

Anales Médicos

Volumen **46**
Volume

Número **3**
Number

Julio-Septiembre **2001**
July-September

Artículo:

Síndrome hemofagocítico en pediatría

Derechos reservados, Copyright © 2001:
Asociación Médica del American British Cowdray Hospital

**Otras secciones de
este sitio:**

-  **Índice de este número**
-  **Más revistas**
-  **Búsqueda**

***Others sections in
this web site:***

-  ***Contents of this number***
-  ***More journals***
-  ***Search***

Síndrome hemofagocítico en pediatría

Moisés Frenkel-Salamón,* Victoria Bolea-Murga,** Marco Antonio Durán-Padilla***

RESUMEN

El síndrome hemofagocítico, también conocido como síndrome de activación del macrófago o histiocitosis reactiva, es una entidad nosológica heterogénea que fue descrita por vez primera hace más de 60 años. Su etiología es aún desconocida, pero se ha relacionado con un descontrol y respuesta exagerada del sistema inmunológico. Tiene una incidencia de 1-2 por cada millón de niños sin predominio de edad o sexo. Las manifestaciones clínicas incluyen la presencia de síndrome febril, hepatoesplenomegalia, alteraciones de la coagulación, disfunción hepática, trastornos neurológicos y falla orgánica múltiple. En los estudios paraclínicos se demuestra pancitopenia y especialmente en el mielograma una franca hemofagocitosis. El tratamiento es variado, dependiendo de la causa desencadenante. El pronóstico también depende directamente del tipo de síndrome hemofagocítico de que se trate. La mortalidad promedio puede ser de 60%.

Palabras clave: Síndrome hemofagocítico, hemofagocitosis, células mononucleares atípicas, histiocitosis reactiva.

La hemofagocitosis se define como la proliferación de las células histiocíticas que conservan su morfología normal, pero que despliegan una gran actividad fagocítica.^{1,2}

Se considera al síndrome hemofagocítico como una entidad heterogénea conformada por el conjunto de datos clínicos, paraclínicos e histológicos en los que la hemofagocitosis es importante. También se le denomina: síndrome de activación del macrófago o histiocitosis reactiva.¹

Antecedentes históricos

El síndrome hemofagocítico inicialmente fue descrito en 1939 con el nombre de reticulosis medular histiocítica por Scott y Robb-Smith³ como una entidad clini-

ABSTRACT

The hemophagocytic syndrome, also known as macrophage activation syndrome or reactive histiocytosis, is a heterogeneous nosological entity that was described more than 60 years ago. Its etiology is still unknown, but it has been related to a decontrol and exaggerated response of the immunological system. It has a 1-2 incidence for every million children without predominance of age or sex. The clinical manifestations include the presence of a febrile syndrome, hepatosplenomegaly, coagulation alterations, hepatic dysfunction, neurological disorders and multiple organic failure. Paraclinical studies show pancitopenia and a clear hemophagocytosis especially in bone marrow aspirate smear. The treatment can vary, depending on the triggering cause, and the prognosis also will depend directly upon the kind of hemophagocytic syndrome involved. Average death rate can be 60%.

Key words: Hemophagocytic syndrome, hemophagocytosis, atypical mononuclear cells, reactive histiocytosis.

copatológica caracterizada por fiebre de inicio agudo, linfadenopatía generalizada, hepatoesplenomegalia y, en estadios finales, ictericia, púrpura y pancitopenia, con proliferación sistémica de histiocitos con fagocitosis de eritrocitos.

En 1953, Lichtenstein agrupa a la enfermedad de Letterer-Siwe, la enfermedad de Hand-Schüller-Christian y al granuloma eosinofílico bajo el nombre de "Histiocitosis X", que posteriormente cambió su nomenclatura a histiocitosis de células de Langerhans, ya que en 1966, en los trabajos de París de Basset y Neze-loff, se identificó a la célula de Langerhans como característica en la histiocitosis X.⁴⁻⁶

También en 1966, Rappaport⁷ acuñó el término histiocitosis maligna para la enfermedad neoplásica caracterizada por una proliferación sistémica, progresiva e invasiva de histiocitos atípicos y de sus precursores, usualmente fatal. Fue hasta 1979 que Risdall y colaboradores⁸ presentaron su artículo sobre síndrome hemofagocítico asociado a infección por virus, en el que enfatizan que la proliferación histiocítica puede imitar clínica y morfológicamente a la histiocitosis maligna. El síndrome hemofagocítico ocurre particularmente en pa-

* Unidad de Pediatría, Hospital General de México (HGM), OD.

