

Casos Clínicos

SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO SECUNDARIO A INFECCIÓN POR ERYTHROVIRUS B19 Y EMBARAZO

*Eduardo Guzmán González*¹, *Hugo Rico Olvera*¹, *Víctor Manuel Vidal González*², *Ricardo Figueroa Damián*³.

Departamentos de Obstetricia¹, Hematología² e Infectología³, Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes", México, DF.

RESUMEN

Antecedentes: El síndrome hemofagocítico es un desorden caracterizado por una proliferación benigna de los histiocitos y la fagocitosis de las células hematopoiéticas normales. Puede ocurrir por diversos estados de compromiso inmunológico o secundario a una gran variedad de infecciones. El comportamiento clínico puede presentarse desde una rápida recuperación hasta la muerte. *Caso:* Se descubrió una aplasia hematopoiética en una mujer de 27 años con 22 semanas de gestación sin factores de riesgo conocidos, presentando signos y síntomas aparentes de un síndrome purpúrico. La serología viral confirmó IgG e IgM positivos para Erythrovirus B19 y el aspirado de médula ósea demostró una hemofagocitosis reactiva con histiocitos y blastos afectando línea celular roja y blanca. El cuidado materno-fetal y el manejo conllevó al nacimiento de un recién nacido sin complicaciones. *Conclusión:* El diagnóstico del síndrome hemofagocítico durante el embarazo y el manejo oportuno de las complicaciones resultó en una adecuada resolución y éxito perinatal.

PALABRAS CLAVE: *Erythrovirus B19, embarazo, síndrome hemofagocítico, terapia antifibrinolítica*

SUMMARY

Background: Hemophagocytic syndrome is a hematologic disorder characterized by benign proliferation of histiocytes that undergo uncontrolled phagocytosis of normal hematopoietic cells. It can occur as a consequence of immunologic compromise or secondary of a wide range of infections. Clinical behavior can present from complete recovery to rapid deterioration and death. *Case:* Hematopoietic aplasia was discovered in a 27-year-old pregnant woman, gravida 2, at 22 weeks' gestation without known risk factors, presenting signs and symptoms of a purpuric syndrome. Confirmatory IgG and IgM Erythrovirus B19 viral serology was reported and bone marrow aspirate demonstrated reactive hemophagocytosis with histiocytes and blasts affecting red and white blood cell lines. Maternal-fetal assessment and management resulted in the delivery of a healthy newborn with an uncomplicated postpartum response. *Conclusion:* Oportune diagnosis of hemophagocytic syndrome during pregnancy and prompt management of its complications result in a marked resolution and perinatal success.

KEY WORDS: *Erythrovirus B19, pregnancy, hemophagocytic syndrome, antifibrinolytic therapy*

INTRODUCCIÓN

El síndrome hemofagocítico (SH) es una condición hematológica que se caracteriza por una proliferación benigna de células hemofagocíticas de la línea de los monocitos-macrófagos-histiocitos; presentando un cuadro clínico caracterizado por fiebre, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, pancitopenia, coagulopatía, hipertrigliceridemia e hipofibrinogenemia (1,2,3). La hemofagocitosis no es rara y ocurre como consecuencia de diversos estados de compromiso inmunológico o secundario a una amplia gama de infecciones, no sólo virales, sino también de contexto bacterial, rickettsial, fúngico e infecciones parasitarias. Uno de ellos, el Parvovirus (B19), conocido por ser patógeno en humanos, fue descubierto en 1974. Es el único miembro de la familia de los Parvoviridae y recientemente denominado Erythrovirus B19 debido a su capacidad para aglutinar células hematopoiéticas humanas (4).

El virus B19 consta de una estructura simple compuesta de tres proteínas de una sola línea de molécula de DNA. Las principales proteínas virales incluyen a la proteína no-estructural mayor NS1 que posee funciones replicativas y es citotóxica a las células del huésped y a las dos proteínas estructurales VP1 y VP2 localizadas en la cápside, donde el sistema inmunitario del huésped reconoce sus determinantes antigénicos. La infección ocurre por lo regular en la niñez y continua a un menor grado durante la edad adulta donde la mayoría de las personas son seropositivas. Se distribuye ampliamente y su transmisión puede ocurrir a través de secreciones respiratorias, productos sanguíneos contaminados o por vía transplacentaria materno-fetal. Asimismo, se han documentado las infecciones nosocomiales. Las manifestaciones clínicas varían de acuerdo al estado inmunológico y hematológico del huésped. Casi la mitad de las mujeres embarazadas pueden ser susceptibles a la infección por B19, donde el riesgo estimado de infección transplacentaria puede ser de hasta un 30%, con un 5 a 9% de riesgo de presentar pérdida fetal por abortos. De la misma manera, la infección puede conducir a hydrops fetal y óbito (5).

