SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO SECUNDARIO A INFECCIÓN POR VIRUS DE EPSTEIN-BARR

Agustina Ruiz Gómez
Servicio de Farmacia
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

ANTECEDENTES

Varón, 70 años, sin alergias medicamentosas conocidas

Ingresa por síndrome febril (4 días de evolución)

- Alteración hepática
  - colostasis indolora
  - plaquetopenia

Ingreso a cargo de Medicina Interna

Malestar general

Pico de fiebre aislado

SOSPECHA COVID-19

Fiebre

Malestar general

Sudoración

Astenia

ANTECEDENTES

Varón, 70 años, sin alergias medicamentosas conocidas

Ingresa por síndrome febril (4 días de evolución)

- Alteración hepática
  - colostasis indolora
  - plaquetopenia

ANTECEDENTES PERSONALES

- Hipertensión arterial
- Dislipemia
- Diverticulosis colónica

Tratamiento ambulatorio

- Candesartán/hidroclorotiazida 32/12,5mg / 24 horas
- Rosuvastatina 5mg / 24 horas

- No inicio de nuevos fármacos
- No cambios en el tratamiento crónico
- No salidas del domicilio
- Viaje al extranjero previo

PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVA

TENSIÓN ARTERIAL
(TAS: 80-120 mmHg; TAD: 60-80 mmHg)

136/80 mmHg

TEMPERATURA
(Afebril: < 37,5 ºC)

37 ºC

FRECUENCIA CARDÍACA
(70-90 lpm)

90 lpm

SATURACIÓN DE OXÍGENO
(95-100%)

96%

BIOQUÍMICA

Creatinina (mg/dL) (0,7 – 1,2)	Bilirrubina total (mg/dL) (0,05 – 1,2)	Bilirrubina directa (mg/dL) (0,1 – 0,2)	Ferritina (ng/mL) (30 – 400)	GOT (U/L) (5 – 40)	GPT (U/L) (5 – 41)	GGT (U/L) (10 – 71)	PCR (mg/dL) (0 – 0,5)
1,67	5,23	4,86	1997	178	220	603	6,28

HEMOGRAMA

Hemoglobina (g/dL) (13,5 – 17,5)	Hematocrito (%) (41 – 53)	Plaquetas (x 103 /µL) (150 – 350)	Leucocitos (x 103 /µL) (4,5 – 11)	Neutrófilos (x 103 /µL) (1,8 – 7,7)	Linfocitos (x 103 /µL) (1 – 4)
15,6	45,4	86	17,34	5,93	6,87

PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVA

PCR COVID-19

NEGATIVO

Test rápido virus Influenza A/B

NEGATIVO

SEROLOGÍA VÍRICA

Virus hepatotropos, VIH, CMV: NEGATIVO

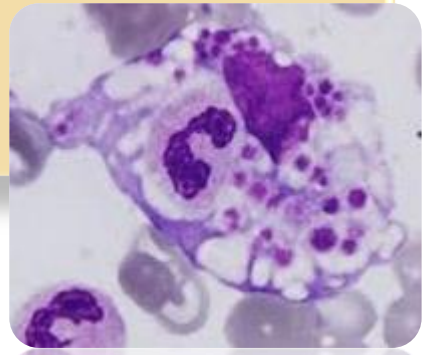
VEB

- Ac anti-VCA: **POSITIVO**
- Ac anti-EBNA: **NEGATIVO**

Día 4	Día 6	Día 11	Día 17
34.023 copias/mL	190.050 copias/mL	87.500 copias/mL	Indetectable

DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO

- Infección por VEB
- Síndrome hemofagocítico (HLH) secundario a infección por VEB
- Fibrilación auricular
- Infiltrados pulmonares a estudio



HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

Plan de tratamiento	Inicio	Fin
Dexametasona intravenosa (IV) 10 mg/m^2/día durante dos semanas.	Día 4	Día 17
Dexametasona IV 5 mg/m^2/día durante dos semanas.	Día 18	-
Inmunoglobulinas IV (IgIV) 1,5 g/kg divididos en seis dosis (0,25g/kg cada 48 horas).	Día 6	Día 16
Etopósido IV 150 mg/m^2 dos veces por semana, durante tres semanas.	Día 6	-
Rituximab IV 375 mg/m^2 una vez por semana.	Día 7	-
Aciclovir IV 500 mg/8 horas.	Día 6	-
Profilaxis antibacteriana: – Inicialmente: levofloxacino y fluconazol.	Día 6	Día 9
Profilaxis antibacteriana: – Modificación posterior a antimicrobianos de amplio espectro: meropenem, vancomicina y anidulafungina.	Día 10	-
Tocilizumab 600mg IV: 2 dosis separadas 48 horas.	Día 12	Día 14
Anakinra 100mg subcutáneo (SC), dosis única.	Día 19	Día 19

EVOLUCIÓN CLÍNICA

Ingreso a cargo de Medicina Interna

- Colostasis indolora
- Febrícula
- RFA elevados
- Linfocitosis

Tratamiento empírico

Ceftriaxona IV 2g cada 24 horas (cinco días)

Falso negativo de COVID-19

sintomatología inicial digestiva

Cuadro viral no COVID-19

hepatitis vírica, con afectación parotídea

Ictericia orgánica

Descartar origen infeccioso o hematológico

EVOLUCIÓN CLÍNICA

- Regular estado general - Picos febriles - Sudoración profusa - Astenia	- Hiporexia - Empeoramiento taquipnea - Disnea - Adenopatías cervicales, axilar e inguinal

	Día 1	Día 2	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7	Día 8
Ferritina (30 – 400 ng/mL)	1997		7085	10219	9112		14991
Triglicéridos (30 – 150 mg/dL)							299
Hemoglobina (13,5 – 17,5 g/dL)						7,7	8,4
Plaquetas (150 – 350 x 10^3 /µL)	86,00	84,00	60,00	46,00	32,00	32,00	28,00
Neutrófilos (1,8 – 7,7 x 10^3 /µL)	5,93	5,00	4,82	5,63	7,36	5,70	4,25

Sospecha de HLH secundario a infección por VEB

Interconsulta al Servicio de Hematología

EVOLUCIÓN CLÍNICA

Valoración por el Servicio de Hematología

Plan de tratamiento	Inicio
Dexametasona IV 10 mg/m^2/día durante dos semanas.	Día 4
IgIV 1,5 g/kg divididos en seis dosis (0,25g/kg cada 48 horas).	Día 6
Etopósido IV 150 mg/m^2 dos veces por semana, durante tres semanas.	Día 6
Aciclovir IV 500 mg/8 horas.	Día 6
Profilaxis antibacteriana: – Inicialmente: levofloxacino y fluconazol.	Día 6

→

- Mejoría clínica
- Empeoramiento analítico

Estudio medular

Biopsia adenopatías

EVOLUCIÓN CLÍNICA

Consulta a Unidad de Cuidados Intensivos

Taquicardia

Taquipnea

Empeoramiento analítico

- ↑ RFA
- ↑ Bilirrubina
- ↑ Transaminasas
- ↓Plaquetas

Electrocardiograma

↓

Fibrilación auricular

Traslado a UCI

EVOLUCIÓN CLÍNICA

Solicitud de autorización de RITUXIMAB al Servicio de Farmacia (SF)

Plan de tratamiento	Inicio
Dexametasona IV 10 mg/m^2/día durante dos semanas.	Día 4
IgIV 1,5 g/kg divididos en seis dosis (0,25g/kg cada 48 horas).	Día 6
Etopósido IV 150 mg/m^2 dos veces por semana, durante tres semanas.	Día 6
Aciclovir IV 500 mg/8 horas.	Día 6
Rituximab IV 375 mg/m^2 una vez por semana.	Día 7
Profilaxis antibacteriana: – Inicialmente: levofloxacino y fluconazol.	Día 6

Deterioro progresivo

- Ictericia colúrica en aumento
- Astenia intensa
- Sarcopenia
- Disnea en reposo

Exploración física

- AC: taquicardia, leve arritmia.
- AP: crepitantes bibasales, disminución murmullo vesicular.
- Abdomen: distendido, hepatomegalia dolorosa.
- Extremidades inferiores: edema con fóvea.