** Hematología Pediátrica, HGM.

*** Patología Pediátrica, HGM.

Recibido para publicación: 02/02/01. Aceptado para publicación: 06/06/01.

Dirección para correspondencia: Dr. Moisés Frenkel Salamón
Prado Sur 290, Col. Lomas, 11000, México, D.F.
Tel: 55-40-30-70. Fax: 52-90-15-80

cientes inmunosuprimidos, como en la leucemia linfoblástica aguda tratada con quimioterapia, o en pacientes receptores de trasplante renal y también se asocia a enfermedades no virales.

Etiología

La etiología es desconocida,⁹ pero se relaciona con anomalía en la inmunorregulación que contribuye al descontrol y respuesta exagerada del sistema inmune.

El factor primario involucrado en la etiología del síndrome hemofagocítico es de tipo genético, autosómico recesivo, que es responsable de la linfocitosis eritrofágica familiar.

Secundariamente, el síndrome hemofagocítico se produce por la presencia de neoplasias, como los linfomas, leucemias, síndromes mielodisplásicos, carcinomas y tumores de células germinales, por infecciones de gérmenes con ciclo replicativo intracelular,¹⁰ y bacterianas sistémicas, incluyendo la tuberculosis miliar, brucelosis y tifoidea,¹² *Haemophilus*, *Serratia* y *Legionella*.¹³ Las infecciones virales, por ejemplo la enfermedad por Epstein-Barr, citomegalovirus, varicela-zoster, herpes simple, sarampión, arbovirus, herpes virus 6, adenovirus, parvovirus y dengue,¹³⁻¹⁶ y fúngicas donde la candida e histoplasma son las más representativas,¹³ parasitarias como la leishmaniosis y toxoplasmosis,¹³ en que se produce la activación de células T.^{14,15}

En muchos casos frente al síndrome hemofagocítico se demostró una inmunodeficiencia subyacente; por ello se propone que el déficit de inmunidad celular específica ocasionaría, ante un estímulo antigénico intenso, la proliferación y activación histiocítica como sistema compensador.¹⁷

Epidemiología

No se conoce precisamente la incidencia de este padecimiento en la edad pediátrica, pero se ha informado que se presenta en un espectro de edad desde los recién nacidos hasta los 18 años.¹⁴ Este padecimiento también puede presentarse en adultos y viejos, sin predominio de sexo. Algunos autores reportan la frecuencia en 1-2 por cada millón de niños.^{1,2} La incidencia de los casos familiares es mayor entre los judíos sefardíes.¹ En países orientales, en el periodo de 1979 a 1995 se reportaron 219 casos pediátricos, de los cuales más del 50% se presentaron en Japón, China y Taiwan. En la mitad de ellos la edad fue menor de tres años y en el 18% menor de un año.¹⁴ Cuando se trata de linfocitosis eritrofágica familiar, la enfermedad se presenta usualmente antes de los 18 meses de vida.¹⁰ Sólo en menos del 20% de los

casos la causa del síndrome hemofagocítico es secundaria a enfermedad maligna.¹⁴ Algunos autores han considerado que la enfermedad se subdiagnóstica, ya que el 30% de los casos se detecta antes de la muerte.¹

