

Primer caso del síndrome hemofagocítico asociado con posible infección con *Rickettsia sp* del grupo de las fiebres manchadas, Meta, Colombia

Liliana Sánchez^a, Salim Máttar.^{*b}, Verónica Contreras^b

Resumen

El presente estudio describe un caso de síndrome hemofagocítico (SHF) probablemente asociado a la infección por una especie de *Rickettsia* del grupo de las fiebres manchadas (GFM). La paciente fue una niña de ocho años procedente de un área rural tropical del departamento del Meta, en el Oriente Colombiano, la cual fue admitida en el Hospital de Villavicencio con fiebre alta de tres días de evolución, dolor de cabeza, erupción, astenia, dolor abdominal, linfadenopatías y hepatoesplenomegalia. Los estudios serológicos para HIV, hepatitis, citomegalovirus, virus Epstein Barr entre otros resultaron negativos. La paciente fue admitida en un estudio de fiebres tropicales indiferenciadas, las muestras de suero pareadas fueron analizadas mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI) para detección de anticuerpos IgG contra *Rickettsia spp.*, del GFM y se encontró seroconversión de títulos de anticuerpos entre fase aguda (IgG 1:64) y convalescente (IgG 1:1024). Dada la rápida remisión de las manifestaciones clínicas tras la instauración del tratamiento con doxiciclina, la causa del síndrome hemofagocítico fue atribuido a la infección por *Rickettsia spp* del GFM.

Palabras clave: *Rickettsia*, fiebre manchada, infección, fagocitosis.

First case of haemophagocytic syndrome associated to probable infection with *Rickettsia* of spotted fever group, Meta, Colombia.

Abstract

This study describes a case of hemophagocytic syndrome (SHF) probably associated with infection by a species of *Rickettsia* spotted fever group (SFG). The patient was an eight years old girl from a rural tropical area of Meta department, in eastern of Colombia, which was admitted to the Hospital of Villavicencio with high fever three days of evolution, headache, rash, asthenia, abdominal pain, lymphadenopathy and hepato-splenomegaly. Serological analyses for HIV, hepatitis, cytomegalovirus, Epstein Barr virus, and other were negatives. The patient was admitted in undifferentiated tropical fevers and paired serum samples were analyzed through the indirect immunofluorescence assay (IFI) to detect antibodies IgG against *Rickettsia* of SFG. Antibodies titles in acute phase (IgG 1:64) and convalescent phase (IgG 1:1024) demonstrated seroconversion. Because the rapid remission of clinical manifestations after treatment with doxycycline, the cause of hematophagocytic syndrome was attributed to the infection by rickettsia of SFG.

Keywords: *Rickettsia*, spotted fever, infection, phagocytosis.

Introducción

El síndrome hemofagocítico (SHF) es una manifestación clínica determinada por un incremento y propagación, exagerado y benigno de los macrófagos que fagocitan hematías, leucocitos, plaquetas y precursores celulares. Las manifestaciones clínicas comprenden fiebre alta, hepatoesplenomegalia, pancitopenia, alteración hepática y coagulopatía¹. Puede manifestarse con hemofagocitosis en médula ósea, ganglios linfáticos, bazo e hígado. La etiología del SHF es complica-

da y puede ser ocasionada por varios factores, como desordenes del tejido conectivo, alteraciones genéticas, linfomas, enfermedades autoinmunes o efectos adversos a drogas. No obstante, también puede ser desencadenado por infecciones parasitarias, fúngicas, virales y bacterianas. La infección por el virus de Epstein-Barr (VEB) se ha reportado en mayor proporción y asociada con el SHF, tiene una presentación clínica más grave y de peor pronóstico que las formas asociadas con otras infecciones, como brucelosis, leptospirosis, rickettsiosis y hantaviriosis como factores desencadenantes^{2,3}.

^a Universidad Cooperativa de Colombia, Villavicencio, Meta, Colombia

^b Universidad de Córdoba, Instituto de Investigaciones Biológicas del Trópico. Montería, Córdoba, Colombia.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mattarsalim@hotmail.com;

smattar@correio.unicordoba.edu.co

Instituto de Investigaciones Biológicas del Trópico. Universidad de Córdoba, Montería, Colombia. Teléfono (Fax): 034 7569027.

