

HEMOFAGOCITOSIS SECUNDARIA A DENGUE

MARÍA L. ROSENBERG¹, GONZALO L. ECHAVARRÍA¹, ANA V. LUDUEÑA¹,
GABRIELA ESTRADA², MARÍA M. MOLINA³

¹Servicio de Clínica Médica, ²Laboratorio de Hematología, ³Servicio de Hematología Clínica
Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Universidad de Buenos Aires, Argentina

Resumen La infección por el virus del dengue constituye un problema de salud pública mundial. Causada por un virus de la familia Flaviviridae, presenta un amplio espectro clínico, desde formas asintomáticas frecuentes hasta las formas graves de fiebre hemorrágica y *shock* por fuga capilar. Existen cuatro serotipos; los serotipos 2 y 3 están asociados a las formas graves de la enfermedad. El diagnóstico definitivo de infección por dengue depende del aislamiento del virus en sangre, de la detección del antígeno viral o el ARN viral en suero o tejido, o detección de anticuerpos específicos. El síndrome hemofagocítico se produce ante la disregulación del sistema inmune que lleva a la activación macrofágica descontrolada, y se manifiesta con alteraciones clínicas, hematológicas, bioquímicas e histológicas. La asociación entre ambas entidades se encuentra descrita como una forma inusual y grave de presentación que responde a la tormenta de citocinas liberadas durante la enfermedad. Presentamos el caso de un paciente adulto con dengue, hemofagocitosis y valores inusualmente elevados de ferritina en sangre que evolucionó favorablemente con tratamiento de soporte.

Palabras clave: dengue, síndrome hemofagocítico, ferritina, Flaviviridae

Abstract *Hemophagocytosis secondary to dengue fever.* Dengue virus infection constitutes a major public health problem worldwide. It is caused by a virus belonging to the Flaviviridae family. It produces a wide range of clinical presentations, from asymptomatic infection to severe forms of the disease with hemorrhagic fever or shock secondary to capillary leak syndrome. Four serotypes have been described; serotype 2 and serotype 3 are associated with the most severe forms of the disease. The diagnosis is based on laboratory tests aimed to detect antibodies, viral RNA, or antigens in serum. The hemophagocytic syndrome is generated by a dysfunction of the immune system with clinical, hematological, biochemical and histological manifestations. The association between these two entities is described as an unusual and severe presentation of dengue fever. We present a case of an adult patient with this association and very high blood levels of ferritin, who responded favorably to supportive care.

Key words: dengue, hemophagocytic syndrome, ferritin, flaviridae

El dengue es una enfermedad causada por un virus de la familia Flaviviridae y transmitida por mosquitos *Aedes aegypti* y *A. albopictus*. Existen cuatro serotipos virales. La infección es endémica en vastas regiones del mundo, sobre todo en áreas tropicales donde en las últimas décadas se transformó en un problema de salud pública de considerable magnitud^{1,2}. A comienzos del siglo XX, el dengue se expandió por la mayor parte de América Central y Sudamérica. El primer brote de dengue en nuestro país ocurrió en 1916 a partir de un caso importado del Paraguay. Durante gran parte del siglo pasado, la circulación del virus se mantuvo en niveles bajos en la Argentina. El dengue fue reintroducido en 1997 en el

noroeste argentino con casos notificados desde entonces y con los últimos brotes epidémicos registrados en 2008, 2009 y en el verano del periodo 2015-2016^{2,3}. La infección presenta un amplio espectro clínico, desde una forma asintomática o inaparente (presentación más frecuente), pasando por un cuadro febril autolimitado con mialgias intensas, cefalea y dolor retroocular, hasta los cuadros graves de fiebre hemorrágica y *shock* por dengue. Estos últimos son menos frecuentes y en general se asocian a infecciones secundarias. El diagnóstico definitivo de infección por dengue se realiza mediante pruebas de laboratorio que logran aislar el virus, o detectan antígenos, el ARN viral o anticuerpos específicos en el suero del paciente.

El síndrome hemofagocítico se caracteriza por una disregulación del sistema inmune con activación de los macrófagos y una falla en la función de las células *natural killer* y de los linfocitos T citotóxicos, producto de una respuesta inflamatoria incontrolable y desmesurada ante

Recibido: 10-III-2017

Aceptado: 31-X-2017

Dirección postal: Lucía Rosenberg, Área Clínica Médica, Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, UBA, Combatientes de Malvinas 3150, 1427 Buenos Aires, Argentina

e-mail: luciarosenberg@gmail.com

diferentes estímulos. Comprende alteraciones clínicas (fiebre, esplenomegalia), hematológicas y bioquímicas (bi- o tricitemia, aumento de triglicéridos, hipofibrinogenemia, hiperferritinemia y aumento del receptor soluble de interleukina 2, baja actividad de células *natural killer*) e histológicas (evidencia de hemofagocitosis en médula ósea) que comprenden los criterios diagnósticos enunciados por la *Histiocyte Society* en 2004⁴. La forma primaria se manifiesta generalmente a edades tempranas y configura un cuadro grave que requiere tratamiento precoz con inmunosupresores o citostáticos. Las formas secundarias pueden obedecer a diferentes causas como neoplasias, enfermedades autoinmunes e infecciones más frecuentemente virales. En estos casos el tratamiento de la causa y las medidas de soporte juegan un rol fundamental en el manejo del síndrome⁴.

