

CASOS CLINICOS

Síndrome hemofagocítico secundario a dengue grave. A propósito de un caso

[Haemophagocytic syndrome secondary to severe dengue. A case report]

María Elena Pérez Arenas¹, Sonia Milkova¹,

1. Programa de Residencia en Pediatría, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España;

Correspondencia: Dra. María Elena Pérez-Arenas / **Email:** elenaperez.a@hotmail.com

Recibido: 7 de septiembre de 2024

Aceptado: 26 de marzo de 2025

Publicado: 30 de abril de 2025

Palabras clave: linfocitosis hemofagocítica, dengue grave, choque, hemorragia gastrointestinal

Keywords: Hemophagocytic lymphohistiocytosis, severe dengue, shock, gastrointestinal hemorrhage.

Aspectos bioéticos: Los autores declaran que se obtuvo consentimiento informado de los participantes. Los autores declaran que se siguió las normas institucionales éticas.

Financiamiento: Los autores declaran que no hubo financiamiento externo para la elaboración de este trabajo.

Reproducción: Para uso personal e individual. Sujeto a derechos de reproducción.

Datos: Los autores no proporcionaron declaraciones relativas a políticas de uso o disponibilidad de datos.

DOI: 10.37980/im.journal.rspp.20252432

Disponible en:

LatinIndex

LILACS

Revistas Médicas

Resumen

Introducción: El síndrome hemofagocítico (hemophagocytic lymphohistiocytosis - HLH) es una patología grave, poco frecuente, en la que se produce una respuesta inmune exagerada resultando en un estado hiperinflamatorio. Puede ser primario o secundario a infecciones, metabolopatías, neoplasia. **Reporte de caso:** Presentamos el caso de un paciente con dengue grave con sangrado digestivo anemizante, síndrome compartimental abdominal secundario a ascitis a tensión, fallo hepático y renal y disfunción neurológica, precisando ingreso en unidad de terapia intensiva para su manejo. Dada la persistencia de fiebre y mala evolución, se amplió estudio confirmando el diagnóstico de HLH, iniciándose tratamiento. inmunomodulador. Finalmente, a pesar de los esfuerzos terapéuticos, el paciente falleció. **Discusión y conclusiones:** Esto nos recuerda la importancia de identificar los signos de alarma de desarrollo de dengue grave según los criterios del OMS-2009 para trasladar al paciente a un centro de referencia para su manejo. Además, es fundamental establecer un alto índice de sospecha del Síndrome hemofagocítico ante pacientes graves con fiebre prolongada y presencia de posibles factores desencadenantes, para poder realizar el diagnóstico de acuerdo a los criterios de HLH-2004 e iniciar tratamiento dirigido contra el desencadenante e inmunomodulador para frenar el estado de hiperinflamación.

Abstract

Introduction: Haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a rare, severe pathology in which there is an exaggerated immune response resulting in a hyperinflammatory state. It may be primary or secondary to infections, metabolopathies, neoplasia, etc. **Case report:** We present the case of a patient with severe dengue with anaemising gastrointestinal bleeding, abdominal compartment syndrome secondary to ascites, hepatic and renal failure and neurological dysfunction, requiring admission to the intensive care unit for management. Due to the persistence of fever and poor evolution, further investigation confirmed the diagnosis of HLH, and immunomodulatory treatment was initiated. Finally, despite therapeutic efforts, the patient died. **Discussion and conclusions:** This reminds us of the importance of identifying the warning signs of the development of severe dengue according to WHO-2009 criteria in order to transfer the patient to a reference centre for appropriate management. In addition, it is essential to establish a high index of suspicion for HLH in severe patients with prolonged fever and the presence of possible triggers, enabling the diagnosis to be made according to the HLH-2004 criteria and to initiate treatment directed against the trigger and immunomodulator to reduce the hyperinflammatory state.

INTRODUCCION

El dengue es una infección causada por el virus del dengue, cuyo principal vector de transmisión en América Central es el mosquito *Aedes Aegypti*. Según el último informe de agosto de 2024 de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), de los 11.321.338 casos sospechosos de dengue en las Américas en las primeras 31 semanas de 2024, 1.815 corresponden a Panamá.

Esto supone un incremento del 233% en comparación al mismo periodo del 2023 y del 416% con respecto al promedio de los últimos 5 años. Actualmente se considera un problema de salud pública, con una tasa de letalidad del 0,056% [1].