Caso clínico

Paciente de 27 años, gesta 2, para 1, cesárea 1, aceptada en el Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes" a las 22 semanas de gestación. El diagnóstico a su ingreso fue anemia, plaquetopenia y leucopenia sin antecedentes patológicos o factores de riesgo conocidos. El reporte inicial de la biometría hemática completa (BHC) fue

de hemoglobina de 8,1 g/dL, leucocitos 3.700/mL, hematocrito 33%, plaquetas 26.000/mL y enzimas hepáticas normales. Se decidió hospitalización para evaluación por probable hemólisis en la unidad de embarazo de alto riesgo a cargo de los departamentos de obstetricia, hematología e infectología. La evaluación obstétrica se reportó sin complicaciones, ultrasonido confirmó 22 semanas de gestación. Al examen físico se aprecia con fiebre de 38,2°C, normotensa, sin proteinuria, con equimosis y púrpura en la superficie anterior de las extremidades inferiores y petequias en la mucosa bucal. Se sospechó la presencia de un síndrome purpúrico hemocutáneo. Análisis complementarios reportaron células rojas e hipoplasia megacariocítica, elevación de fibrinógeno (28,5 mg/dL), ferritina (250,3 ng/L), con ácido fólico (8,23 ng/mL) y vitamina B12 (16.500 pcg/mL). Enzimas hepáticas, colesterol, triglicéridos, electrolitos, nitrógeno ureico, creatinina, tiempos de coagulación, examen general de orina y anticuerpos antinucleares, resultaron con valores normales. El ultrasonido abdominal mostró la presencia de esplenomegalia. Aspirado de médula ósea con una marcada hiperplasia con maduración secuencial sin células inmaduras, histiocitos y blastos, afectando todas las líneas hematopoyéticas sugiriendo un probable SH (Figura 1 y 2). Coombs directo, serología para VIH, Epstein-Barr, toxoplasma, cytomegalovirus, rubéola, hepatitis A, B y C y detección de micobacterias, fueron negativas. Los títulos para Erythrovirus B19 IgG e IgM fueron positivos. La paciente fue tratada con dos unidades de concentrados eritrocitarios y ocho paquetes de crioprecipitados y se inició tratamiento glucocorticoide (metilprednisolona 1 gramo intravenoso) debido a la trombocitopenia. Posterior a cinco días, la paciente presentó mejoría significativa de la afectación en la línea celular roja y remisión clínica del síndrome hemocutáneo purpúrico, afebril, con laboratorios de control Hb 10,4 g/dL, leucocitos 5.700/mL, plaquetas 93.000/mL, fibrinógeno 75,3 mg/dL, ferritina 18,3ng/L. Química sanguínea, electrolitos y enzimas hepáticas sin modificaciones. Al séptimo día, la paciente fue egresada con el diagnóstico de SH reactivo secundario a infección por B19 (confirmado por PCR), con prednisona oral a dosis de 60 mg al día por 3 semanas. El control externo por los departamentos responsables reportaron ausencia de complicaciones o irregularidades laboratoriales. A las 30 semanas de gestación el ultrasonido muestra una fetometría una semana menor, placenta, líquido amniótico y velocimetría doppler sin alteraciones y con anatomía fetal normal. Se decidió reducir la dosis de prednisona a 10 mg al día. La paciente se presentó nuevamente al servicio de urgencias a las

36 semanas con diagnóstico confirmado de rotura prematura de membranas de 12 horas de evolución, afebril y ausencia de trabajo de parto. BHC reportó Hb 10,1 g/dL, plaquetas 6.000/mL con leucocitos y tiempos de coagulación normales, fibrinógeno 32 mg/dL. Se inició ácido épsilon-aminocaproico (75 mg/kg/día) y aféresis plaquetaria. Se realizó cesárea electiva con hallazgos transoperatorios de infiltración hemática en la pared anterior y posterior del útero, respondiendo adecuadamente a manejo médico con oxitocina (Figura 3). La evaluación macroscópica placentaria sin signos de desprendimiento prematuro de placenta. Se obtuvo un recién nacido masculino de 2.220 gramos con Apgar de 8/9 sin complicaciones y remitido a la unidad de cuidados intermedios neonatales. Se dejó un drenaje en fosa ilíaca izquierda para vigilancia y tratamiento antimicrobiano a base de cefalosporinas de primera generación por el riesgo de infección secundaria a la rotura prematura de membranas. La recuperación postquirúrgica trascendió sin mayores compli-

caciones siendo egresada al cuarto día con Hb 9,8 g/dL, leucocitos 6.500/mL, plaquetas 102.000/mL, fibrinógeno 60,5 mg/dL, ferritina, química sanguínea, electrolitos, colesterol, triglicéridos y enzimas hepáticas normales. Egresó con 20 mg de prednisona oral y medicamentos sintomáticos. La vigilancia materna y del recién nacido durante un período de 16 semanas se apreció sin secuelas del cuadro infeccioso, sin alteraciones clínicas o de laboratorio, ultrasonido sin presencia de esplenomegalia, IgG positivo para B19 con IgM negativo.