Patogénesis

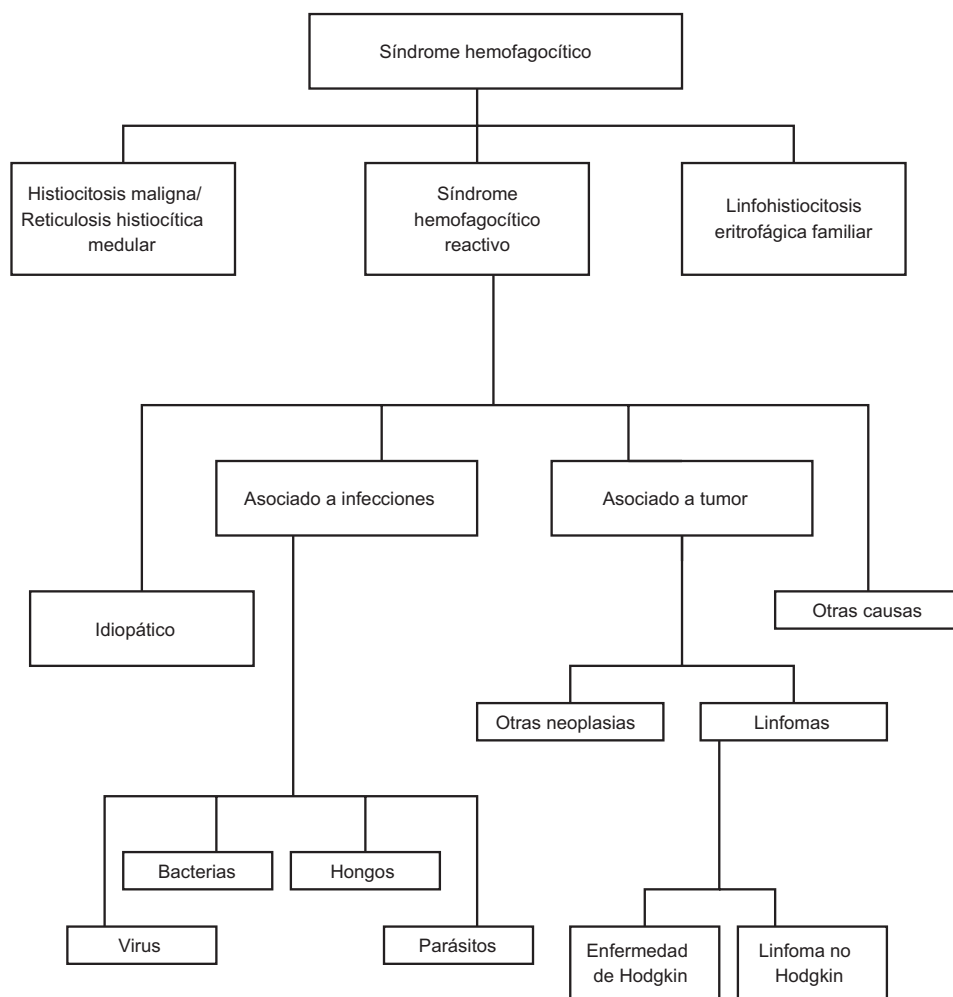
La patogénesis del síndrome hemofagocítico es desconocida,¹⁰ pero se ha relacionado a la activación y proliferación descontrolada de células T, lo que causa una sobresecreción de citoquinas de Th1, así como interferón gamma e IL-2, activando así las células T y monocitos/macrófagos.¹⁸ Cuando se asocia a enfermedades malignas, el síndrome aparece por infecciones concomitantes, inmunocompromiso por infecciones prolongadas y activación linfocítica, produciendo citoquinas, interferón gamma e IL-2.¹⁴

Clasificación

El síndrome hemofagocítico es una entidad heterogénea que abarca la proliferación de los histiocitos con hemofagocitosis tanto de forma neoplásica y no neoplásica (*Cuadro I*). El síndrome hemofagocítico se consideró inicialmente como un proceso maligno primario llamado histiocitosis maligna o reticulosis medular histiocítica. Posteriormente se caracterizó el "síndrome hemofagocítico reactivo" en el que hay proliferación no neoplásica de histiocitos con fagocitosis de células hematopoyéticas, como resultado de la asociación etiológica con bacterias, hongos, parásitos, fármacos y enfermedades malignas. Cuando el síndrome hemofagocítico tiene una base hereditaria se nombra como linfocitosis eritrofágica familiar.² El *Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Study Group* de la *Histiocyte Society* unió en 1991 a la linfocitosis eritrofágica familiar con los síndromes hemofagocíticos reactivos bajo el nombre de "linfocitosis hemofagocítica", ya que no existe una forma concluyente tanto clínica y paraclínica para distinguir las entre sí.⁹

Las formas reactivas del síndrome hemofagocítico asociadas a enfermedades malignas se dividen en dos grupos:

- a) Síndrome hemofagocítico que se desarrolla antes y/o durante el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda, mieloma múltiple, tumores de células germinales, timoma y carcinomas.
- b) Síndrome hemofagocítico que enmascara una neoplasia hematolinfóide; por ejemplo, la leucemia de células T/NK y linfomas, entre otros.¹⁴

**Figura 1.**

Clasificación del síndrome hemofagocítico.

