquetas < 10.000/ μ L y neutrófilos < 1.000/ μ L) y hemofagocitosis en MO. La anemia se observa casi universalmente en la tuberculosis. Sin embargo, es raro observar leucopenia o trombocitopenia⁶. La alta proporción de pacientes con al menos bicitopenia, resalta la importancia de considerar la posibilidad de SHF.

El diagnóstico de tuberculosis miliar fue difícil. La presencia de granulomas necrotizantes en MO permitió sospecharla. Sin embargo, las distintas técnicas

diagnósticas resultaron negativas en repetidas ocasiones y dada la lentitud del cultivo, no se consiguió la confirmación diagnóstica hasta semanas después. El 15% de los pacientes con enfermedad tuberculosa presenta QTF negativo, lo que dificulta el diagnóstico⁷.

Existen dos escenarios posibles en nuestra paciente, la tuberculosis podría ser una infección primaria o podría haber progresado por reactivación de un foco latente, siendo un posible desencadenante del SHF. La citogenética de la MO mostró delección 20q12⁸; queda la duda de si la reactivación de la tuberculosis miliar tuvo lugar por una inmunosupresión preexistente, asociada a su síndrome mielodisplásico o no.

El tratamiento se basa en la identificación de la enfermedad subyacente, y el control de la proliferación de linfocitos^{1,2}. La paciente recibió altas dosis de esteroides y se sometió a un régimen antituberculoso riguroso, se decidió no iniciar etoposído pese a estar recomendado ya que su uso puede ser controvertido en caso de infección tuberculosa. La rifampicina tiene actividad inductora de enzimas, lo que puede reducir la eficacia del agente citostático y, además, el SHF provoca una alteración significativa de la función hepática, lo que dificulta la administración conjunta de ambos tratamientos.

Tras el inicio del tratamiento aparecieron nuevas lesiones. Es posible que la paciente haya presentado un síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica coincidente con la restauración de la inmunidad tras iniciar el tratamiento antituberculoso⁸. La positividad del QTF durante el seguimiento y la progresiva recuperación de las poblaciones linfocitarias apoyan esta posibilidad.