EVOLUCIÓN CLÍNICA

Durante el ingreso en UCI

Insuficiencia respiratoria

Radiografía de tórax

Infiltrados pulmonares bilaterales

INTUBACIÓN OROTRAQUEAL

Insuficiencia renal

Terapia continua de reemplazo renal

Afectación hepática

Trastornos hemodinámicos

Trastornos metabólicos

EVOLUCIÓN CLÍNICA

Durante el ingreso en UCI

Plan de tratamiento	Inicio	
Dexametasona IV 10 mg/m^2/día durante dos semanas.	Día 4	
IgIV 1,5 g/kg divididos en seis dosis (0,25g/kg cada 48 horas).	Día 6	
Etopósido IV 150 mg/m^2 dos veces por semana, durante tres semanas.	Día 6	
Aciclovir IV 500 mg/8 horas.	Día 6	
Rituximab IV 375 mg/m^2 una vez por semana.	Día 7	
Profilaxis antibacteriana: – Inicialmente: levofloxacino y fluconazol.	Día 6	Día 9
Profilaxis antibacteriana: – Modificación posterior a antimicrobianos de amplio espectro: meropenem, vancomicina y anidulafungina.	Día 10	

Monitorización concentraciones vancomicina por el SF

EVOLUCIÓN CLÍNICA

Solicitud de autorización de TOCILIZUMAB y RUXOLITINIB al Servicio de Farmacia

Plan de tratamiento	Inicio	
Dexametasona IV 10 mg/m^2/día durante dos semanas.	Día 4	
IgIV 1,5 g/kg divididos en seis dosis (0,25g/kg cada 48 horas).	Día 6	
Etopósido IV 150 mg/m^2 dos veces por semana, durante tres semanas.	Día 6	
Aciclovir IV 500 mg/8 horas.	Día 6	
Rituximab IV 375 mg/m^2 una vez por semana.	Día 7	
Profilaxis antibacteriana: – Inicialmente: levofloxacino y fluconazol.	Día 6	Día 9
Profilaxis antibacteriana: – Modificación posterior a antimicrobianos de amplio espectro: meropenem, vancomicina y anidulafungina.	Día 10	
Tocilizumab 600mg IV: 2 dosis separadas 48 horas.	Día 12	Día 14

	Día 13	Día 14	Día 15	Día 16	Día 20	Día 23
IL-6 (0 – 7 pg/mL)	1366	1213	1093	756,6	656,9	271,1

EVOLUCIÓN CLÍNICA

Situación actual

- Hemodinámicamente estable
- Mínimo nivel de sedación
- Notable mejoría intercambio gaseoso, además de radiológica

Carga viral VEB indetectable:

Día 4	Día 6	Día 11	Día 17
34.023 copias/mL	190.050 copias/mL	87.500 copias/mL	Indetectable

Disminución adenopatías

Recuperación leve pancitopenia

Continúa precisando TCRR

Añadir **ANAKINRA** a la terapia dirigida según evolución

DISCUSIÓN

Síndrome hemofagocítico (o linfohistiocitosis hemofagocítica)

Respuesta inflamatoria exacerbada y patológica

Hiperactivación de macrófagos y células T citotóxicas
+
Secreción masiva de citoquinas proinflamatorias

Primaria

- Origen genético
- Frecuente en pediatría
- Mutaciones:
  - Citotoxicidad linfocitaria
  - Regulación inmune

Secundaria

- Adquirida
- Habitual en adultos
- Desencadenantes:
  - Infecciones
  - Neoplasias malignas
  - Trastornos autoinmunes → **SAM**

DISCUSIÓN

Síndrome hemofagocítico (o linfohistiocitosis hemofagocítica)

Respuesta inflamatoria exacerbada y patológica

Hiperactivación de macrófagos y células T citotóxicas
+
Secreción masiva de citoquinas proinflamatorias

Secundaria

- Adquirida
- Habitual en adultos
- Desencadenantes:
  - Infecciones
  - Neoplasias malignas
  - Trastornos autoinmunes → **SAM**

Infecciones víricas
- VEB
- VIH
- CMV
- Bacterias
- Parásitos
- Hongos

DISCUSIÓN

Epidemiología

- Mortalidad: 20 – 88%.