Financiación: Universidad de Córdoba.

Recibido: 20/07/2016; Aceptado: 03/02/2017

Cómo citar este artículo: Primer caso del síndrome hemofagocítico asociado con posible infección con *Rickettsia sp* del grupo de las fiebres manchadas, Meta, Colombia. Infectio 2017; 21(3):192-194

El SHF es un síndrome agresivo que pone en riesgo la vida, debido a la activación exagerada del sistema inmune. El SHF también puede ser adquirido de forma congénita y su ocurrencia es esporádica. Se presenta en neonatos y en niños hasta los ocho meses, pero puede observarse en infantes y adultos de todas las edades. El diagnóstico puede ser establecido a partir del diagnóstico molecular en biopsia de medula ósea, que consiste en pruebas genéticas de análisis de mutaciones de genes específicos o por el cumplimiento de cinco de los 8 siguientes signos o síntomas: fiebre, esplenomegalia, citopenia que afecte más de dos líneas celulares, hipertrigliceridemia, hemofagocitosis en medula ósea, bazo o nódulos linfáticos sin evidencia de malignidad, actividad baja o ausencia de células NK, ferritina $\geq 500 \mu\text{g/l}$ y $\text{CD } 25 \geq 2400 \text{ U/L}^4$.

Reporte de caso

Se presenta el caso de una paciente de ocho años de edad procedente del área rural del Departamento del Meta, quien ingreso al servicio de urgencias del Hospital Departamental de Villavicencio con fiebre de tres días de evolución, exantema de tipo macular en pies y manos, con extensión al tronco, hepatomegalia, dolor abdominal y sin respuesta positiva a antipiréticos. Se realizaron pruebas serológicas para Dengue (IgM), HIV 1-2, hepatitis A, B y C citomegalovirus, Epstein Barr, *Leishmania*, *Leptospira* y *Toxoplasma gondii*, los cuales resultaron negativos. Los exámenes de laboratorio no mostraron la presencia de células inmaduras, posteriormente la paciente fue remitida a un Hospital de mayor complejidad. En la admisión se ordenó una Tomografía Axial Computarizada (TAC) completa de abdomen en la cual se observó esplenomegalia, edema de pared vesicular y ligeros derrames pleurales bilaterales. Un TAC craneal fue llevado a cabo debido a la sospecha de compromiso meníngeo por la cefalea. La paciente continuó con picos febriles, adenopatías cervicales bilaterales múltiples y al palpar el borde del bazo se detectó dolor en el hipocondrio derecho. La paciente fue involucrada en un estudio de vigilancia de fiebres tropicales indiferenciadas del Departamento del Meta y sus familiares firmaron un consentimiento informado. Se obtuvo una muestra de suero el séptimo día del ingreso y otra muestra en el día 20 después de iniciados los síntomas. El TAC craneal resultado normal, los resultados de laboratorio mostraron hipocromía moderada, poiquilocitosis moderada, leucocitos: 15600, neutrófilos: 74%, linfocitos: 16,3%, hemoglobina: 9,0g/dL, hematocrito 25,9%, plaquetas 299.000/ mm^3 , creatinina 0,24, Na 128 mmol/L; K 3,479; Cl 104 mmol/L; ferritina y triglicéridos elevados. A la paciente se le suministró tratamiento antibiótico con ampicilina y sulbactam (1,2 g) por vía intravenosa, el cual fue suspendido al segundo día. Se inició tratamiento con vancomicina y cefepime, el cual también fue suspendido al tercer día al no mostrar mejoría. La paciente presentó hematemesis lo cual complicó más el diagnóstico. Un mes después de la hospitalización, la paciente fue remitida a un hospital de tercer nivel en donde se descartó brucelosis, histoplasmosis, malaria, *Chlamydia* y tuberculosis. La paciente con-

tinúo con fiebre, hepatoesplenomegalia dolorosa y adenopatías cervicales. Se ordenó una punción de medula ósea y citometría de flujo de linfocitos T y B. La citometría de flujo mostro predominio granulocítico sin blastos, el resultado de la biopsia de medula ósea fue normal, se encontró una adecuada representación de todas las líneas hematológicas, sin infiltración por células de aspecto inmaduro que sugirieran neoplasia y adecuados estados de maduración celular.

