



# El Rincón del Residente



caso clínico interactivo  
www.sepeap.org

Coordinadores: D. Rodríguez Álvarez\*, M. García Boyano\*,  
I. Noriega Echevarría\*\*, E. Pérez Costa\*

\*Residentes de Pediatría del Hospital Universitario Infantil La Paz. Madrid.

\*\*Residente de Pediatría del Hospital Universitario Infantil Niño Jesús. Madrid

*El Rincón del Residente es una apuesta arriesgada de Pediatría Integral. No hemos querido hacer una sección por residentes para residentes. Yendo más allá, hemos querido hacer una sección por residentes para todo aquel que pueda estar interesado. Tiene la intención de ser un espacio para publicaciones hechas por residentes sobre casos e imágenes clínicas entre otras. ¡Envíanos tu caso! Normas de publicación en [www.sepeap.org](http://www.sepeap.org)*

## Caso clínico MIR. Haz tu diagnóstico

### Disminución del nivel de conciencia, anemia y trombopenia

M. Cabrero Hernández\*, C. Niño Taravilla\*\*, L.M. Palomino Pérez\*, A.J. González Brabin\*

\*Médico Residente de Pediatría. H.I.U. Niño Jesús, Madrid.

\*\*Médico Adjunto. Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. H.I.U. Niño Jesús, Madrid



#### Resumen

Paciente de 7 años con disminución del nivel de conciencia y rigidez generalizada. Acude a su centro de Salud, administrándose diazepam rectal por sospecha de convulsión. Presenta una puntuación en la escala de coma de Glasgow de 10. En la analítica de sangre: anemia, trombopenia y leucocitosis. Se traslada a la Unidad de Cuidados Intensivos con sospecha de leucemia aguda.

#### Abstract

A 7-year-old patient with decreased level of consciousness and widespread rigidity is evaluated in his health care center, where rectal diazepam is administered due to suspicion of seizure. A score on the Glasgow coma scale of 10 is found. His blood test shows anemia, thrombocytopenia and leukocytosis. He is admitted in the Intensive Care Unit with suspicion of acute leukemia.

#### Caso clínico

Paciente de 7 años que presenta, estando en su domicilio, una sensación brusca de calor, seguido de disminución del nivel de conciencia y rigidez generalizada, esta última de unos cinco minutos de duración. Por este motivo, es valorado en su centro de Salud, donde ante la sospecha de crisis convulsiva,

se administra diazepam rectal, no objetivándose mejoría de la clínica. Se traslada en UVI móvil al hospital de referencia.

Como antecedentes, había presentado tres días antes al inicio del cuadro clínico, fiebre de hasta 39°C, de menos de 24 horas de duración, seguido de dolor abdominal y dos vómitos aislados en las siguientes 24 horas, permaneciendo asintomático el día previo a la consulta. No consta ningún

otro antecedente familiar ni personal de interés, no viajes al extranjero, no convive con mascotas.

A su llegada al hospital de referencia, mantiene cifras de tensión arterial (TA) adecuadas (105/72 mmHg), pero con una frecuencia cardíaca (FC) de hasta 170 latidos por minuto (lpm), taquípnea y puntuación en la escala de coma de Glasgow de 10. Posteriormente, presenta mejoría del estado neurológico, comienza a responder a estímulos, aunque de forma lenta y se encuentra agitado y desorientado. Las cifras de TA comienzan a descender, con tendencia a la hipotensión.

1. **¿Qué pruebas complementarias realizaría en este momento?**

- Hemograma, bioquímica sérica, reactantes de fase aguda y gasometría.
- Tóxicos en orina.
- Prueba de imagen cerebral.
- Punción lumbar.
- a, b y c son ciertas.

2. **Se realizan las siguientes pruebas complementarias: TC craneal sin contraste, que es normal, tóxicos en orina, que son negativos, y análisis de sangre en el que presenta: una hemoglobina de 7,2 g/dL, plaquetas de**

**6.000/mm<sup>3</sup>, leucocitos de 23.700/mm<sup>3</sup> con células atípicas, proteína C reactiva de 5,2 mg/dL y gasometría con acidosis metabólica y láctico de 4,6 mmol/L, ¿qué patologías incluiría en el diagnóstico diferencial?**

- Leucemia aguda.
- Infecciones.
- Síndrome de activación macrofágica, secundario a enfermedad reumatológica.
- Síndrome hemofagocítico.
- Todas las anteriores.