En pacientes pediátricos, los síntomas pueden ser muy variados desde cuadro febril inespecífico hasta cuadros graves o shock. La infección

viral también puede provocar disregulaciones en la respuesta inmunitaria, como el síndrome hemofagocítico.

El síndrome hemofagocítico (*hemophagocytic lymphohistiocytosis* - HLH) es una patología grave, poco frecuente, en la que se produce una respuesta inmune exagerada mediada por linfocitos T citotóxicos, natural killers (NK) y macrófagos tisulares, quienes perpetúan una liberación masiva de citoquinas, resultando en un estado hiperinflamatorio (Figura 1). Esta entidad puede ser primaria (causas genéticas conocidas en un 30-70%) o secundaria (a inmunodeficiencias, metabolopatías, infecciones, neoplasias) Se han descrito casos de síndrome hemofagocítico secundario a infecciones por virus (VEB, CMV, VHS, VIH, VHH8, SARS-CoV entre otros), bacterias (micobacterias y micoplasmas), parásitos (leishmania y plasmio-

Figura 1. Esquema en el que se representan las bases fisiopatológicas de la linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH).⁴

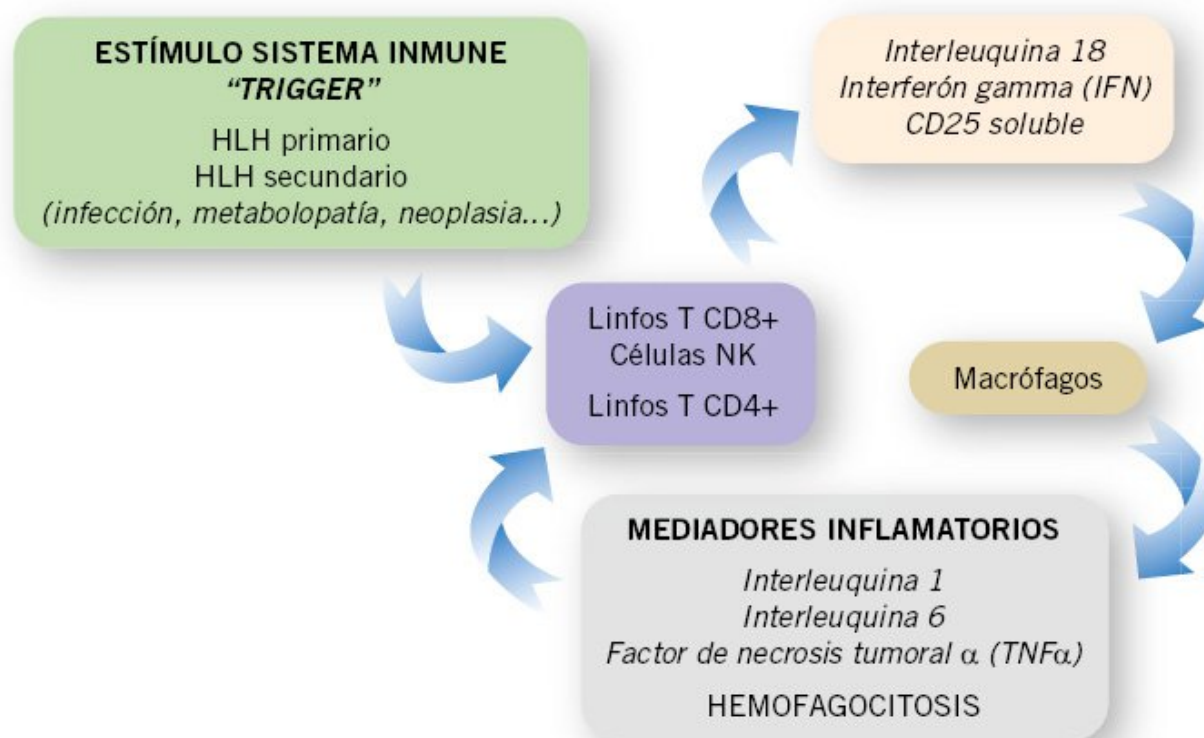


Tabla 1. Criterios diagnósticos de HLH. Modificado de HLH 2004 guidelines[5].