DISCUSIÓN

La sospecha de SH puede realizarse ante un cuadro clínico caracterizado por fiebre de etiología desconocida con citopenia inexplicable afectando por lo menos dos líneas celulares; así como pruebas funcionales hepáticas anormales, hepato-esplenomegalia, hipofibrinogenemia y concentraciones elevadas de ferritina y triglicéridos, datos de

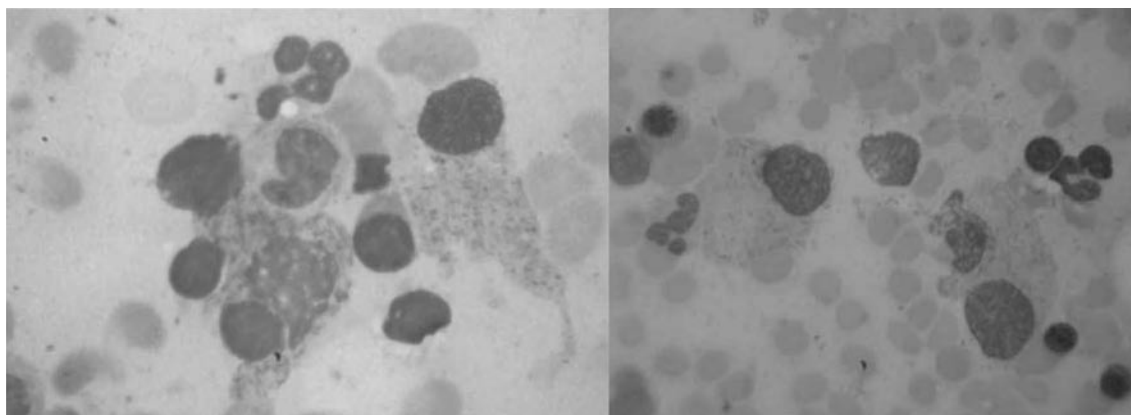


Figura 1 y 2. Aspirado de médula ósea con hemofagocitosis demostrada por histiocitos y blastos afectando las líneas hematopoyéticas.



Figura 3. Infiltración hemática del cuerpo uterino y anexos.

coagulopatía intravascular diseminada (CID) y la presencia de un aspirado medular que contenga por lo menos 3% de histiocitos sufriendo hemofagocitosis (3,4).

El embarazo es un estado de compromiso inmunológico donde la asociación de infección por agentes virales como el caso del Erythrovirus B19 se ha detectado en casos relacionados a este síndrome. La mayoría de las infecciones maternas ocurren a través de contacto con niños infectados en casa y su exposición puede resultar en serias complicaciones durante el embarazo (1,5). Un número relativo de mujeres embarazadas pueden ser asintomáticas, pero algunas pueden experimentar síntomas como exantema y artralgia (6). El B19 infecta los

eritroblastos inmaduros y por lo tanto secuestra la producción celular eritroide en parte causada por la apoptosis inducida por la proteína no estructural del mismo. En el embarazo, la anemia resultante en el feto puede conducir a falla cardíaca congestiva, hydrops y la muerte (7).

Nuestra paciente fue diagnosticada al final del segundo trimestre, posterior a los signos y síntomas ya reportados. Se han documentado pocos casos de SH en el embarazo. Nosotros encontramos dos casos en el segundo trimestre sin complicaciones perinatales y uno en el tercer trimestre complicado con CID con secuelas de muerte materna postparto (1,8,9). Los pacientes que sobreviven al padecimiento agudo tienen por lo general una completa resolución del cuadro clínico en un período aproximado de 1 a 8 semanas sin recaídas y los pacientes que mueren presentan un rápido deterioro llevando a CID y falla orgánica múltiple (1). El rango de transmisión vertical intrauterino es de 33% para B19 durante la gestación, con la infección materna más temprana reportada con infección congénita a las 7-8 semanas de gestación (7). Sobre un 95% de complicaciones fetales ocurren en un período de 12 semanas posterior a un cuadro agudo de infección por B19 (10) y el riesgo de muerte fetal aparentemente es mayor cuando la infección ocurre posterior a las 20 semanas de gestación (11).

