

## Características clínicas del síndrome hemofagocítico en niños sonorenses

Dulce María Urías Estrella<sup>1</sup>  
María del Carmen González Pérez<sup>2</sup>  
Adela Rascón Alcántar<sup>3</sup>  
Gabriela de los Ángeles Díaz Reyes<sup>4</sup>

### RESUMEN

**Objetivo:** Conocer la evolución clínica de síndrome hemofagocítico en pacientes pediátricos del Estado de Sonora.

**Material y Métodos:** Análisis de expedientes con diagnóstico de egreso de síndrome hemofagocítico en el periodo 2000-2011 en el Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES).

**Resultados:** Se analizaron 12 expedientes de los cuales 8 cumplen con criterios de inclusión y exclusión. La edad promedio fue de 7 años con un promedio de estancia intrahospitalaria de 3.8 días. El 100% de los pacientes cumplió con suficientes criterios de la Sociedad del Histiocito para establecer el diagnóstico de síndrome hemofagocítico. El 50% de los pacientes presentó asociación epidemiológica para infección por *Rickettsia rickettsii* siendo catalogados *post mortem* como Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas.

**Discusión:** El diagnóstico de síndrome hemofagocítico requiere de alto índice de sospecha, sobre todo considerar que cualquier paciente con infecciones severas, o estados proinflamatorios como neoplasias, infecciones y enfermedades autoinmunes que no respondan a terapias habituales, pueden estar asociados a hemofagocitosis.

**Palabras Clave:** Síndrome Hemofagocítico, LHH, Sociedad del Histiocito, FMMR, proinflamatorio, autoinmune.

### ABSTRACT

**Objective:** Establish the clinical presentation of hemophagocytic syndrome in pediatric patients from the State of Sonora.

**Materials and Methods:** Chart analysis of patients with discharge diagnosis of hemophagocytic syndrome between the years of 2000 and 2011 in the Children's Hospital of the State of Sonora.

**Results:** We studied 12 charts from which only 8 met both the inclusion and exclusion criteria. Mean age from the study was 7 years with a mean hospitalization of 3.8 days. All 100% of the patients met the Histiocyte Society Guidelines to be classified as hemophagocytic syndrome. 50% of the patients presented with epidemiological association for *Rickettsia rickettsii* infection which was classified *post mortem* as Rocky Mountains Spotted Fever.

<sup>1</sup> Médico Adscrito al Servicio de Urgencias del Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES).

<sup>2</sup> Jefe del Servicio de Banco de Sangre y Hematología. Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES).

<sup>3</sup> Jefe del Servicio de Patología. Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES).

<sup>4</sup> Responsable del Laboratorio de Análisis Clínicos de Servicio a la Comunidad de la Universidad de Sonora (UNISON), Unidad Regional Sur.

**Discussion:** The diagnosis process requires a high suspicion index, but most of all, it must be considered in any patient with severe infections or proinflammatory conditions like neoplasm, infections or autoimmune disease that do not respond to regular therapy.

**Key Words:** Hemophagocytic Syndrome, HLH, Histiocyte Society Guidelines, RMSF, proinflammatory, autoimmune.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome hemofagocítico o linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH), una entidad de difícil diagnóstico y con poco índice de sospecha, es una condición de hiperinflamación causada por una proliferación descontrolada de linfocitos e histiocitos activados por citocinas. La enfermedad se puede dividir en dos grupos: la forma primaria o genética en la que la hemofagocitosis es la única manifestación y se asocia a un defecto central de la formación de perforinas y sintaxinas o a defectos como albinismo parcial y otros tipos de inmunodeficiencia; y la forma adquirida que comprende cuadros secundarios hasta infecciones, neoplasias y enfermedades reumatológicas.<sup>1</sup> El cuadro clínico se caracteriza, principalmente, por fiebre prolongada (>7 días), que no responde al uso de antibióticos, hepatoesplenomegalia y citopenias. Con menos frecuencia se presentan linfadenopatías, ictericia, brotes (eritema, púrpura) o edema, y una tercera parte de los pacientes presenta síntomas neurológicos como encefalopatía, meningitis, convulsiones, opistótonos o parálisis de nervios craneales.<sup>2</sup> Es considerada de difícil diagnóstico, ya que las manifestaciones clínicas se asocian comúnmente a procesos infecciosos agudos y, por lo tanto, no crea sospecha inicial, incluso en aquellos pacientes cuya evolución es tórpida y no responden al tratamiento.<sup>3</sup>

El término linfohistiocitosis hemofagocítica fue de inicio adoptado por la Sociedad del Histiocito para describir el defecto heredado de forma autosómica receptiva, asociado con inflamación descontrolada; sin embargo, se atribuyen casos de hemofagocitosis excesiva secundaria a infecciones, inmunosupresión, enfermedades autoinmunes y malignas.<sup>4</sup> En general, se ha asociado

esta patología con la edad pediátrica, probablemente por las descripciones iniciales de la forma familiar, no obstante, se puede presentar a cualquier edad. Hay descripciones recientes del diagnóstico en adolescentes, que se vinculan con cierto tipo de mutaciones.<sup>5</sup>