Criterio	Descripción / Valor Umbral
1. Fiebre	≥ 38,5 °C
2. Esplenomegalia	Presente
3. Citopenias (≥ 2 líneas)	- Hemoglobina < 9 g/dL (< 12 g/dL si edad < 4 semanas) - Plaquetas < 100,000/mm ³ - Neutrófilos < 1,000/mm ³
4. Hipertrigliceridemia y/o Hipofibrinogenemia	- Triglicéridos > 300 mg/dL - Fibrinógeno < 150 mg/L
5. Hiperferritinemia	> 500 ng/mL
6. CD25 soluble	≥ 2,400 UI/mL
7. Actividad citotóxica de células NK	Disminuida o ausente
8. Hemofagocitosis	Evidenciada en tejidos

dium) y algunos hongos como Candida y criptococo. Las infecciones por los distintos mecanismos, pueden actuar como desencadenante para el desarrollo de HLH [2,3].

El espectro clínico del HLH es muy variable, siendo lo más característico fiebre prolongada y hepatoesplenomegalia. También pueden desarrollar fallo hepático agudo, coagulopatía, anemia, trombopenia y disfunción plaquetaria y alteraciones neurológicas como crisis convulsivas o alteraciones del nivel de conciencia [4]. Los criterios diagnósticos de HLH revisados en 2004 se muestran en la Tabla 1 [5].

El objetivo principal del tratamiento es controlar la hiperinflamación e hipercitocinemia, siendo los inmunosupresores la base del mismo. Los fármacos más empleados son corticoides, inmunoglobulinas, ciclosporina A, etopósido, anakinra y los nuevos anticuerpos monoclonales y agentes anticitocinas.

La duración del tratamiento es variable y no está bien definida. En los casos secundarios a infecciones, es fundamental identificar el germen causante y administrar terapia antimicrobiana específica. En muchos casos, el complejo manejo de estos pacientes requiere el ingreso en Unidades de Terapia Intensiva Pediátrica [3].

CASO CLINICO

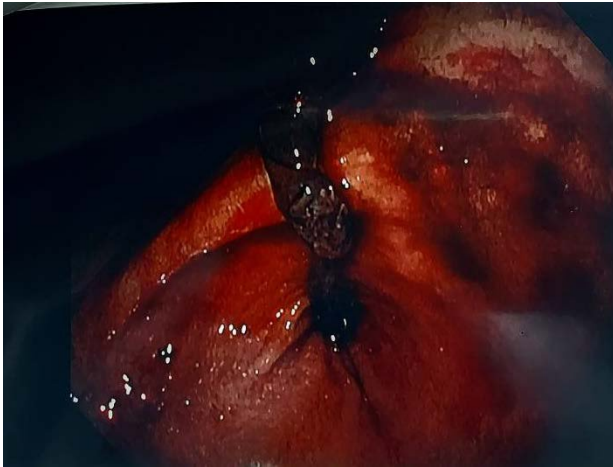
Presentamos el caso de un paciente varón, de 8 años de edad, procedente de una comarca rural, sin antecedentes de interés. Calendario vacunal parcialmente completo.

Comienza con fiebre de hasta 39°C, rinorrea y tos, motivo por el que consulta en centro de salud al segundo día del inicio de los síntomas. Tras prueba de antígeno NS1 positiva (prueba diagnóstica de infección por dengue), fue diagnosticado de dengue sin signos de alarma.

Cinco días después, reconsulta en el mismo centro por empeoramiento clínico. A la exploración presentaba mal estado general, palidez generalizada y dificultad respiratoria con taquipnea y desaturación hasta 81%, motivo por el cual se decide traslado a hospital de referencia.

A su llegada a nuestro hospital, precisó oxigenoterapia (mascarilla de oxígeno de alto flujo) para mantener saturaciones en rango. Se encontraba taquicárdico (FC 131 lpm) con presión arterial mantenida (TAM 78 mmHg; p45 para la edad), aunque presentaba mala perfusión periférica y oliguria, junto con fiebre de 38,1°C.

Figura 2. Endoscopia digestiva alta. Sangrado digestivo tipo IIB (clasificación de Forrest).