Informamos el caso de un paciente de 73 años que ingresó al Instituto Lanari en marzo de 2016 con dengue grave y hemofagocitosis.

Caso clínico

Hombre de 73 años oriundo de Ciudad Autónoma de Buenos Aires, ex-tabaquista con antecedente de infarto agudo de miocardio en 2011 y deterioro de la función sistólica ventricular izquierda. No realizó viajes recientes fuera del área urbana. Consultó por cuadro febril de 72 horas de evolución, asociado a cefalea holocraneana, diarrea acuosa y somnolencia. Al ingreso se encontraba hipotenso con tensión arterial sistólica 80 mm Hg y 80% de saturación de O₂ por oximetría de pulso (a FiO₂ 21%); mal estado general con livideces generalizadas y mala mecánica ventilatoria. En el laboratorio presentaba hematocrito 42%, plaquetopenia (70 000/mm³), glucemia 196 mg/dl y deterioro de la función renal (creatinina 2.14 mg/dl, urea 79 mg/dl), GPT 103 U/l, GOT 168 U/l, LDH 561 U/l, GGT 199 U/l, coagulación normal y gasometría arterial con lactacidemia y acidosis respiratoria. La radiografía de tórax era normal. Requirió internación en unidad de terapia intensiva, intubación orotraqueal con conexión a asistencia respiratoria mecánica, reanimación con cristaloides, vasopresores e inotrópicos. Por cumplir criterios de caso sospechoso

de dengue, se envió muestra de sangre para su diagnóstico al laboratorio de referencia (Laboratorio central del Hospital E. Tornú, CABA), antigenemia *non structural protein 1* (NS1) positiva. No se realizó análisis de genotipo viral del paciente dada la situación epidemiológica según normativas del Ministerio de Salud de la Nación de ese momento. Los hemocultivos de sangre periférica fueron negativos. Se clasificó el cuadro como dengue grave por compromiso hemodinámico y falla orgánica (renal), sin signos de sangrado⁷. Evolucionó favorablemente por lo que se suspendió el tratamiento con vasopresores y la asistencia respiratoria mecánica a las 48 horas. En el laboratorio se constató ferritina > 100 000 ng/ml, LDH 3000 U/l, transaminasas hepáticas > 1000 U/l y persistencia de la plaquetopenia. La serología para hepatitis A, B y C resultó negativa. Habiendo considerado entre los diagnósticos al síndrome hemofagocítico, se realizó punción aspiración de médula ósea que mostró hemofagocitosis (Fig. 1). Se buscó el antígeno viral (NS1) en la médula ósea con resultado positivo. La ecografía abdominal mostro hígado y bazo de tamaño normal. Evolucionó posteriormente con defervescencia entre el quinto y el sexto día de internación, mejoría progresiva de los valores de laboratorio con medidas de soporte, y sin requerimientos de tratamiento con corticoides o inmunosupresores (Fig. 2). Luego de 15 días de internación se otorgó el alta hospitalaria.

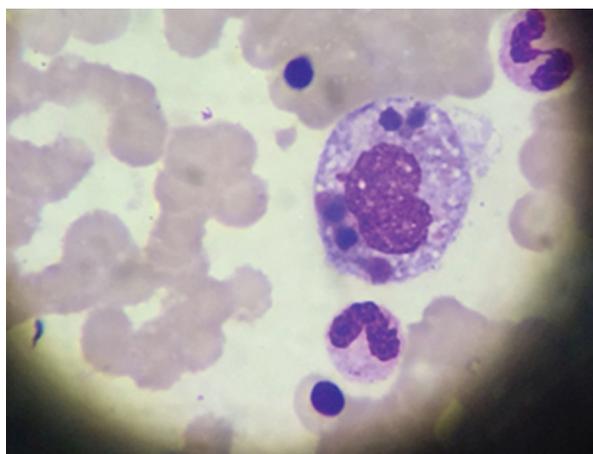


Fig. 1.- Punción aspiración de médula ósea con células mononucleares con eritroblastos en su interior

