

Síndrome hemofagocítico asociado a dengue grave en una institución pediátrica de Cali - Colombia

Monica Lizet Pérez-Sánchez^{1,*}, Mónica Alexandra Gil-Artunduaga², Maribel Valencia-Benavides^{3,4}, Arieth Figueroa-Vargas^{3,5}

Resumen

Objetivo: caracterizar los pacientes pediátricos con síndrome hemofagocítico asociado a dengue grave en una institución pediátrica de Cali-Colombia.

Material y método: Estudio observacional descriptivo tipo serie de casos. Se incluyeron 7 pacientes menores de 18 años con diagnóstico de dengue grave y síndrome hemofagocítico asociado, hospitalizados en la Fundación Clínica Infantil Club Noel desde diciembre del 2019 hasta noviembre del 2020.

Resultados: Se incluyeron siete de 136 pacientes con dengue grave que cumplieron con los criterios diagnósticos de síndrome hemofagocítico. La mayoría fueron hombres (n=6/7), con una media de edad de 7,7 años. Las manifestaciones clínicas fueron fiebre (n=7/7), dolor abdominal (n=7/7), exantema (n=7/7), síntomas constitucionales (n=7/7) y hepatomegalia (n=7/7). El sistema más frecuentemente comprometido fue el respiratorio (n=7/7) seguido del hemodinámico (n=6/7) con requerimiento de ventilación mecánica (n=5/7) e inotropía (n=6/7).

Discusión: Todos los pacientes se manifestaron con hepatoesplenomegalia, trombocitopenia, hiperferritinemia e hipofibrinogenemia, menor presencia de células hemofagocíticas, mayor aparición de anemia y mayor requerimiento de ventilación mecánica e inotropía en comparación con otros estudios (1,2).

Conclusión: Los niños con síndrome hemofagocítico secundario a infección por dengue grave pueden presentar disfunción multiorgánica observando mayor compromiso respiratorio, hematológico y renal. El diagnóstico y tratamiento oportuno pueden mejorar el pronóstico.

Palabras clave: dengue grave, activación de macrófagos, ventilación mecánica, insuficiencia renal, falla orgánica múltiple

Hemophagocytic syndrome associated with severe dengue in a pediatric institution of Cali – Colombia

Abstract

Objective: to characterize pediatric patients with hemophagocytic syndrome associated with severe dengue in a pediatric institution in Cali-Colombia.

Material and method: Descriptive observational study type case series. Seven patients under 18 years of age with a diagnosis of severe dengue and associated hemophagocytic syndrome were included, hospitalized at the Fundación Clínica Infantil Club Noel from December 2019 to November 2020.

Results: Seven of 136 patients with severe dengue who met the diagnostic criteria for hemophagocytic syndrome were included. The majority were men (n = 6/7), with an average age of 7,7 years. The clinical manifestations were fever (n = 7/7), abdominal pain (n = 7/7), rash (n = 7/7), constitutional symptoms (n = 7/7) and hepatomegaly (n = 7/7). The most frequently compromised system was the respiratory system (n = 7/7) followed by the hemodynamic (n = 6/7) with the requirement of mechanical ventilation (n = 5/7) and inotropia (n = 6/7).

Discussion: All patients manifested with hepatosplenomegaly, thrombocytopenia, hyperferritinemia and hypofibrinogenemia, less presence of hemophagocytic cells, greater appearance of anemia and greater requirement of mechanical ventilation and inotropia compared to other studies (1,2).

Conclusion: Children with hemophagocytic syndrome secondary to severe dengue infection may present multiorgan dysfunction, observing greater respiratory, hematological and renal compromise. Early diagnosis and treatment can improve prognosis.

Keywords: severe dengue, macrophage activation, artificial respiration, renal failure, multiple organ failure

Introducción

El dengue es una enfermedad infecciosa producida por un arbovirus de la familia *Flaviviridae*; la incidencia global ha aumentado y se estima 390 millones de infectados por año. En el 2009, la organización mundial de la salud (OMS) clasificó el dengue en: dengue sin signos de alarma, dengue con signos de alarma y dengue grave, este último definido como extra-

vasación grave de plasma que conduce a: choque, derrame pleural con insuficiencia respiratoria, sangrado intenso y/o compromiso orgánico. La OMS estima que alrededor de 500 mil individuos al año desarrollan dengue grave³⁻⁵.