Adaptado de: Chan JK, Ng CS et al.³

Manifestaciones clínicas

Clínicamente, las manifestaciones del síndrome hemofagocítico incluyen la presencia del síndrome febril, hepatoesplenomegalia, adenomegalias ocasionalmente, alteraciones en la coagulación, disfunción hepática, edema, eritema difuso, ictericia, trastornos neurológicos como somnolencia y crisis convulsivas, y falla orgánica múltiple.^{2,6,10,11,19} Estas características clínicas son resultado de la sobreproducción de citoquinas, incluyendo al interferón gamma, IL-2 y al factor de necrosis tumoral alfa por las células T activadas y macrófagos, lo cual desata una reacción en cadena.¹⁸

Sólo en los casos de linfohistiocitosis eritrofágica familiar se encuentran antecedentes de enfermedad en los familiares, usualmente hermanos y los padres con antecedentes de consanguinidad y negatividad microbiológica;^{10,15} la evolución de esta variedad, en com-

paración con las demás, es mucho más rápida y se presenta en edades más tempranas.

Estudios de laboratorio

En cuanto a los datos positivos en los estudios paraclínicos que se encuentran en los pacientes con síndrome hemofagocítico se incluyen de forma obligatoria a las citopenias, afectando por lo menos dos de las tres líneas celulares periféricas no causada por médula ósea displásica o hipocelular con hemoglobina < 9.0 g/dL, plaquetas < 100 x 10⁹/L, neutrófilos < 1.0 x 10⁹/L, hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia < 1.5 g/L.^{10,11}

En el mielograma se encuentra hiper celularidad con proliferación histiomonocítica (2-10% de las células) con fagocitosis de células sanguíneas, incluyendo a los eritrocitos, leucocitos y plaquetas; a esto se le denomina hemofagocitosis.^{6,11,17-19} En los padecimientos hemofagocíticos reactivos, el histiocito es el monocito/macrófa-

go en el cual la hemofagocitosis aparece como hallazgo principal;⁹ y en la histiocitosis maligna las células son atípicas, con citoplasma basófilo y claro, vacuolación fina y gruesa, núcleos grandes e irregulares, nucléolos prominentes y la membrana nuclear es gruesa y hay mínima eritrofagocitosis.^{6,17}

La hemofagocitosis generalmente se presenta en el bazo, hígado, ganglios linfáticos y meninges, dando como resultado la organomegalia y la afectación multiorgánica.^{9,11}

Para su diagnóstico de forma integral se utilizan las directrices de la Sociedad de Histiocitosis de 1991 (*Cuadro I*).

Se pueden presentar como parte de los hallazgos paraclínicos el aumento de receptores para la IL-2 circulantes, hiperferritinemia, líquido cefalorraquídeo con pleocitosis, aumento de enzimas hepáticas, hipertrigliceridemia, fosfatasa alcalina disminuida,^{9,11,14} y algunos autores han reportado aumento del gamma interferón, factor de necrosis tumoral alfa y factor estimulante de colonias de macrófagos.¹⁴

Diagnóstico diferencial

El síndrome hemofagocítico reactivo secundario a infección es una condición benigna y autolimitada, usualmente confundida con la histiocitosis maligna, la cual es extremadamente rara. La característica principal que la distingue es la identificación de células malignas que usualmente no presentan hemofagocitosis,¹⁹ además se deben realizar estudios genotípicos e inmunohistoquímicos, ya que en la histiocitosis maligna se presentan marcadores positivos CD30, CD25 (receptor de IL-2) y antígeno de membrana epitelial.^{19,20} La histiocitosis maligna es rápidamente progresiva y por lo común fatal, por lo que requiere tratamiento oportuno con quimioterapia

Cuadro I. Criterios diagnósticos del síndrome hemofagocítico. Sociedad de Histiocitosis 1991.