3. **¿Cuál de las siguientes medidas no está indicada de inicio?**

- Transfusión de hematies.
- Transfusión de plaquetas.
- Traslado a centro con Cuidados Intensivos Pediátricos.
- Inicio empírico de tratamiento con antibióticos y antivirales para cubrir posibles meningitis/meningoencefalitis.
- Realización urgente de una Resonancia Magnética ante la falta de hallazgos del TC.



## Questionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: [www.sepeap.org](http://www.sepeap.org) y [www.pediatriaintegral.es](http://www.pediatriaintegral.es).

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

## Respuestas correctas

**Pregunta 1.** *Respuesta correcta:* e. a, b y c son ciertas.

### Comentario

Ante un paciente sin antecedentes de interés previos, con disminución brusca del nivel de conciencia y sospecha de crisis convulsiva, se debe descartar un origen metabólico (p. ej.: glucemia) o infeccioso, presencia de lesión intracraneal, así como posibilidad de intoxicación. En un primer momento, no debería realizarse una punción lumbar, hasta no conseguir estabilidad del paciente y descartar lesiones intracraneales por lo que en este momento no estaría indicado.

**Pregunta 2.** *Respuesta correcta:* e. Todas las anteriores.

### Comentario

Todas estas patologías se incluyen dentro del diagnóstico diferencial, pudiendo producir citopenias, coagulopatía y pudiendo debutar con síntomas neurológicos.

**Pregunta 3.** *Respuesta correcta:* e. Realización urgente de una Resonancia Magnética ante la falta de hallazgos del TC.

### Comentario

Tras descartar una lesión intracraneal con el TC, la RM estaría indicada solo ante determinadas sospechas. En este caso lo prioritario es estabilizar al paciente y remitirlo a un centro con Cuidados Intensivos.

Ante los hallazgos iniciales de los análisis, se transfunden hematíes y plaquetas, se administra una dosis de cefotaxima y una de aciclovir y se solicita traslado a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) de un hospital terciario. La sospecha diagnóstica inicial es la de una leucemia aguda. Previamente al traslado, presenta TA de 84/40 mmHg, FC de 167 lpm y saturación de oxígeno (SatO<sub>2</sub>) del 97% con mascarilla Ventimask, FiO<sub>2</sub> 50%.

### Exploración física a su llegada a UCIP:

Constantes vitales: peso: 40 kg; FC: 180 lpm; FR: 30 rpm; Temp.: 36° C; TA: 80/40 mmHg; SatO<sub>2</sub>: 98%, con Ventimask 15 lpm; FiO<sub>2</sub>: 50%.

Muy mal estado general. Pálido, con relleno capilar de 3 segundos y frialdad en regiones distales de ambos miembros inferiores. Petequias menores a 2 mm en hipocondrio derecho. Pulsos periféricos palpables, aunque débiles. Auscultación cardíaca: rítmica, taquicárdica, sin soplos, tonos centrados. Auscultación pulmonar: hipoventilación marcada en hemitórax izquierdo, sin ruidos patológicos. Retracción subcostal, intercostal y supraesternal con disociación tóraco-abdominal. Abdomen distendido, aunque depresible, sin signos de irritación peritoneal. Hepatomegalia de 3 cm y esplenomegalia 4-5 cm. Obnubilado, Glasgow de 12 puntos, pupilas isocóricas y normorreactivas.

### Analítica sanguínea a su ingreso:

- Hemograma: leucocitos: 25.130/μL; neutrófilos: 17.320/μL; linfocitos: 2.510/μL; células inmaduras: 1%; células

atípicas: 14%. Linfocitos activados. Hemoglobina: 8,5 g/dl; hematocrito: 25,3%; y plaquetas: 85.000/μL.

- Coagulación: fibrinógeno: 65 mg/dl; índice de protrombina: 32%; INR: 2,14; tiempo de cefalina: 45 segundos; y ratio de cefalina: 1,62.
- Bioquímica sérica: urea: 52,4 mg/dL; creatinina: 1,09 mg/dL; albúmina: 2,3 g/dL; lactatodeshidrogenasa (LDH): 707 U/L; transaminasa GOT: 80 U/L; transaminasa GPT: 63 U/L; gamma GT: 31 U/L. Ferritina: 1.127 ng/mL. Proteína C reactiva: 4,57 mg/dl; procalcitonina: 2,58 ng/mL; troponina cTnl-hs: 34,4 ng/L.