La linfocitosis hemofagocítica (LHH) es una complicación rara pero potencialmente fatal del dengue producida por la activación descontrolada y excesiva del sistema inmune³. Se

1 Universidad Libre Seccional. Cali, Colombia. <https://orcid.org/0000-0002-5400-9225>

2 Grupo de Investigación en Pediatría GRINPED COL 0142019, Cali, Colombia. <https://orcid.org/0000-0002-3770-4058>

3 Fundación Clínica Infantil Club Noel. Cali, Colombia.

4 <https://orcid.org/0000-0002-0899-0059>

5 <https://orcid.org/0000-0002-2577-8367>

* Autor para correspondencia:
Correo electrónico: molips0430@gmail.com

Recibido: 22/11/2021; Aceptado: 09/07/2022

Cómo citar este artículo: M.L. Pérez-Sánchez, *et al.* Síndrome hemofagocítico asociado a dengue grave en una institución pediátrica de Cali - Colombia. Infectio 2023; 27(1): 3-6

caracteriza por citopenias, esplenomegalia, fibrinógeno disminuido, elevación de reactivos de fase aguda. El curso puede ser prolongado y manifestarse con compromiso hepático y cerebral. Antiguamente, se clasificó como primaria si la causa era por alteración genética, o secundaria, si la causa era una infección, neoplasia o enfermedad reumatológica. Actualmente se conoce una amplia variabilidad de mutaciones, asociadas a trastornos reumatológicos o malignidad e infecciones como desencadenantes de la enfermedad en pacientes con alteración genética. El Consorcio Norteamericano de Histiocitosis recomienda denominar la LHH en subgrupos según la etiología: familiar si la causa es genética, asociada a malignidad, enfermedad reumatológica, compromiso inmunológico (inmunodeficiencia o inmunosupresión), iatrogenia y a otros trastornos no genéticos o ambiguos con o sin desencadenantes infecciosos⁶. En la última década, se ha descrito una mayor proporción de síndrome hemofagocítico asociado a pacientes con dengue grave tanto en niños como en adultos⁷. El objetivo de este estudio fue caracterizar un grupo de pacientes pediátricos con síndrome hemofagocítico asociado a dengue grave.

Materiales y métodos

Se incluyeron pacientes menores de 18 años con diagnóstico clínico de dengue grave y detección de antígeno NS1 y/o anticuerpo IgM positivo por medio del inmunoensayo ad-bio Rapid Test que cumplieran con los criterios de la Sociedad de Histiocitos del 2004 de síndrome hemofagocítico, durante el periodo de diciembre 1 de 2019 al 30 de noviembre del 2020 atendidos en una entidad de tercer nivel y centro de referencia pediátrico en el suroccidente colombiano.

Se identificaron 7 pacientes que cumplían con diagnóstico de dengue grave y al menos 5 de los 8 criterios: fiebre, esplenomegalia, citopenia de al menos dos de tres líneas celulares de sangre periférica, hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia, hemofagocitosis en médula ósea, hiperferritinemia, actividad de células natural killer (NK) baja o ausente, y receptor CD25 elevado.

Se elaboró un formato de recolección de variables de interés en Excel office 365. Se tomaron hallazgos clínicos, exámenes de laboratorio, reporte de aspirado de médula ósea realizado en todos los pacientes, estudios que descartan otras causas como Epstein barr, Citomegalovirus, Toxoplasma, autoinmunidad y malignidad. La actividad de células natural killer (NK) y el receptor CD25, no estuvieron disponibles.