1. Fiebre: Dos picos de 38.5°C, mínimo de siete días
2. Esplenomegalia de 3 cm
3. Dos criterios de:
 - Anemia < 9mg/dL de hemoglobina
 - Trombocitopenia < 100,000
 - Neutropenia < 1,000
4. Hipertrigliceridemia > 2.0 mmol/L o > 3 DS o hipofibrinogenemia < 1.5 gr/L o 3 DS (> de 150).
5. Hemofagocitosis sin evidencia de médula ósea hipoplásica o neoplasia maligna

Tomado de: Henter J-I, Elinder G, Öst A.²³

sistémica;¹⁹ mientras que en la hiperplasia histiocítica reactiva a infección, la evolución puede ser intermitente y hasta resolverse de forma espontánea,²¹ aunque algunos de estos pacientes pueden desarrollar un cuadro tan agresivo que se confunde con la histiocitosis maligna o una forma leve que sólo presente fiebre y citopenia sin causa aparente.²

Es importante resaltar que no se deben confundir las hemofagocitosis de origen benigno, usualmente autolimitadas, con una enfermedad maligna, ya que se puede someter al paciente a esquemas de quimioterapia innecesarios. Por ello, la interpretación de células atípicas en la médula ósea de niños con hemofagocitosis debe ser muy cautelosa.¹⁹

Ante la duda si el proceso es benigno o maligno, se debe adoptar una conducta conservadora para no exponer al paciente innecesariamente a tratamientos agresivos y repetir los exámenes de médula ósea y biopsias con estudios inmunofenotípicos para descartar una neoplasia hematolinfóide subyacente.¹⁹

Tratamiento

El tratamiento de los síndromes hemofagocíticos reactivos a infección y familiares consiste en medidas de soporte como la restricción hídrica, apoyo transfusional, aporte de fibrina para mejorar la hemostasia, anticonvulsivantes y vigilancia en la unidad de cuidados intensivos pediátricos.^{1,10,14} Además, es conveniente la utilización de antibióticos o antivirales según sea necesario.¹⁴ Se ha utilizado la aplicación de inmunoglobulinas, etopósido, esteroides, suero antilinfocítico y/o ciclosporina según el protocolo HLH-94, publicado en 1997 por la Sociedad de Histiocitosis,²² con remisión variable hasta del 60% de los casos al utilizarse trasplante alogénico de médula ósea.^{10,14}

Cuando el síndrome hemofagocítico está asociado a enfermedades malignas, el tratamiento se administra con las mismas medidas de sostén y además dependerá del tipo de neoplasia de base. Si el síndrome hemofagocítico está asociado a infección durante la quimioterapia y hay control de la neoplasia, se suspenden los agentes quimioterapéuticos, pero se considera útil el uso de antibióticos, esteroides y etopósido. Posteriormente, se utiliza la quimioterapia en combinación con trasplante alogénico de médula ósea con lo que disminuirá el número de recaídas.¹⁴

Pronóstico

Dependerá directamente del tipo de síndrome hemofagocítico del que se trate. En los reactivos a infección, el 52% fallecen por infección en la fase de pancitopenia, coagulación intravascular diseminada o falla orgánica múltiple; en

cuanto a los grupos de edad, la mortalidad es del 38% en niños mayores de tres años, del 60% en menores de tres años y, es realmente pobre el pronóstico en lactantes menores de un año ya que fallecen más del 60%.¹⁴

En cuanto a los agentes causales el pronóstico es mejor en los pacientes infectados con bacterias y peor en los infectados por virus Epstein-Barr debido a que entre éstos la mortalidad es del 73%.¹⁴

En los síndromes hemofagocíticos asociados a enfermedades malignas, el pronóstico dependerá de la variedad histológica del tumor, ya que en el síndrome hemofagocítico que se desarrolla antes y/o durante el tratamiento de la neoplasia, si responde al tratamiento específico, después de algunos meses puede aparecer el síndrome hemofagocítico con fiebre, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía y pancitopenia.¹⁴

El síndrome hemofagocítico puede imitar una neoplasia hematolinfoide en pacientes aparentemente sanos y se diagnostica inicialmente como hemofagocitosis reactiva a infección. Su pronóstico depende directamente de la neoplasia.¹⁴

En los enfermos con histiocitosis maligna o histiocitosis eritrofágica familiar, la enfermedad es altamente agresiva, de evolución muy rápida y con poca respuesta al tratamiento.²⁰