El diagnóstico por medio de IgG e IgM contra el B19 y la detección de DNA por PCR confirman la infección. En la mayoría de las mujeres, los síntomas agudos típicos pueden estar ausentes y durante las epidemias el B19 puede ser diagnosticado incidentalmente en mujeres de alto riesgo de infección (10,12). La vigilancia ultrasónica y la medición de pico sistólico máximo en la arteria cerebral media son por lo regular recomendados. En nuestro caso, la detección de B19, la exclusión de los diagnósticos diferenciales, una vigilancia materno-fetal efectiva y un tratamiento oportuno ayudó a minimizar la aparición de eventualidades perinatales. Los hallazgos transoperatorios se consideraron excepcionales sin reportes previos en la literatura.

El manejo hasta ahora reportado del SH consiste en cuidados de soporte sintomático, hematológico, quimioterapéuticos y, en ocasiones la terapia antiviral (1). No se ha establecido un esquema terapéutico constante con dosis de glucocorticoides establecida. En nuestro caso, la administración de estos medicamentos (metilprednisolona y prednisona) redujo la necesidad de hemotransfusiones con una respuesta clínica efectiva; aunque esto lo podemos poner a debate por la recaída que presentó al final de la gestación, probablemente por la disminución de las dosis prescritas originalmente.

Administramos drogas antifibrinolíticas de manera prequirúrgica (ácido épsilon-aminocaproico, ácido tranexámico-a-protinina) con la finalidad de reducir la necesidad de la cantidad de transfusión plaquetaria.

Los fetos infectados por B19 con hydrops, pueden ser tratados con inyecciones de gammaglobulina hacia la cavidad peritoneal con inmunoglobulina rica en B19; de esta manera, difiriendo el riesgo de transfusiones intrauterinas (4,13). Nosotros no requerimos intervenciones fetales en nuestro caso. En recientes investigaciones, en los reportes histopatológicos de placentas de mujeres con la infección adquirida se ha observado el aumento de células T e IL-2 denotando la importancia de la respuesta inmune de las células T y las citocinas inflamatorias, las cuales pueden ser consideradas para crear una vacuna efectiva contra el B19 (14).

CONCLUSIONES

El diagnóstico del SH y el manejo terapéutico oportuno puede resultar en una exitosa resolución perinatal. Por estas razones, la consejería individual a mujeres en riesgo puede reducir el número de muertes materno-fetales innecesarias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chmait RH, Meimin DL, Koo CH, Huffaker J. Hemophagocytic syndrome in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2000;95:1022-4.
2. Gauvin F, Toledano B, Champagne J, Lacroix J. Reactive hemophagocytic syndrome presenting as a component of multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 2000;28:3341-45.
3. Filipovich L, Henter JI, Janka G, Aricó M, Ishii E. Histiocytosis Association of America. Hemophagocytic Syndromes Diagnostic Guidelines. 2004.
4. García AM, Lozano MC, Fernández C. Infección por Erythrovirus B19. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006;24:24-9.
5. Heegaard ED, Brown KE. Human Parvovirus B19. *Clin Microbiol Rev* 2002;15:485-505.
6. Corcoran A, Doyle S. Advances in the biology, diagnosis and host-pathogen interactions of parvovirus B19. *J Med Microbiol* 2004;53:459-75.
7. Nyman M, Tolfvenstam T, Petersson K, Krassny C, Skjöldebrand-Sparre L, Broliden K. Detection of human parvovirus B19 infection in first-trimester fetal loss. *Obstet Gynecol* 2002;99:795-8.
8. Gill DS, Spencer A, Cobcroft RG. High-dose gammaglobulin therapy in the reactive haemophagocytic syndrome. *Br J Haematol* 1994;88:204-6.
9. Nakabayashi M, Adachi T, Izuchi S, Sugisaki A. Association of hypercytokinemia in the development of severe preeclampsia in a case of hemophagocytic syndrome. *Semin Thromb Hemost* 1999;25:467-71.

10. Enders M, Schalasta G, Baisch C, Weidner A, Pukkila L, Kaikkonen L, *et al*. Human parvovirus B19 infection during pregnancy-value of modern molecular and serological diagnostics. *J Clin Virol* 2006;35:400-6.
 11. Miller E, Fairley CK, Cohen BJ, Seng C. Immediate and long term outcome of human parvovirus B19 infection in pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1998;105:174-8.
 12. de Jong EP, de Haan TR, Kroes AC, Beersma MF, Oepkes D, Walther FJ. Parvovirus B19 infection in pregnancy. *J Clin Virol* 2006;36:1-7.
 13. Matsuda H, Sakaguchi K, Shibasaki T, Takahashi H, Kawakami Y, Furuya K. Intrauterine therapy for parvovirus B19 infected symptomatic fetus using B19 IgG-rich high titer gammaglobulin. *J Perinat Med* 2005;33:561-3.
 14. Jordan JA, Huff D, DeLoia JA. Placental cellular immune response in women infected with Human Parvovirus B19 during pregnancy. *Clin Diag Lab Immunol* 2001;8:288-92.
-