  Enfermedad refractaria, infecciones secundarias o progresión de la enfermedad desencadenante subyacente.
- Remisión parcial: 49%.
- Remisión parcial: 27%.

Síntomas

- Fiebre recurrente
- Disfunción hepática
- Citopenias
- Cuadro similar a sepsis → progresión a insuficiencia de diversos órganos

DISCUSIÓN

Diagnóstico

Criterios diagnósticos HLH-2004
Fiebre
Esplenomegalia
Citopenias (> 2 líneas afectadas en sangre periférica) – Hb < 90 g/L – Plaquetas <100 x 10^9/L – Neutrófilos <1,0 x 10^9/L
Hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia – Triglicéridos ≥ 265 mg/dL – Fibrinógeno ≤ 1,5 g/L
Hemofagocitosis en médula ósea, bazo o ganglios linfáticos (sin evidencia de malignidad)
Mínima o nula actividad de células NK
Ferritina ≥ 500 µg/L
CD25 (receptor IL-2 soluble) ≥ 2400 U/mL

+ Juicio clínico del facultativo

5 / 8 criterios

- Si elevada sospecha: podrá iniciarse terapia dirigida
- Hiperferritinemia: motivo de sospecha HLH

DISCUSIÓN

Tratamiento

Disminución de la inflamación

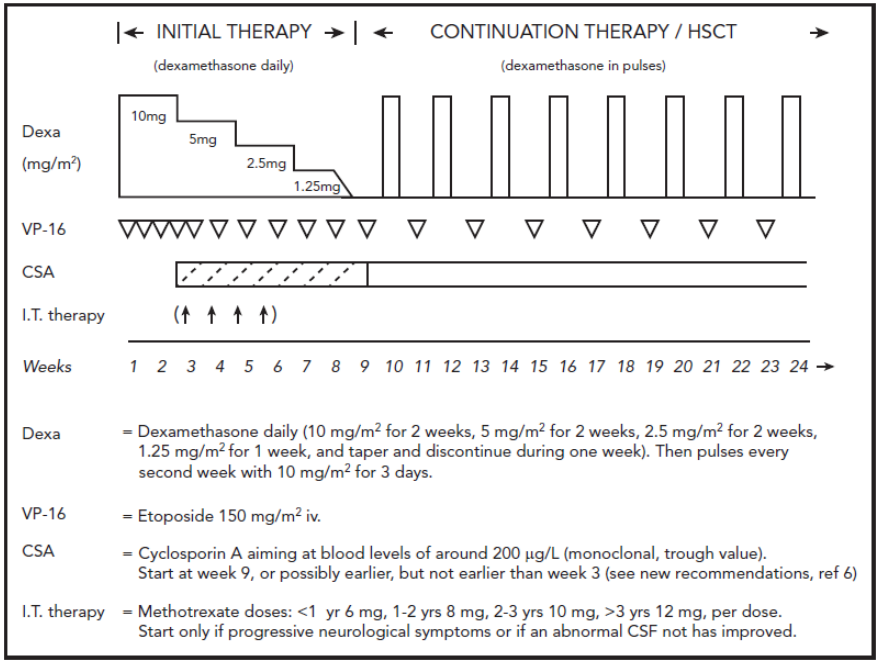
Quimio e inmunoterapia

Eliminación de los desencadenantes

Terapia dirigida

INDIVIDUALIZACIÓN

PROTOCOLO HLH-94



DISCUSIÓN

Tratamiento

HLH in adult patient
(or high clinical suspicion)