Se administraron dos cargas de volumen con cristaloides (total 20 mL/kg). En analítica extraída a su llegada presentaba anemia (hemoglobina 5,8 g/dL) y trombopenia (30.000/mcL), leucocitos 10.000/mcL, neutrófilos 7.300/mcL. Se administró un concentrado de hematíes, oxigenoterapia en gafas nasales de alto flujo y se ingresó en Unidad de Cuidados Intensivos. Se repitió prueba ELISA de antígeno NS1 que resultó positiva, posteriormente, mediante RT-PCR se identificaría dengue serotipo DEN-V-4. La serología mostró que se trataba de una infección primaria, sin otros aislamientos microbiológicos que justificasen el cuadro en el resto del estudio realizado (serologías, hemocultivo y cultivo de líquido ascítico y aspirado endotraqueal).

En las siguientes doce horas comenzó con deposiciones melénicas y hematemesis (10 deposiciones y 6 vómitos con sangre en 12 horas), asociando hipotensión y taquicardia junto con disfunción neurológica (GCS 10/15). Se decidió intubación orotraqueal para inicio de ventilación mecánica.

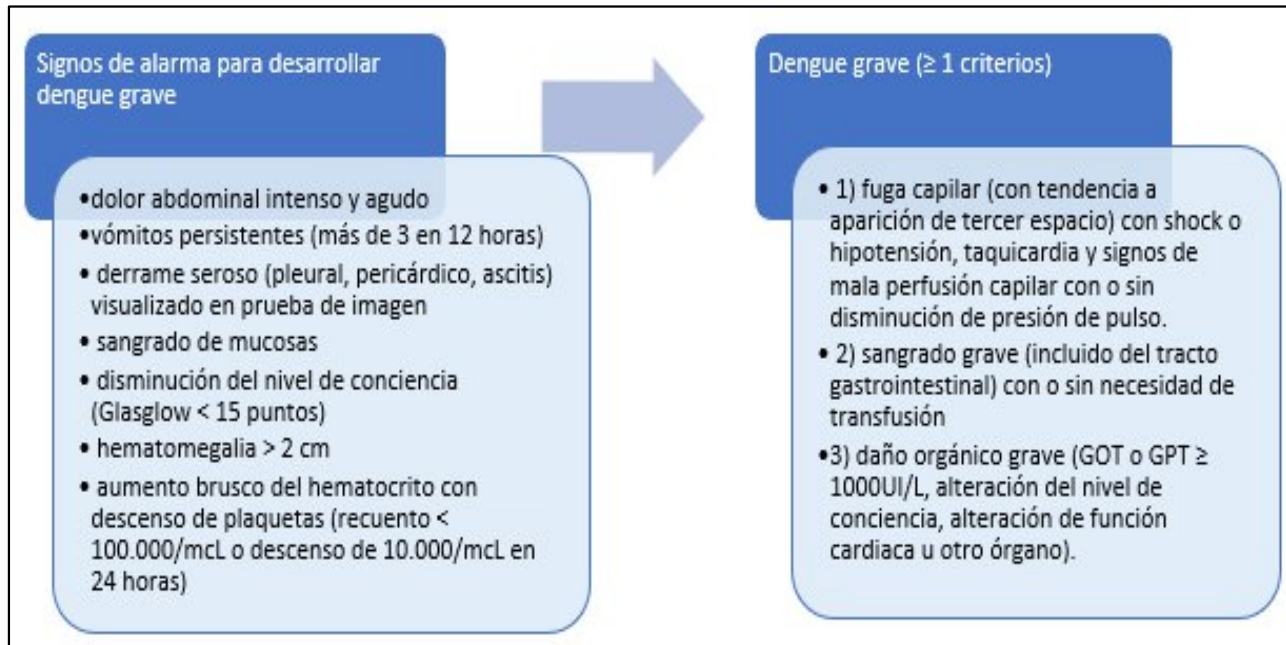
Llamaba la atención la distensión abdominal progresiva y dolorosa, además de persistir anémico (hemoglobina 4,5 g/dL) y con plaquetas en descenso (13.000/mcL) a pesar de varias transfusiones, comenzó con coagulopatía e hi-

pofibrinogenemia precisando administración de crioprecipitados, vitamina K intravenosa y se inició antibioterapia intravenosa empírica con ceftriaxona.

Con hemorragia gastrointestinal persistente, se realizó endoscopia digestiva alta en la que observaron sangrado digestivo alto en fondo gástrico tipo IIB según clasificación de Forrest (Figura 2).