BIBLIOGRAFÍA

- Herrero-Hernández A, Ramírez-Jiménez S, García-Martín F, Martínez-Valverde A. Síndromes hemofagocíticos. *An Esp Pediatr* 1998; 49: 230-236.
- Chan JK, Ng CS, Law CK, Ng WF, Wong KF. Reactive hemophagocytic syndrome: A study of 7 fatal cases. *Pathology* 1987; 19: 43-50.
- Scott RB, Robb-Smith AHT. Histiocítica medullar reticulosis. *Lancet* 1939; 2: 194-198.
- Ladisch S. Histiocitosis syndromes of childhood. In: Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AN (eds). *Nelson textbook of paediatrics*. 16th ed. Philadelphia PA: WB Saunders, 2000: 1570-1572.
- Komp DM. Historical perspectives of Langerhans cell histiocitosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1987; 1: 9-21.
- Cline MJ. Histiocyte and histiocitosis. *Blood* 1994; 2840-2853.
- Rappaport H. Tumors of the hematopoietic system. *Atlas of tumour pathology*. Section III, Fascicle 8. Washington DC: AFIP, 1966: 49-63.
- Risdall RJ, McKenna RW, Nesbit ME et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome, a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocitosis. *Cancer* 1979; 44: 993-1002.
- Hesseling PB, Wessels G, Egeler RM, Rossow DJ. Simultaneous occurrence of viral-associated hemophagocytic syndrome and Langerhans cell histiocitosis: A case report. *Pediatr Hematol Oncol* 1995; 12: 135-141.
- Blanche S. *Lymphohistiocytose familiale et autres syndromes d'activation macrophagique*. Edition Techniques-Encycl. Méd Chir (Paris-France), Pédiatrie, 4-082-J-40, 1995: 2.
- Ladisch S, Jaffe E. The histiocytoses. In: Pizo PA, Poplack DG (eds). *Principles and practice of paediatric oncology*. 3rd ed. Philadelphia PA: Lippincott-Raven Publishers, 1997: 615-631.
- Baumann MA, Libnoch JA. Hemophagocytosis. *JAMA* 1984; 252: 1340.
- Astigarrá-Aguirre I, Fernández-Teijeiro A, García-Pérez N, Piñan-Francés MA, Navajas-Gutiérrez. Síndrome hemofagocítico en la infancia: a propósito de 4 casos. *An Esp Pediatr* 1998; 49: 289-293.
- Janka G, Imashuku S, Elinder G, Schneider M, Hunter JI. Infection and malignancy associated hemophagocytic syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12: 435-443.
- Rohrlich P, Et Garel C. *Diagnostic d'une splénomégalie*. Edition Techniques-Encycl. Méd Chir (Paris-France), Pédiatrie, 4-080-C-10, 1995: 5.
- Eakle JF, Bressoud PF. Hemophagocytic syndrome following an Epstein-Barr virus infection: a case report and literature review. *Ky Med Assoc* 2000; 98: 161-165.
- García-Díaz JD, Guijarro-Herraiz C, Abarca-Costalago M, Guerra-Vales JM. Histiocitosis reactiva, hemofagocitosis histiocítica y síndromes hemofagocíticos. *Rev Clin Esp* 1990; 186: 193-194.
- Osugi Y, Hara J, Tagawa S, Takai K, Hosoi G, Matsuda Y et al. Cytokine production regulating Th1 and Th2 cytokines in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 1997; 89: 4100-4103.
- Wong KF, Chan JFC, Ha SY, Wong HW. Reactive hemophagocytic syndrome in childhood-frequent occurrence of atypical mononuclear cells. *Hematol Oncol* 1994; 12: 67-74.
- Gogusev J, Nezelof C. Malignant histiocitosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12: 445-459.
- Duval M, Fenneteau O, Doireau V, Faye A, Emilie D, Yotnda P et al. Intermittent hemophagocytic lymphohistiocytosis as a regular feature of lysinuric protein intolerance. *J Pediatr* 1999; 134: 236-239.
- Henter JI, Aricò M, Egeler RM, Elinder G, Fabra BE, Filipovich AH et al. HLH-94: a treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Med Pediatr Oncol* 1997; 28: 342-347.
- Henter J-I, Elinder G, Öst A. The FHL study group of the Histiocyte Society. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Semin Oncol* 1991; 18: 29-33.