Contact reference center

Pat clinically stable: Imperative to identify and treat HLH-trigger

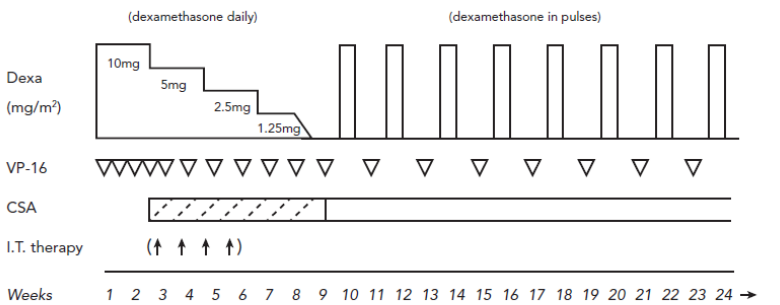
Pat deteriorating or unstable: CS (+/-IVIG)

Transient HLH responding to disease specific treatment: Wait & watch

Primary (genetic) HLH

Secondary (acquired) HLH

PROTOCOLO HLH-94



Dexa = Dexamethasone daily (10 mg/m² for 2 weeks, 5 mg/m² for 2 weeks, 2.5 mg/m² for 2 weeks, 1.25 mg/m² for 1 week, and taper and discontinue during one week). Then pulses every second week with 10 mg/m² for 3 days.

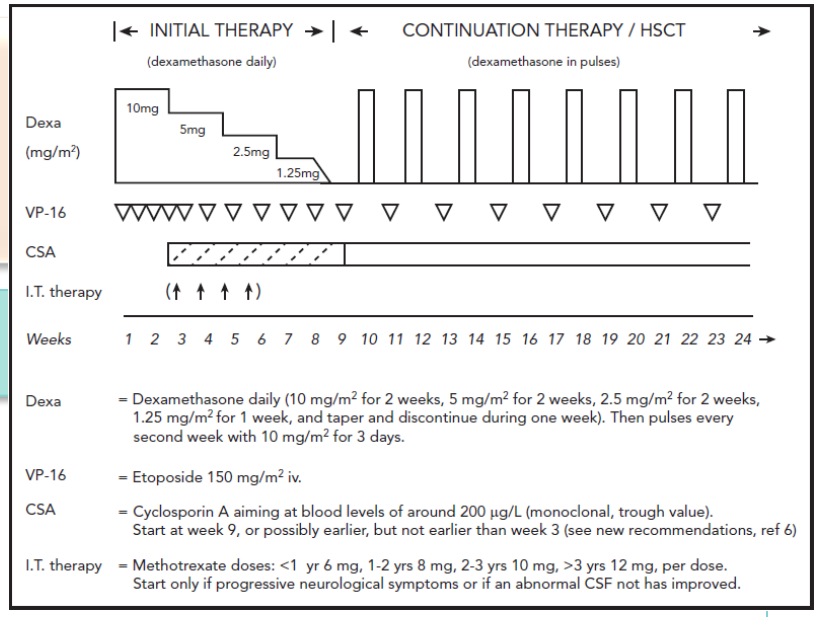
VP-16 = Etoposide 150 mg/m² iv.