Para el análisis estadístico, en el caso de las variables cuantitativas se emplearon medidas de tendencia central y de dispersión según el tipo de distribución paramétrica o no paramétrica considerando como significativo un valor p de <0,05, dichos procesamientos fueron realizados en el software IBM SPSS® v27; para las variables cualitativas se usaron frecuencias absolutas solamente, considerando el valor n bajo no se usaron porcentajes. Se contó con aprobación del comité de ética institucional con registro No. 172 el día 2 de marzo 2021.

Resultados

Durante el período del estudio 136 pacientes presentaron dengue grave, de los cuales, solo siete cumplieron con los criterios diagnósticos de síndrome hemofagocítico (Tablas 1 y 2). La mayoría de los pacientes fueron hombres (n=6/7) y el rango de edad fue de 3 a 12 años, con media de edad de 7,7 años. Las manifestaciones más comunes fueron fiebre (n=7/7), con duración promedio de 9 días, dolor abdominal (n=7/7), exantema maculopapular pruriginoso o no (n=7/7), síntomas constitucionales como cefalea, astenia, adinamia, hiporexia, artralgias (n=7/7) y hepatomegalia (n=7/7). Otras manifestaciones fueron hemorragias como gingivorragia, epistaxis, hematuria (n=7/7), choque (n=6/7), émesis (n=5/7) y diarrea (n=3/7).

Todos los pacientes cumplieron ≥ 5 de los 8 criterios. Se encontró mayor frecuencia de esplenomegalia (n=7/7), anemia (n=6/7) y trombocitopenia (n=7/7), hipofibrinogenemia (n=7/7) e hiperferritinemia (n=7/7). Con menor frecuencia hipertrigliceridemia (n=4/7), hemofagocitosis (n=4/7) y neutropenia (n=4/7). Se observó elevación importante de transaminasas y tiempos de coagulación en todos los casos, elevación de LDH (n=6/7). Solo un paciente presentó hemoconcentración. Los niveles de leucocitos fueron variables con un rango desde 1.860 cel/ mm³ hasta 52.170 cel/ mm³ y se comprobó linfopenia (n=5/7).

En general, presentaron compromiso de al menos dos órganos blancos. El sistema más comprometido fue el respiratorio por disnea asociada a derrame pleural, falla ventilatoria (n=7/7) y ventilación mecánica invasiva (n=5/7), seguido del hemodinámico (n=6/7) con requerimiento de inotropía (n=6/7), compromiso renal (n=5/7) con necesidad de terapia de reemplazo renal (n=4/7). Recibieron plasmaféresis (n=3/7). Se documentó coinfección bacteriana en dos de los casos por *Haemophilus influenzae* en cultivo de secreción traqueal y *Streptococcus gallolyticus ssp* en hemocultivo. Un paciente con antecedente de infección por influenza A ocho días previo al inicio del cuadro de infección por dengue presentó coinfección viral por virus de Zika Y Chikungunya.

Se descartó toxoplasmosis (n=2/7), citomegalovirus (n=5/7), Epstein Barr (n=4/7) y autoinmunidad (n=4/7). No se encontró evidencia de neoplasia en citometría de flujo y biopsia de médula ósea (n=7/7). Se identificó un paciente en época de pandemia por coronavirus (COVID 19) que no cumplió con los criterios establecidos en Colombia para realización de esta prueba.

El promedio de estancia en unidad de cuidado intensivo fue 18,7 días con un rango entre 9 a 34 días. Seis pacientes recibieron tratamiento con metilprednisolona, inmunoglobulina y ciclosporina. Un paciente fue manejado con prednisolona e inmunoglobulina. Ninguno falleció.

Tabla 1. Características de los pacientes con dengue grave y síndrome hemofagocítico