Durante las siguientes 48 horas (días 7º y 8º desde el inicio de los síntomas), presentó empeoramiento clínico y analítico (valores mínimos de hemoglobina y plaquetas de 3,5 g/dL y 13.000/mcL respectivamente). Ante persistencia de sangrado digestivo e inestabilidad hemodinámica requirió hasta 3 fármacos vasoactivos e hidrocortisona y múltiples transfusiones (6 unidades de plaquetas, 7 concentrados de hematíes, 7 bolsas de plasma fresco congelado y 5 de crioprecipitados). Debido a la elevada fuga capilar, presentó aumento progresivo de líquido libre intraabdominal desarrollando síndrome compartimental a ese nivel (presión intraabdominal de hasta 27 mmHg) y derrame pleural evidenciado ecográficamente. Asociaba fallo hepático con elevación de transaminasas (valores máximos: GOT 28.077 UI/L, GPT 3.563 UI/L) y coagulopatía grave a pesar de administración de vitamina K. Tenía situación de daño renal agudo estadio 3 (creatinina 2,74 mg/dL y oligoanuria) según criterios KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) por lo que se inició diálisis peritoneal y se modificó antibioterapia a piperacilina-tazobactam.

Ante el fracaso de esta técnica por la obstrucción continua del catéter debido al sangrado, se decidió iniciar hemodiafiltración veno-veno continua. El 9º día, dada la persistencia de fiebre con hemocultivos negativos y situación de fallo multiorgánico, se amplió estudio ante sospecha de HLH secundario a la infección por dengue, tras descartarse la presencia concomitante de otros virus más frecuentes asociados como VIH, EBV, CMV entre otros. Dado que cumplía criterios clínicos y analíticos de HLH

Tabla 2. Modificado de criterios diagnósticos del dengue OMS – 2009. Signos de alarma de desarrollar dengue grave y criterios diagnósticos de dengue grave.

(fiebre, esplenomegalia, bicitopenia, fibrinógeno 93 mg/dL e hiperferritinemia de 5.500 ng/mL), se inició de inmediato tratamiento inmunomodulador según protocolo intrahospitalario con dexametasona 10 mg/m [2]/día, inmunoglobulina humana 400mg/kg/día durante 5 días y etopósido 150 mg/m [2]/día (debido la situación de insuficiencia hepática se administró 50% de la dosis según indica el protocolo), continuándose con la terapia de sustitución renal. Tras el inicio de inmunomoduladores presentó leve mejoría durante 24 horas. Con empeoramiento posterior, presentando inestabilidad hemodinámica con choque refractario a catecolaminas, derrame pleural y afectación pulmonar intersticial con aumento progresivo de necesidades ventilatorias, persistencia de síndrome compartimental abdominal, fallo hepático y renal sin mejoría a pesar de tratamiento.

Finalmente, el día 12 desde el inicio de los síntomas, en contexto de fallo multiorgánico irreversible a pesar de los esfuerzos terapéuticos, el paciente falleció.

DISCUSION

Ante un niño con cuadro febril prolongado procedente de zona endémica, la sospecha temprana de infección por virus del dengue es fundamental para la detección de aquellos pacientes con riesgo de desarrollar dengue grave (Tabla 2). Esto es especialmente importante en pediatría, porque los niños tienen más probabilidad de desarrollar dengue grave debido a su mayor permeabilidad capilar. De acuerdo a la nueva clasificación propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2009, la infección por dengue se clasifica en dengue sin datos de alarma, dengue con datos de alarma y dengue grave [6,7,8].

Los síntomas suelen aparecer tras un periodo de incubación de unos 8 días (puede variar entre 4 a 14 días). La primera fase de la enfermedad se denomina fase febril, con un periodo de duración de 72 horas, caracterizada por fiebre alta, mialgias y característicamente dolor retroocular. Entre el cuarto y sexto día se desarrolla la fase crítica en la cual la permeabilidad capilar aumenta con extravasación secundaria de fluidos. Clínicamente durante esta fase pue-

den presentar hemorragia grave, dolor abdominal intenso, vómitos y característicamente la fiebre disminuye. A nivel analítico, destacan tanto trombocitopenia como leucopenia junto con un aumento del hematocrito (por la fuga capilar). Finalmente, entre el séptimo y noveno día, se presenta la fase de estabilización, con resolución de la fuga capilar y mejoría clínica y analítica [9].