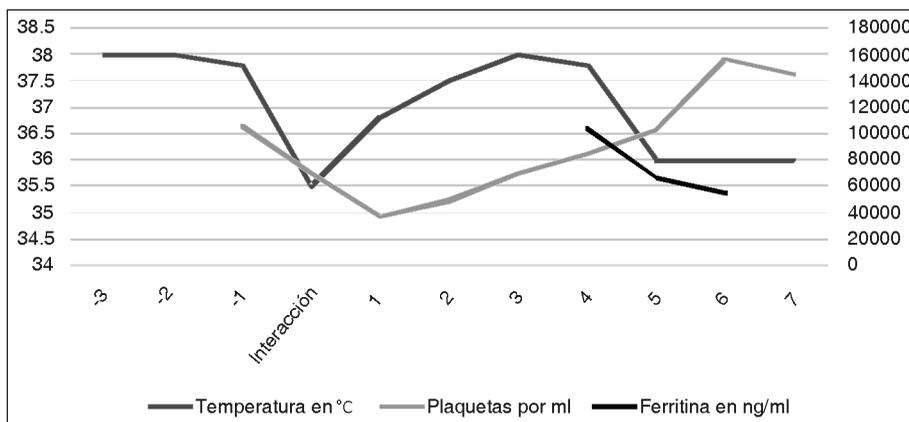


Fig. 2.- Evolución de temperatura, plaquetas y ferritina

Discusión

Presentamos el caso de un paciente con un cuadro de dengue grave con falla orgánica y síndrome hemofagocítico asociado. La asociación con hemofagocitosis ha sido descrita previamente como una forma inusual de dengue, en general grave y con mal pronóstico. La información proviene principalmente de la publicación de casos, en su mayoría del subcontinente Indio⁶⁻¹⁴.

En el dengue se produce un estado inflamatorio desmesurado con liberación de citocinas proinflamatorias al torrente sanguíneo —principalmente IL-8, IL-10, TNF alfa e INF gamma— que generan vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular y el subsiguiente escape capilar sistémico (*capillary leak syndrome*) de fluidos que caracteriza a los cuadros graves de la enfermedad¹. Paralelamente, esta tormenta de citocinas puede generar activación macrofágica en el sistema retículo endotelial que, junto con la disfunción de linfocitos T citotóxicos y células *natural killer*, desencadena hemofagocitosis. Se ha propuesto además que existe mimetismo molecular entre ciertos antígenos del virus y las células hematopoyéticas que favorece el proceso de fagocitosis¹³. Esta activación de los macrófagos genera liberación de ferritina que alcanza valores muy altos (en el caso de nuestro paciente >100 000 ng/ml). Se ha publicado que los marcadores de laboratorio del síndrome hemofagocítico (ferritina y receptor soluble de IL-2) aumentados durante la enfermedad por el virus del dengue son indicadores de mal pronóstico¹⁴.

Para realizar el diagnóstico de síndrome hemofagocítico se deben reunir al menos 5 de los 8 criterios propuestos en 2004 por la *Histiocyte Society*, mencionados en la introducción. En 2009 fueron propuestas algunas modificaciones a dichos criterios; el reemplazo de la hipofibrinogenemia/hipertrigliceridemia por hepatitis, entre otras⁴. Aunque nuestro paciente solo cumplió tres de los criterios clásicos (fiebre, hemofagocitosis y ferritina elevada), consideramos que presentó un síndrome hemofagocítico secundario a infección por dengue dado el valor extremadamente alto de ferritina alcanzado y la histología compatible (en este caso no se realizó medición de triglicéridos y de fibrinógeno). Entre los diagnósticos diferenciales de cuadros con valores de ferritina tan elevados existen, además del síndrome hemofagocítico, otras pocas entidades consideradas síndromes hiperferritinémicos como el *shock* séptico, la enfermedad de Still del adulto y el síndrome antifosfolípídico catastrófico¹⁶. De todos ellos, el único que parece ser compatible con nuestro caso es el de síndrome hemofagocítico, dado que la evolución favorable del paciente aún con la suspensión del tratamiento antibiótico y la ausencia de una infección documentada (además del dengue) alejan la posibilidad de un *shock* séptico; por otro lado, el cuadro no tenía las manifestaciones clínicas de la enfermedad de

Still del adulto ni del síndrome antifosfolípídico. Por otra parte, los métodos para determinar receptor soluble de IL-2 y estimar actividad de células *natural killer* no están disponibles en nuestro medio asistencial.