En el estudio de fiebres tropicales indiferenciadas se llevó a cabo una prueba para la detección de anticuerpos contra *Rickettsia spp.*, del grupo de las fiebres manchadas en las muestras de suero pareadas de la paciente. Se utilizaron placas con antígenos de *Rickettsia parkeri*, (donadas por M. Labruna, U, Sao Paulo, Brasil). Ambas muestras de suero fueron diluidas en PBS en diluciones seriadas de 1:64, 1:128, 1:256, 1:512 y 1:1024. La presencia de anticuerpos a una dilución de 1:64 fue considerada positiva. El resultado de la prueba mostró detección de anticuerpos a un título de 1:64 en el suero de fase aguda y con título de 1:1024 en el suero de fase convaleciente, demostrando seroconversión. Es de resaltar que en la prueba de inmunofluorescencia, el antígeno empleado de *R. parkeri* presenta reacción cruzada con especies de *Rickettsia* del GFM. La paciente recibió tratamiento con doxiciclina 4,4 mg/ Kg durante siete días y prednisolona 15 mg cada 24 horas por vía oral, dexametasona x 0,75 mg, 4,5 mg cada 12 horas vía oral, etoposido vial x 100 mg/5ml, 140 mg cada 24 horas vía endovenosa, ciclosporina emulsión oral 100 mg/ml frasco x 50 ml, 75 mg cada 12 horas vía oral. La paciente respondió positivamente al tratamiento y luego de tres meses de hospitalización fue dada de alta. Con estos resultados y al cumplir con cinco de los 8 criterios para el diagnóstico de síndrome hemofagocítico, la paciente fue diagnosticada con SHF secundario a consecuencia de posible infección por *Rickettsia* del Grupo de las Fiebres manchadas.

Discusión

El SHF se define como un conjunto de entidades clínico patológicas cuyo hallazgo principal es la fagocitosis de células sanguíneas por histiocitos. Este síndrome se caracteriza por una proliferación histiocítica con fagocitosis de células hemáticas que ocasionan diferentes grados de citopenias y se acompañan de hepatoesplenomegalia, fiebre y linfadenopatía. Entre las infecciones bacterianas asociadas a este síndrome se encuentran las ocasionadas por *Salmonella typhi*, *Brucella*, *Mycobacterium tuberculosis* y *Rickettsia*⁵.

Las rickettsiosis son enfermedades causadas por bacterias del género *Rickettsia spp.* Algunas especies son altamente patógenas para humanos y animales, como la fiebre manchada de las Montañas Rocosas, la cual produce brotes esporádicos con alta tasa de mortalidad. En Colombia, los primeros casos de Rickettsiosis fueron descritos en 1935 en un brote febril de alta letalidad en la localidad de Tobía, municipio de Villeta, Cundinamarca, por lo que la enfermedad fue denominada "fiebre de Tobía"⁶. En la misma región, 70 años después, se aisló *R.*

rickettsii en análisis *post mortem* de un paciente con síndrome febril agudo⁷. Posteriormente, entre el 2006 y 2008, se registraron nuevos casos en brotes ocurridos en el noroccidente colombiano (Necoclí y Turbo, Antioquia y en Los Córdoba, Córdoba) con tasas de letalidad entre 26 y 54%⁸. El impacto causado por las rickettsiosis es considerable debido a su elevada prevalencia en áreas endémicas, sin embargo, varios factores como la similitud en la sintomatología clínica enmascaran el diagnóstico de la enfermedad con otros síndromes febriles tropicales, sumado a que las condiciones sanitarias inadecuadas, la pobreza, el hacinamiento y los conflictos sociales inciden en la aparición de esta enfermedad⁹.