N° de caso	Sexo	Edad (años)	Hallazgos clínicos	Complicaciones	Estancia hospitalaria	Intervención
1	Masculino	11	Fiebre prolongada, esplenomegalia, anemia ^a , trombocitopenia ^b , hiperferritinemia ^d , hipofibrinogenemia ^e , hemofagocitosis	Choque, hemorragia, falla renal	56 días	Ventilación mecánica, inotropía, TRR, plasmaféresis, inmunoglobulina, metilprednisolona
2	Femenino	7	Fiebre prolongada, esplenomegalia, anemia ^a , trombocitopenia ^b , hiperferritinemia ^d , hipofibrinogenemia ^e , hipertrigliceridemia ^f	Choque, hemorragia, falla renal	30 días	Ventilación mecánica, inotropía, TRR, inmunoglobulina, metilprednisolona
3	Masculino	5	Fiebre prolongada, esplenomegalia, anemia ^a , trombocitopenia ^b , hiperferritinemia ^d , hipofibrinogenemia ^e , hemofagocitosis	Choque, hemorragia, falla renal	24 días	Ventilación mecánica, inotropía, inmunoglobulina, metilprednisolona
4	Masculino	3	Fiebre prolongada, esplenomegalia, anemia ^a , trombocitopenia ^b , hiperferritinemia ^d , hipofibrinogenemia ^e , hipertrigliceridemia ^f	Ninguna	13 días	Inmunoglobulina, prednisolona
5	Masculino	7	Fiebre prolongada, esplenomegalia, anemia ^a , trombocitopenia ^b , hiperferritinemia ^d , neutropenia ^c , hipofibrinogenemia ^e , hipertrigliceridemia ^f , hemofagocitosis	Choque, hemorragia, falla renal	74 días	Ventilación mecánica, inotropía, TRR, plasmaféresis, inmunoglobulina, metilprednisolona
6	Masculino	12	Fiebre prolongada, esplenomegalia, trombocitopenia ^b , hiperferritinemia ^d , hipofibrinogenemia ^e , hipertrigliceridemia ^f , hemofagocitosis	Choque, hemorragia	11 días	Inotropía, inmunoglobulina, metilprednisolona
7	Masculino	9	Fiebre prolongada, esplenomegalia, anemia ^a , trombocitopenia ^b , hiperferritinemia ^d , hipofibrinogenemia ^e	Choque, hemorragia, falla renal	26 días	Ventilación mecánica, inotropía, TRR, plasmaféresis, inmunoglobulina, metilprednisolona

^a Anemia (< 9 g/dl), ^b Trombocitopenia (< 100.000 cel/mm³), ^c Neutropenia (< 1.000 cel/mm³), ^d Hiperferritinemia (> 500 ng/ml), ^e Hipofibrinogenemia (< 150 mg/dl), ^f Hipertrigliceridemia (> 265 mg/dl), TRR: Terapia de reemplazo renal

Discusión

El dengue es una infección producida por un virus endémico en nuestro medio, con aumento en su incidencia en la última década. En Colombia, se reportaron 127.553 casos en el año 2019, pico que continuó en los primeros periodos epidemiológicos del año 2020. El departamento del Valle del Cauca fue el segundo con más casos de dengue, con incidencia de 487,4 casos por 100.000 habitantes en riesgo para las semanas epidemiológicas del 1 a 12 del 2020, siendo Cali el municipio con mayor número de casos con incidencia de 269,8 casos por 100.000 habitantes en riesgo⁸. El diagnóstico de dengue es clínico y se confirma con pruebas serológicas NS1 y/o IgM positivos^{3,9}. El síndrome hemofagocítico es una complicación del dengue grave, determinado por hiperactividad del sistema inmune e hiperinflamación^{3,4,9-11}.

De acuerdo a la literatura, Ellis et al. y Nandhakumar et al. observaron que el síndrome hemofagocítico se manifiesta en igual proporción hombre: mujer. Por el contrario, Simon et al. y Bhattacharya et al. reportan mayor presentación de casos en el género masculino que va desde 55,0- 68,2% respectivamente^{1,12}. En nuestro estudio encontramos predominio de hombres. Las manifestaciones más frecuentes fueron fiebre prolongada, dolor abdominal, exantema, síntomas constitucionales y hepatoesplenomegalia. En menor medida se encontró hemorragia, choque, émesis y diarrea.