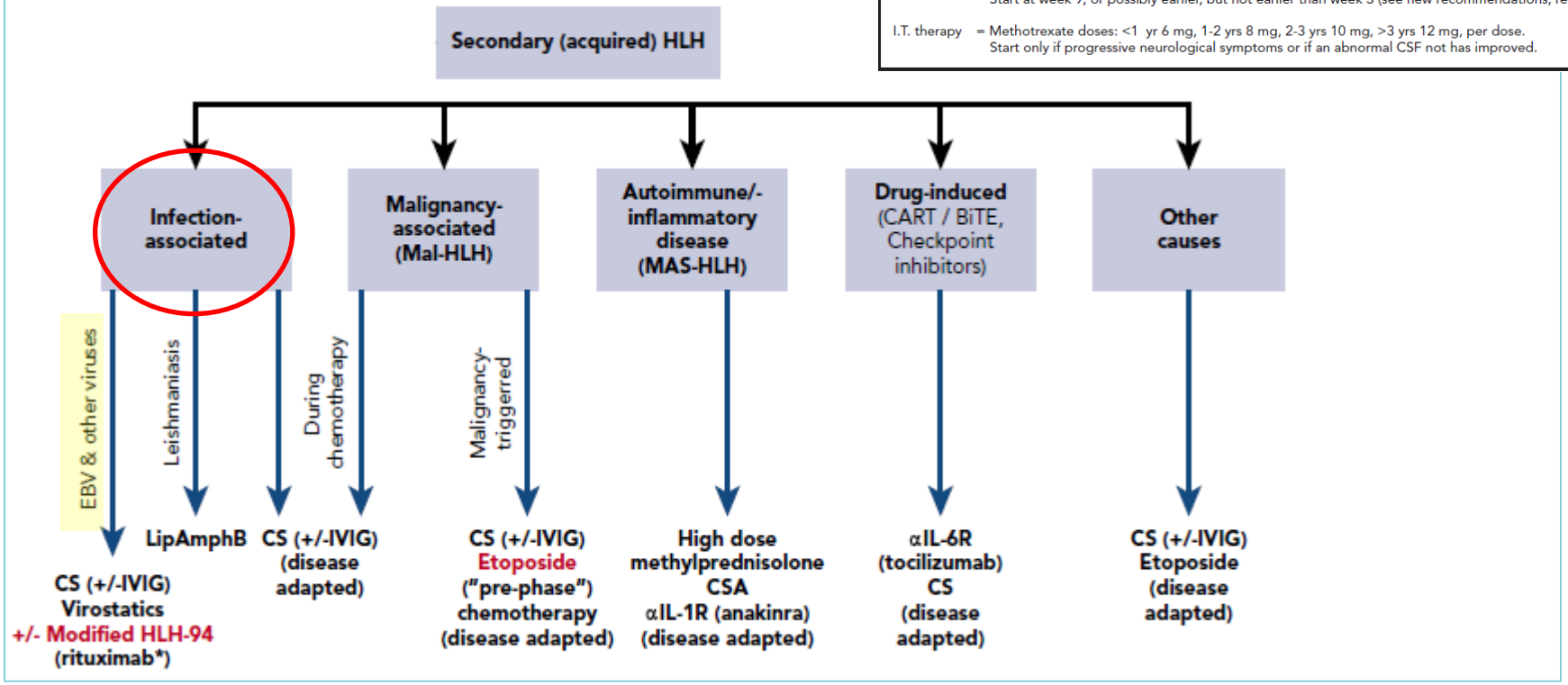
CSA = Cyclosporin A aiming at blood levels of around 200 µg/L (monoclonal, trough value). Start at week 9, or possibly earlier, but not earlier than week 3 (see new recommendations, ref 6)

I.T. therapy = Methotrexate doses: <1 yr 6 mg, 1-2 yrs 8 mg, 2-3 yrs 10 mg, >3 yrs 12 mg, per dose. Start only if progressive neurological symptoms or if an abnormal CSF not has improved.

DISCUSIÓN

Tratamiento





RESUMEN DE LA CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO

PROFILAXIS ANTIMICROBIANA AMPLIO ESPECTRO

Pneumocystis jirovecii y hongos

Reevaluar necesidad de profilaxis (HLH en remisión)

Evitar tratamiento inmunosupresor prolongado

↓

Desarrollo de infecciones secundarias

OTRAS OPCIONES DE TRATAMIENTO

TOCILIZUMAB (anti-IL-6) — Síndrome liberación citoquinas (células CAR-T)

ANAKINRA (anti-IL-1) — Síndrome de activación macrofágica (SAM)

RUXOLITINIB (Ø JAK selectivo)

RESUMEN DE LA CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO

- Validación de las prescripciones médicas:

  Tratamiento quimioterápico, inmunomodulador, antiviral y profiláctico.

- Elaboración de informes de FFT:
  - Rituximab
  - Tocilizumab
  - Ruxolitinib
  - Anakinra

- Monitorización de las concentraciones plasmáticas de vancommicina.

- Monitorización de la toxicidad farmacológica.

- Seguimiento farmacoterapéutico y farmacovigilancia.

¡MUCHAS GRACIAS!