### Evolución:

A su llegada se encuentra hemodinámicamente inestable, con cifras mínimas de TA de 50/30 mmHg y FC de 180-190 lpm, mala perfusión periférica y aspecto vasoconstruido. Precisa expansión con volumen en forma de suero salino fisiológico y albúmina al 5% hasta 50 ml/kg e inicio de dopamina intravenosa por vía periférica. Se intuba bajo secuencia rápida de intubación, ante la situación de shock e insuficiencia respiratoria, y se conecta a ventilación mecánica convencional, manteniéndose sedado y relajado. Tras canalización de vías centrales, se inicia soporte inotrópico con noradrenalina, adrenalina y dopamina, así como bolos de hidrocortisona. Permite retirada del soporte vasoactivo a las 48 horas de ingreso.

Acidosis metabólica a su llegada, que precisa tres bolos de bicarbonato, junto con oliguria; a pesar de furosemida intravenosa, función renal alterada y balance de líquidos positivo, por lo que a las 12 horas de ingreso se inicia hemodiafiltración venovenosa continua (HDFVVC), que se retira a los tres días ante la mejoría de la función renal.

Se inicia antibioterapia empírica con: meropenem, vancomicina, amikacina y aciclovir. Se extraen hemocultivos que resultan negativos y serologías a virus, siendo la IgM de virus de Epstein-Barr (VEB) positiva. Se extrae, asimismo, muestra de sangre para estudio molecular de virus y bacterias (reacción en cadena de la polimerasa -PCR-), con PCR de VEB positiva. No se aísla el VEB en el líquido cefalorraquídeo. Recibe tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas ante el resultado microbiológico.

Desde el punto de vista hematológico, a su ingreso presenta: anemia, plaquetopenia y coagulopatía, por lo que precisa transfusión de concentrados de hematíes, plaquetas, plasma fresco congelado y hasta tres dosis de fibrinógeno.

Ante la sospecha de enfermedad hematológica maligna, se realiza aspirado y biopsia de médula ósea al segundo día de ingreso.

### Aspirado y biopsia de médula ósea:

- Aspirado: serie mielóide: 70%; serie linfóide: 13%; serie roja: 17%; células blásticas: 0. Escasos megacariocitos.
- Biopsia: hemofagocitos en médula ósea.

Ante el resultado de la biopsia de médula ósea y el cumplimiento de los criterios clínicos (citopenias de, al menos, dos series, esplenomegalia, hipofibrinogenemia, aumento de ferritina, hemofagocitos en médula ósea y estudio molecu-

lar compatible), se diagnostica de síndrome hemofagocítico secundario a infección por VEB.

Tras obtener los resultados que llevan al diagnóstico (cuarto día de ingreso), se inicia tratamiento con dexametasona en monoterapia. Desde el sexto día de ingreso, comienza a estar más reactivo, con movimientos espontáneos de las cuatro extremidades y apertura ocular espontánea. Se procede a la extubación al séptimo día y es dado de alta de UCIP tras 17 días de ingreso.

#### *Análítica sanguínea al alta:*

- Hemograma: leucocitos: 12.450/ $\mu$ L; neutrófilos: 8.320/ $\mu$ L; linfocitos: 3.160/ $\mu$ L; hemoglobina: 14,3 g/dl; hematocrito: 44,2%; plaquetas: 325.000/ $\mu$ L.
- Coagulación: fibrinógeno: 437 mg/dl; índice de protrombina: 116%; INR: 0.92; tiempo de cefalina: 21 segundos; ratio de cefalina: 0,75.
- Bioquímica sérica: urea: 27,3 mg/dL; creatinina: 0,29 mg/dL; albúmina: 4,3 g/dL; LDH: 1.153 U/L; GOT: 41 U/L; GPT: 68 U/L; gamma GT: 44 U/L; ferritina: 727 ng/mL; proteína C reactiva: 0,7 mg/dl; procalcitonina: 0,08 ng/mL.

## Discusión

El síndrome hemofagocítico consiste en un estado proinflamatorio que pone en riesgo la vida, por una excesiva, prolongada e inefectiva respuesta inmune<sup>(1,2)</sup>.

En función de su *etiología*, se divide en: **primario** (familiar, genético), de herencia autosómica recesiva y que generalmente debuta en el período neonatal o en la primera infancia (80% de los casos), aunque puede hacerlo en cualquier etapa de la vida; y **secundario**, como consecuencia de una intensa activación inmune causada por: infecciones, enfermedades autoinmunes, cáncer, enfermedades metabólicas, terapia inmunosupresora, trasplante de órganos o de médula ósea, entre otros. La causa más frecuente de síndrome hemofagocítico secundario es la infección por VEB<sup>(2)</sup>.