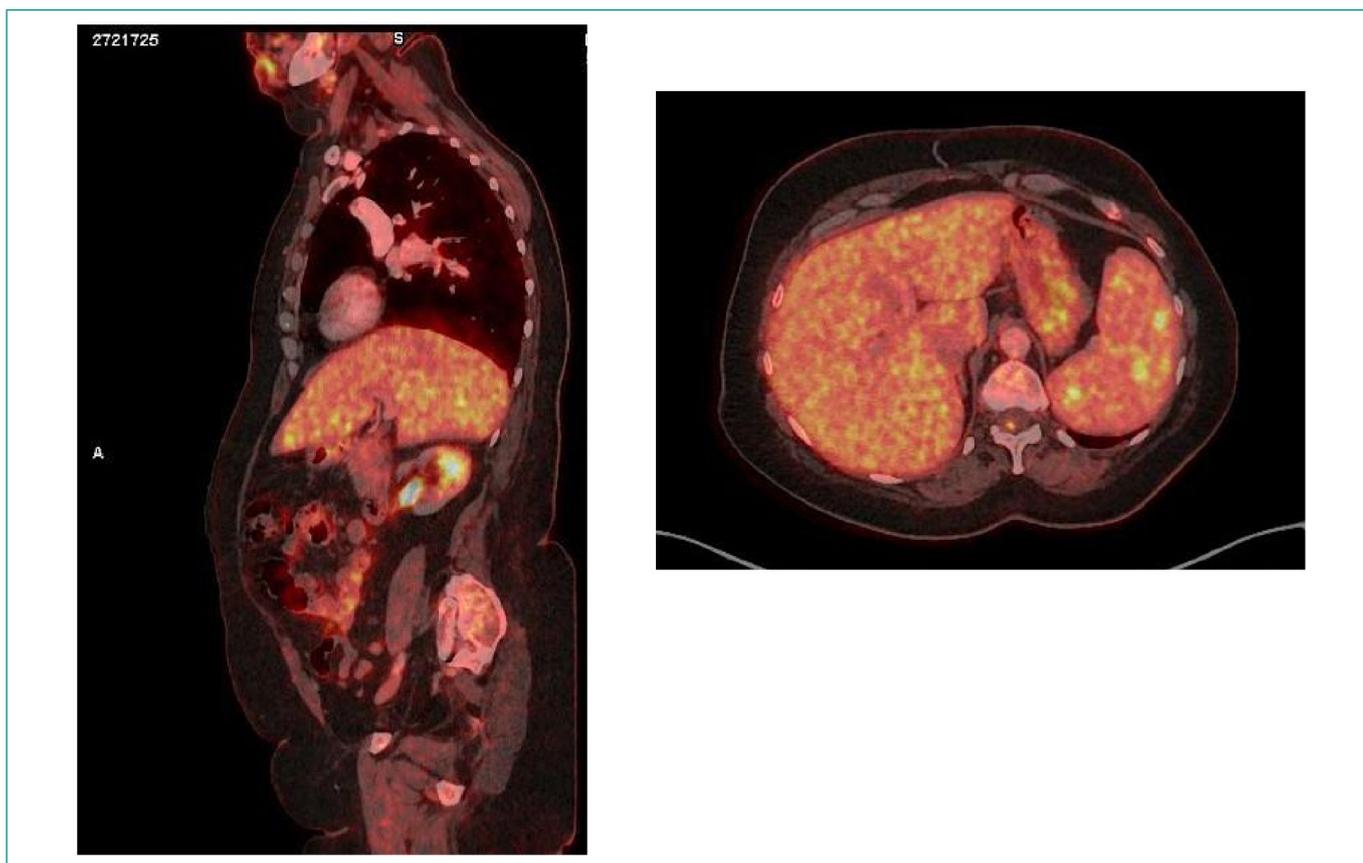


Figura 3. PET-TC con ^{18}F -FDG. Múltiples nódulos pulmonares con captación de FDG. Depósitos de FDG hepáticos con SuvMax de 15,4. Granuloma hepático puntiforme. Esplenomegalia con múltiples LOES que captan FDG. En polo anterior esplénico hay una imagen de baja atenuación de 10 cm sugerente de infarto. Depósitos de FDG en adenopatías retroperitoneales.

A pesar del retraso en la confirmación diagnóstica, la evolución fue favorable gracias al inicio precoz del tratamiento antituberculoso. La mayoría de los pacientes revisados recibieron tratamiento antituberculoso, esteroides y etopósido, lo que se asoció a una tasa de supervivencia del 72,9% en comparación con el 69,5% de los que solo recibieron tratamiento antituberculoso^{4,5}. Todos los pacientes que no recibieron tratamiento antituberculoso fallecieron⁴.

Este caso ilustra los retos del diagnóstico del SHF y las dificultades para determinar la etiología subyacente. Ante un desencadenante poco claro, se debe considerar el diagnóstico de tuberculosis y, es fundamental iniciar de manera precoz la terapia antituberculosa para mejorar la supervivencia de los pacientes.

Financiación, conflicto de intereses y consentimiento informado

El presente trabajo no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro. Los autores declaran carecer de conflicto de intereses y disponen de la autorización o consentimiento informado de los involucrados en este caso.

Bibliografía

1. La Rosée P, Horne A, Hines M, von Bahr Greenwood T, Machowicz R, Berliner N, *et al.* Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood* 2019; 133: 2465–2477. doi: <http://dx.doi.org/10.1182/blood.2018894618> (último acceso jun. 2024).
2. Kim YR, Kim DY. Current status of the diagnosis and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood Res.* 2021; 56(S1): S17–S25. doi: <http://dx.doi.org/10.5045/br.2021.2020323> (último acceso jun. 2024).
3. Hermans SM, Akkerman OW, Meintjes G, Grobusch MP. Post-tuberculosis treatment paradoxical reactions. *Infection.* 2024; doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s15010-024-02310-0> (último acceso jul. 2024).
4. Kurver L, Seers T, van Dorp S, van Crevel R, Pollara G, van Laarhoven A. Tuberculosis-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: Diagnostic challenges and determinants of outcome. *Open Forum Infect Dis.* 2024; 11(4): ofad697. doi: <https://academic.oup.com/ofid/article/11/4/ofad697/7516258> (último acceso jun. 2024).
5. Zhang Y, Liang G, Qin H, Li Y, Zeng X. Tuberculosis-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis with initial presentation of fever of unknown origin in a general hospital: An analysis of 8 clinical cases. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96(16): e6575. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/md.0000000000006575> (último acceso jun. 2024).
6. Mert A, Arslan F, Kuyucu T, Koç EN, Yılmaz M, Turan D, *et al.* Miliary tuberculosis: epidemiological and clinical analysis of large-case series from moderate to low tuberculosis endemic Country. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96(5): e5875. doi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28151863/> (último acceso jun. 2024).
7. Garcia-Gasalla M, Fernández-Baca V, Mir-Viladrich I, Cifuentes-Luna C, Campins-Roselló A, Payeras-Cifre A, *et al.* Valor de QuantiFERON-TB Gold Test in Tube en el diagnóstico de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010; 28(10): 685–689. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2010.01.008> (último acceso jun. 2024).
8. Manthri S, Vasireddy NK, Bandaru S, Pathak S. Acquired elliptocytosis as a manifestation of myelodysplastic syndrome associated with deletion of chromosome 20q. *Case Rep Hematol.* 2018; 2018: 1–3. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/6819172> (último acceso jun. 2024).