Tabla 2. Valores de laboratorio de los niños con síndrome hemofagocítico asociado a dengue

Laboratorio	Promedio	Rango
Hemoglobina (g/dl)	10,2	4,6 – 18,1
Hematocrito (%)	30,2	13,8 – 51,0
Leucocitos conteo absoluto (cel/mm ³)	13.849	1.860 – 52.170
Neutrófilos conteo absoluto (cel/mm ³)	7.196	920 – 18.550
Linfocitos conteo absoluto (cel/mm ³)	3.876	170 – 9.280
Plaquetas (cel/mm ³)	252.714	13.000 – 910.000
Ferritina (ng/ml)	42.839	71,85 - >400.000
Triglicéridos (mg/dl)	286,3	165 – 535
Fibrinógeno (mg/dl)	178,2	35 – 531
AST/GOT (U/L)	2.453	19,4 – 11.751
ALT/ GPT (U/L)	717,6	26,4 – 2.958
LDH (U/L)	2.346	248 – 6.200
Tiempo de protrombina (seg)	18,2	11,8 – 35,0
INR	1,6	0,94 – 3,73
Tiempo parcial de tromboplastina (seg)	38,8	18,4 – 62,2

INR: ratio internacional normalizado, AST o GOT: Transaminasa glutámico oxalacética, ALT o GPT: Transaminasa glutámico pirúvica, LDH: Deshidrogenasa láctica

Ellis et al. identificaron que la coinfección era un factor de riesgo para desarrollar LHH después de infección por dengue, por ejemplo, enfermedad reciente por influenza^{1,11,13}. Uno de nuestros pacientes 8 días previos a la infección por dengue tuvo infección por influenza A y, posteriormente coinfección por virus de Zika y Chikungunya. Giang HTN et al. realizaron una revisión sistemática y metanálisis de 122 casos de LHH asociado a dengue en adultos y niños de Asia Sudoriental, Pacífico Occidental y América encontrando factores de riesgo para síndrome hemofagocítico como elevación de lactato deshidrogenasa, ferritina elevada con niveles mayores a 10.000 mcg/ml (sensibilidad de 90,0% y 96,0 % de especificidad)³. En el estudio actual se observó elevación de LDH en 6 de 7 de los casos y ferritina con valor promedio de 42.839 mcg/ml.

Bhattacharya et al. analizaron el perfil clínico-paraclínico, la evolución de niños con dengue grave con LLH asociada. Las principales complicaciones fueron síndrome de distress respiratorio agudo (32,0%), y lesión renal aguda (28,0%)¹. Nosotros encontramos como sistema más comprometido el respiratorio, seguido del hemodinámico. Se presentó lesión renal aguda en 5 de los casos con requerimiento de terapia de reemplazo renal en 4 pacientes.

Nandhakumar et al. estudiaron el perfil de niños con LHH en un hospital infantil de tercer nivel en India entre junio del 2016 a mayo del 2018. Detectaron 52 pacientes con síndrome hemofagocítico de los cuales 27 tenían infección por dengue. Todos presentaron fiebre con duración media de 8 días, hepatoesplenomegalia 87,0%, anemia 51,0% y trombocitopenia 73,0%, hiperferritinemia 96,0%, hipofibrinogenemia 42,0%, hemofagocitosis 80,0%. El 37,7% de los pacientes requirió inotropía y el 44,4% ventilación mecánica². La duración media de fiebre en nuestro estudio es acorde con estos datos, pero difiere en que todos los pacientes manifestaron hepatoesplenomegalia, trombocitopenia, hiperferritinemia e hipofibrinogenemia. Se observó menor presencia de células hemofagocíticas, mayor aparición de anemia y mayor requerimiento de ventilación mecánica e inotropía.

Los pacientes fueron manejados con inmunoglobulina, metilprednisolona y ciclosporina, excepto uno que no recibió inhibidor de la calcineurina, solo prednisolona e inmunoglobulina intravenosa y todos se recuperaron. En la literatura se ha descrito mortalidad variable, con buenos desenlaces si se realiza un diagnóstico y tratamiento oportuno^{12,14}.