Aunque los *hallazgos clínicos* más frecuentes son: fiebre, citopenias y hepatoesplenomegalia, hasta un 30% de los pacientes pueden debutar con síntomas neurológicos. Otros hallazgos comunes son: hipertrigliceridemia, coagulopatía con hipofibrinogemia, disfunción hepática, y aumento de transaminasas y ferritina. Menos frecuente es la presencia de linfadenopatías, rash cutáneo o edema<sup>(1,2)</sup>.

Es característica la disminución de la actividad de las células NK y aumento del receptor soluble de la IL-2 (sCD25) en suero y LCR.

Como *hallazgos histopatológicos*, destaca el acúmulo generalizado de linfocitos y macrófagos maduros, a veces, con hemofagocitosis, afectando especialmente al: bazo, nódulos linfáticos, médula ósea, hígado y LCR<sup>(1,2)</sup>.

En 2004, la Sociedad de Histiocitosis modificó los *criterios diagnósticos*<sup>(3)</sup>. Se puede establecer el diagnóstico, si se cumple uno de los dos siguientes criterios:

1. Diagnóstico molecular compatible con linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH).
2. Diagnóstico clínico: si cumple al menos 5 de los siguientes:

- a. Criterios diagnósticos iniciales (evaluar en todos los pacientes):
  - i. Fiebre.
  - ii. Esplenomegalia.
  - iii. Citopenias (al menos, 2 de las 3 líneas en sangre periférica): Hb < 9 g/dl, plaquetas < 100.000/mm<sup>3</sup>, neutrófilos < 1.000/mm<sup>3</sup>.
  - iv. Hipertrigliceridemia ( $\geq$  265 mg/dl) y/o hipofibrinogemia ( $\leq$  1,5 g/dl)
  - v. Hemofagocitosis en médula ósea, bazo o nódulos linfáticos.
- b. Criterios diagnósticos nuevos (añadidos en la guía de 2004):
  - i. Actividad de células NK baja o nula.
  - ii. Ferritina  $\geq$  500 mcg/L
  - iii. Receptor soluble de la IL-2 (sCD25)  $\geq$  2.400 U/ml.

Diferentes patologías pueden simular un síndrome hemofagocítico. En el *diagnóstico diferencial*, deben incluirse enfermedades malignas (leucemia, linfoma, tumores sólidos), enfermedades reumatológicas e infecciones<sup>(1,2)</sup>.

El *tratamiento* inicial incluye: terapia de soporte (antibioterapia profiláctica, gastroprotección, inmunoglobulinas intravenosas, en caso de sospecha de infección vírica), corticoesteroides (dexametasona, ya que atraviesa mejor la barrera hematoencefálica), así como el tratamiento específico de la causa subyacente. Se debe valorar de forma individualizada y, en función de la evolución, añadir otros tratamientos como etopósido, ciclosporina A o la inyección intratecal de metotrexato o prednisona (si no hay mejoría en 2 semanas de tratamiento y ante clínica neurológica progresiva)<sup>(3,4)</sup>. El tratamiento con rituximab (anti-CD20), en los casos de infección por VEB, debe valorarse también de forma individualizada, ya que no hay estudios que avalen su utilización de forma rutinaria<sup>(5)</sup>.

## Palabras clave

Linfohistiocitosis; Citopenia; Convulsión; Lymphohistiocytosis; Cytopenia; Seizures.

## Bibliografía

1. Madero López L, Soques Vallejo E. Histiocitosis o enfermedades histiocitarias. *Pediatr Integral*. 2016; XX (6): 412-7.
2. Pérez Martínez A. Capítulo 269. Citopenias periféricas y síndrome de activación inflamatoria. Síndromes hemofagocíticos. En: Casado Flores J, Serrano A. *Urgencias y tratamiento del niño grave*. 3ª edición. 2014. Ergon.
3. Henter J-I, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatric Blood & Cancer*. 2007; 48: 124-31.
4. Ishii E. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Children: Pathogenesis and Treatment. *Frontiers in Pediatrics* (Internet). 13 de mayo de 2016 (citado el 10 de agosto de 2018); Disponible en: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fped.2016.00047/abstract>.
5. Chellapandian D, Das R, Zelle K, Wiener SJ, Zhao H, Teachey DT, et al. Treatment of Epstein Barr virus-induced haemophagocytic lymphohistiocytosis with rituximab-containing chemo-immunotherapeutic regimens. *British Journal of Haematology*. 2013; 162: 376-82.