En este estudio se reporta por primera vez un caso de SFH asociado a una infección por *Rickettsia* en Colombia. Los criterios que se cumplieron para realizar el diagnóstico de SHF fueron: citopenia, niveles altos de triglicéridos, ferritina, esplenomegalia y fiebre. La forma secundaria del SHF presenta características clínicas y de laboratorio diversas o incompletas que pueden confundirse con la enfermedad de base¹¹. A pesar de la evidencia relevante de que el SHF pudo haber sido causado por la infección por *Rickettsia*, no se pudo llevar a cabo un análisis de mutaciones genéticas que confirmaría la clase de síndrome hemofagocítico que presentó la paciente.

El presente caso fue diagnosticado de manera accidental, ya que la paciente fue incluida en el estudio de síndromes febriles. Los resultados del estudio permitieron confirmar la infección por *Rickettsia* spp. del grupo de las fiebres manchadas al demostrar seroconversión de anticuerpos entre muestras pareadas, y la cual posiblemente desencadenó el SFH. La paciente presentó un síndrome febril que involucro múltiples órganos, el diagnóstico diferencial se llevó a cabo con patologías frecuentes en Colombia como dengue, leptospirosis, toxoplasmosis y meningitis bacteriana entre otras. Aunque las pruebas serológicas para parvovirus B19 y *Coxiella* no fueron realizados, la presentación clínica, la seroconversión de anticuerpos y la respuesta al tratamiento con doxiciclina confirmaría el diagnóstico de SHF por una especie de *Rickettsia* spp. Cuatro días después del tratamiento antibiótico, la paciente presentó mejoría, estuvo afebril y se recuperó de la pancitopenia progresivamente, hasta cumplir el tratamiento durante 15 días.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las nor-

mas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Agradecimientos

Al Dr. Alvaro Faccini por su ayuda en el estudio de la historia clínica y a los estudiantes de medicina Daniel Castro, Andrés Molina y Derly Rodríguez por su ayuda en toma de datos de encuesta.

Referencias

1. Roupheal NG, Talati NJ, Vaughan C, Cunningham K, Moreira R, et al. Infections associated with haemophagocytic syndrome. *Lancet Infect Dis*. 2007; (7): 814-22
2. Nogueira M, Vidal L, Terra B, Pagot T, Salluh J, Soares M. Hemophagocytic Syndrome Associated with Cytomegalovirus Infection in a Severely Immunocompromised AIDS Patient: Case Report. *Braz J Infect Dis*. 2009;13(1):72-73
3. Tony E, Roy A, Barman B, Lynrah K, Komut O, Khonglah Y. Hemophagocytic Syndrome Associated with Scrub Typhus: A Case Report from North East India. *J Clin Case Rep*. 2015; (5):10: 2,3
4. Cascio A, Pernice I, Barberi G, Delfino D, Biondo C, Beninati C et al. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in zoonoses. A systematic review. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2012; (16):1324-1337
5. Rueda E, Méndez A, González G. Síndrome hemofagocítico asociado con dengue hemorrágico. *Biomédica* 2002; 22(2):160-166
6. Oteo J, Nava S, de Sousa R, Mattar S, Venzal J, Abarca K, Labruna M, Zavala-Castro J. Guías Latinoamericanas de la RIICER para el diagnóstico de las rickettsiosis transmitidas por garrapatas *Rev Chilena Infectol* 2014;31(1):54-65
7. Labruna M, Mattar S, Nava S, Bermudez S, Venzal J, Dolz G. Rickettsioses in Latin America, Caribbean, Spain and Portugal. *Rev MVZ Córdoba*. 2011;(16):2435-2457.
8. Hidalgo M, Miranda J, Heredia D, Zambrano P, Vesga JF, Lizarazo D, et al. Outbreak of Rocky Mountain spotted fever in Córdoba, Colombia. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2011;(106):117-8.
9. Suarez R, Hidalgo M, Niño N, Gonzalez C, Vesga J, Orejuela E et al. Las Rickettsias como agentes etiológicos de entidades febriles no diagnosticadas en Colombia. Ed. Universidad de los Andes, Bogotá. 2008.
10. Navarro A, Pérez P, Arrunategui A, Cañas C. Paracoccidiodomicosis diseminada asociada a hipercalcemia y síndrome hemofagocítico. *Acta Médica Colombiana* 2008;(33):302-304