El caso expuesto, aunque en la primera consulta al segundo día de síntomas fue diagnosticado de dengue sin signos de alarma, empeoró de forma brusca posteriormente lo que revela la importancia de identificar signos de alarma de forma precoz, para trasladar a los pacientes a hospitales de tercer nivel para un control estrecho. Durante la fase crítica, presentó una fuga capilar masiva junto con hemorragias incoercibles, ocasionando una situación de choque hemorrágico junto con síndrome compartimental abdominal, a esto se sumó el desarrollo de HLH lo que dificultó su manejo y agravó el pronóstico.

Aunque no hay muchos casos descritos, sí que se ha visto que el virus del dengue puede actuar como “trigger” produciendo el estado hiperinflamatorio característico del HLH [10]. En estos casos es fundamental un alto grado de sospecha para poder iniciar el tratamiento inmunomodulador tempranamente. Sin embargo, en casos de pacientes graves en unidades de críticos, esta entidad se puede presentar similar a una sepsis grave con fallo multiorgánico como en el caso presentado, lo que hace muy difícil el diagnóstico si no se tiene un alto índice de sospecha.

CONCLUSIONES

En pacientes con infección por dengue, es fundamental prestar atención a los signos de alarma que nos sugieran una posible evolución a dengue grave y derivar al paciente a un centro hospitalario de tercer nivel puesto que es fundamental un estrecho manejo de los líquidos durante la fase de mayor fuga capilar, requiri-

endo incluso ingreso en unidades de terapia intensiva. En los casos con evolución tórpida, siempre hay que pensar en otros procesos intercurrentes que hayan podido agravar la situación como es el caso del síndrome hemofagocítico. El HLH es una urgencia médica que debemos sospechar en un paciente con fiebre y afectación progresiva del estado general, puesto que su pronóstico es desfavorable y tiempo-dependiente. Debemos aplicar los criterios diagnósticos para poder instaurar un tratamiento dirigido contra el desencante (si esto es posible) y frenar la hiperinflamación.

REFERENCIAS

- [1] Informe de situación No [27] Situación epidemiológica del dengue en las Américas - Semana epidemiológica 27, [2024] Organización Panamericana de la Salud. Organización Mundial de la Salud, Región de las Américas.
- [2] Astigarraga I, González-Granado LI, Allende LM, Alsina L. Síndromes hemofagocíticos: la importancia del diagnóstico y tratamiento precoces [Haemophagocytic syndromes: The importance of early diagnosis and treatment]. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2018 Aug;89(2):124.e1-124.e8. Spanish. doi: [10]1016/j.anpedi.2018.05.003. Epub 2018 Jun [2] PMID: [29871839]
- [3] Galán Gómez V, Pérez Martínez A. Síndrome hemofagocítico. *Pediatr Integral* 2021; XXV (6): [326]e1 – [326]e9
- [4] Canna SW, Marsh RA. Pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2020 Apr 16;135(16):1332-1343. doi: [10]1182/blood.2019000936. PMID: 32107531; PMCID: PMC8212354.
- [5] Henter JI, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007 Feb;48(2):124-31. doi: [10]1002/pbc.21039. PMID: [16937360]

- [6] Karyanti MR, Uiterwaal CSPM, Hadinegoro SR, et al. The Value of Warning Signs From the WHO 2009 Dengue Classification in Detecting Severe Dengue in Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2024 Jul 1;43(7):630-634. doi: [10]1097/INF.0000000000004326. Epub 2024 Apr [19] PMID: 38652064; PMCID: PMC11191040.
- [7] Morra ME, Altibi AMA, Iqtadar S, et al. Definitions for warning signs and signs of severe dengue according to the WHO 2009 classification: Systematic review of literature. *Rev Med Virol*. 2018 Jul;28(4):e1979. doi: [10]1002/rmv.1979. Epub 2018 Apr [24] PMID: [29691914]
- [8] Zeng Z, Zhan J, Chen L, Chen H, Cheng S. Global, regional, and national dengue burden from 1990 to 2017: A systematic analysis based on the global burden of disease study [2017] *EClinicalMedicine*. 2021 Jan 6;32:100712. doi: [10]1016/j.eclinm.2020.100712. PMID: 33681736; PMCID: PMC7910667.
- [9] Daoud Pérez Z, Mellado Peña MJ. Infecciones por arbovirus. *Manual de diagnóstico y terapéutica en Pediatría*. 2018; 165
- [10] Portes-Ortíz J, Fiesco-Sepúlveda K, Medina-Rojas G. Síndrome hemofagocítico secundario a infección por virus del dengue. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*. 2021; 20 (6).