Si bien el síndrome hemofagocítico es un cuadro grave que muchas veces compromete la vida, hay situaciones, principalmente en los casos secundarios a infección, con pacientes clínicamente estables en los que la evolución es favorable solo con medidas de soporte y tratamiento de la causa desencadenante. La mayoría de los casos de dengue y síndrome hemofagocítico descritos en la literatura han requerido tratamiento con corticoides o inmunoglobulina endovenosa⁶⁻¹⁴. Nuestro paciente, pese a la gravedad inicial y al elevado valor de ferritina, tuvo una evolución satisfactoria con medidas de soporte.

La presencia simultánea de hiperferritinemia, fiebre elevada y disfunción orgánica puede ser expresión de hemofagocitosis asociada a dengue en el contexto epidemiológico adecuado. La obtención oportuna de una muestra de médula ósea, que puede no ser representativa al inicio del cuadro y sí durante la evolución, es clave en nuestro medio para realizar el diagnóstico de hemofagocitosis y la toma de decisiones terapéuticas. Un tratamiento de sostén adecuado e intensivo, como en nuestro caso, puede ser el único tratamiento necesario si el paciente muestra precozmente evidencias de remisión de la falla orgánica, remisión del cuadro febril y recuperación de la estabilidad hemodinámica.

Agradecimientos: A la jefa del Laboratorio Central del Hospital Enrique Tornú Bq. Ana Zerdiew por su contribución en la realización y análisis de las pruebas virológicas.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Guzman MG, Harris E. Dengue. *Lancet* 2015; 385: 453-65.
2. Kantor IN. Dengue, Zika y Chikungunya. *Medicina (B Aires)* 2016; 76: 93-7.
3. Seijo A, Romer Y, Espinosa M, et al. Brote de dengue autóctono en el área metropolitana Buenos Aires. Experiencia del Hospital de Enfermedades Infecciosas F. J. Muñiz. *Medicina (B Aires)* 2009; 69: 593-600.
4. Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and related disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009; 127-31.
5. WHO: Dengue Guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. New edition. Genève: World Health Organization, 2009.
6. Koshy M, Mishra AK, Agrawal B, Kurup AR, Hansdak SG. Dengue fever complicated by hemophagocytosis. *Oxf Med Case Reports* 2016; 2016: 121-4.
7. Ray S, Kundu S, Saha M, Chakrabarti P. Hemophagocytic syndrome in classic dengue fever. *J Glob Infect Dis* 2011; 3: 399-401.
8. Lakhota M, Pahadiya HR, Ghandi R, Prajapati GR, Choudhary A. Stuck with pancytopenia in dengue fever: Evoke for hemophagocytic syndrome. *Indian J Crit Care Med* 2016; 20: 55-6.

9. Tan LH, Lum LC, Omar SF, Kan KF. Hemophagocytosis in dengue: Comprehensive report of six cases. *J Clin Virol* 2012; 55: 79-82.
10. Ribeiro E, Kassab S, Pistone T, Receveur MC, Fialon P, Malvy D. Primary Dengue Fever associated with hemophagocytic syndrome: a report of three imported cases, Bordeaux, France. *Intern Med* 2014; 53, 899-902.
11. Hein N, Bergara GH, Moura NB, et al. Dengue fever as a cause of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Autops Case Rep* 2015; 5: 33-6.
12. Mitra S, Bhattacharyya R. Hemophagocytic syndrome in severe dengue fever: a rare presentation. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2014, 30: 97-100.
13. Lei YH. Transient hemophagocytic activity in dengue immunopathogenesis. *J Formos Med Assoc* 2009; 108: 595-8.
14. Ab-Rahman HA, Rahim H, AbuBakar S, Wong PF. Macrophage activation syndrome-associated markers in severe dengue. *Int J Med Sci* 2016; 13: 179-86.
15. Rosário C, Zandman-Goddard G, Meyron-Holtz EG, D´Cruz D, Shoenfeld Y. The hyperferritinemic syndrome: macrophage activation syndrome, Still´s disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome. *BMC Medicine* 2013; 11: 185.

[...] *¡Rara flaqueza del espíritu humano, que después el conocimiento de la historia me ha hecho palpar! Más de tres mil de los brujos de Logroño, que quemó por centenares la inquisición, y los de Maryland, en Norteamérica, se confesaban y ostentaban brujos de profesión, y estaban contestes en sus declaraciones sobre el conciliábulo, el cabro negro que los reunía, y la escoba en que viajaban por los aires, y esto en la presencia de los suplicios a que la imbecilidad de los jueces los condenaba. Tenemos decididamente una necesidad de llamar la atención sobre nosotros mismos, que hace a los que no pueden más de viejos, rudos y pobres, hacerse brujos; a los osados sin capacidad, volverse tiranos; y a mí, acaso perdónemelo Dios, el estar escribiendo estas páginas. [...]*

Domingo Faustino Sarmiento (1811-1888)

Recuerdos de provincia (1850), Buenos Aires: Eudeba, 1960, p 152