En conclusión, los niños con síndrome hemofagocítico secundario a infección por dengue grave pueden presentar disfunción multiorgánica observando mayor compromiso respiratorio, hematológico y renal. Es importante sospecharlo en pacientes con dengue que empeoren por extravasación severa del plasma, choque, fiebre más de 7 días, esplenomegalia, trombocitopenia persistente y anemia. El diagnóstico y tratamiento oportuno podría mejorar los resultados.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que para la elaboración de este proyecto, no se realizaron experimentos con humanos o animales.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de la institución de origen de los pacientes sobre la publicación de datos, en el documento no aparecen datos que permitan identificarlos

Financiación: Los autores declaran no haber recibido ningún tipo de financiación. Los recursos del proyecto fueron asumidos por los autores.

Contribución de autores: Conceptualización y recolección de datos: MP. Metodología: MG. Análisis de datos: MP, MG, MV. Escritura del borrador MP, MV, AF. Todos los autores contribuyeron, leyeron y aprobaron la versión del manuscrito.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Referencias

- Bhattacharya D, Angurana SK, Nallasamy K, Iyer R, Jayashree M. Severe Dengue and Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in PICU. *Indian J Pediatr.* 2019 Dec 1;86(12):1094-8.
- Nandhakumar D, Loganatha A, Sivasankaran M. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Children. 2020;87(7):526-31.
- Giang HTN, Banno K, Minh LHN, Trinh LT, Loc LT, Eltobgy A, et al. Dengue hemophagocytic syndrome: A systematic review and meta-analysis on epidemiology, clinical signs, outcomes, and risk factors. *Reviews in Medical Virology.* 2018; 28(6):e2005
- Hein N, Heiser G, Bianchini N, Moura V. Dengue fever as a cause of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Autops Case Rep.* 2015;5(3):33-36.
- Kan FK, Tan CC, Von Bahr Greenwood T, Khalid KE, Supramaniam P, Hed Myrberg I, et al. Dengue Infection Complicated by Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: Experiences From 180 Patients With Severe Dengue. *Clin Infect Dis.* 2020;70(11):2247-55.
- Jordan MB, Allen CE, Greenberg J, Henry M, Hermiston ML, Kumar A, et al. Challenges in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis: Recommendations from the North American Consortium for Histiocytosis (NACHO). *Pediatr Blood Cancer.* 2019;66(11):1-12.
- Ab-Rahman HA, Rahim H, Abubakar S, Wong PF. Macrophage activation syndrome-associated markers in severe dengue. *Int J Med Sci.* 2016 Feb 17;13(3):179-86.
- ML, Ospina-Martinez, Prieto-Alvarado FE, Walteros, Quijada-Bonilla H. Semana epidemiológica 13 22 al 28 de marzo. *Bol Epidemiol Sem INS* Publicación en línea ISSN 2357-6189. 2020;1-28. Disponible en: https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2020_Boletin_epidemiologico_semana_13.pdf
- Morel Z, Ramirez A. Respuesta autoinmune en niños con dengue: Reporte de casos. *Reumatol Clin.* 2014;10(4):257-9.
- Oguz MM, Sahin G, Acoglu EA, Polat E, Yucler H, Zehra F, et al. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in pediatric patients : a single center experience and factors that influenced patient prognosis Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in pediatric patients : a single center experience and factors. *Pediatr Hematol Oncol.* 2019;0(0):1-16.
- Ellis EM, Sharp TM, Pérez-padilla J, González L, Poole-smith K, Lebo E, et al. Incidence and Risk Factors for Developing Dengue-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Puerto Rico, 2008 - 2013. 2016;2008-13.
- Simon AC, Delhi Kumar CG, Basu D, Ramesh Kumar R. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Children: Clinical Profile and Outcome. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2020;42(5):e281-5.
- Rueda E. Síndrome hemofagocítico asociado con dengue hemorrágico. *Haemophagocytic syndrome associated to dengue haemorrhagic fever.* *Biomedica.* 2002;22:160-6.
- Cleves D, Lotero V, Medina D, Perez P, Pati J, Clinica F. Pediatric Hemophagocytic lymphohistiocytosis : A rarely diagnosed entity in a developing country. 2020;(1):1-8.