Los reportes multicéntricos informan de una incidencia de 1.2/1 000 000, aunque sólo 1 de 3 pacientes se diagnostica antes de su fallecimiento, por lo cual la verdadera incidencia del síndrome podría ser mucho más elevada.<sup>6</sup> Existen reportes de estudios retrospectivos realizados en poblaciones latinoamericanas, los cuales reportan una edad promedio al diagnóstico de 3,7 años y una mortalidad de 46.4%, la mayoría de los casos asociados a infección.<sup>1</sup>

Con el fin de tener un mejor entendimiento de esta enfermedad y su comportamiento en nuestro medio, así como identificar puntos de oportunidad e intervenciones terapéuticas tempranas, se decidió investigar las características epidemiológicas, cuadro clínico, perfil de laboratorio y evolución clínica en pacientes con diagnóstico de egreso y/o diagnóstico *post mortem* de síndrome hemofagocítico en el Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES) en el periodo de 2000 a 2011.

## MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio fue retrospectivo y descriptivo e incluyó la revisión de expedientes clínicos de pacientes del HIES con diagnóstico de egreso o por patología de síndrome hemofagocítico, durante el periodo de enero de 2000 a diciembre de 2011. Se analizaron las variables sexo, fiebre, esplenomegalia, citopenias (al menos 2 series celulares afectadas), niveles de hemoglobina, re-

cuento plaquetario, triglicéridos en ayuno, resultados de biopsia, niveles de ferritina y niveles de CD25. Asimismo, se incluyeron pacientes con diagnóstico de egreso o por patología de síndrome hemofagocítico en el periodo de enero de 2000 a diciembre de 2011. Se excluyeron del estudio todos los pacientes que fueron referidos a otra unidad y aquellos cuyos expedientes se encontraron incompletos o ilegibles.

La información se recolectó y analizó en hojas de cálculo del programa Microsoft Excel®. Los recursos necesarios para la realización del proyecto fueron proporcionados por los autores.

## RESULTADOS

Analizamos un total de 12 expedientes, de los cuales 8 cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. No se encontró predilección por sexo; la edad promedio fue de 7 años con un promedio de estancia intrahospitalaria de 3.8 días.

El diagnóstico de hemofagocitosis fue determinado *post mortem* en 62.5% de los pacientes (n=5). El 100% de los pacientes cumplió con suficientes criterios de la Sociedad del Histiocito para establecer el diagnóstico de síndrome hemofagocítico<sup>7</sup> (cuadro 1).

**Cuadro 1. Aplicación de criterios de la Sociedad del Histiocito para Síndrome Hemofagocítico.**

Paciente	Diagnósticos de Ingreso	Diagnósticos de Egreso	Fiebre > 7 días	Espenomegalia > 3 cm	Hb < 9 gr/L	Plaquetas < 100, 000 /µL	Neutrófilos < 1000 /µL	Triglicéridos > 250 mg/dL en ayunas	Fibrinógeno < 1.5 g/L	Ferritina > 500 µL	CD25 Soluble >2400 UI/mL	Evidencia de Hemofagocitos en Biopsia
1	Sepsis	Enfermedad Febril Exantemática.*	x			x	x				NR	x
2	Sepsis	Enfermedad Febril Exantemática.*	x			x					NR	x
3	Leptospirosis	Enfermedad Febril Exantemática.*	x			x					NR	x
4	Enfermedad Febril	Enfermedad Febril Exantemática.*	x		x						NR	x
5	Síndrome Mieloproliferativo	Síndrome de Chédiak-Higashi.	x	x	x	x	x	x	x	NR	x	
6	Síndrome Febril	Síndrome Hemofagocítico Reactivo.		x				x	x	NR	x	
7	Mononucleosis	Mononucleosis.	x	x	x	x	x	x	x	NR	x	
8	Síndrome Febril	Síndrome Hemofagocítico Fulminante Asociado a Virus.	x	x	x		x			NR	x	

NR: No se realiza por falta de reactivos.

\*En los casos de EFE se confirma posteriormente etiología por *Rickettsia rickettsii* según brote epidemiológico.

Cabe destacar que uno de los pacientes fue diagnosticado por patología con síndrome de Chédiak-Higashi con la asociación de hemofagocitosis y albinismo parcial, este paciente no contaba con antecedentes familiares. En dos de los pacientes, la hemofagocitosis fue atribuida a infección viral (virus de Epstein-Barr, ade-

novirus), mientras que el resto de los pacientes presentó cuadro clínico y asociación epidemiológica para infección por *R. rickettsii*, catalogados *post mortem* como Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas por la Unidad de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria.

De los ocho pacientes que se analizaron en el estudio, seis fallecieron en su primer ingreso hospitalario; uno egresó sano, pero no acudió a consultas de control posteriores; uno más aún se encuentra con enfermedad activa con dos recaídas y es candidato a trasplante de médula ósea.

## DISCUSIÓN

El síndrome hemofagocítico continúa siendo una entidad extraña para el médico pediatra; pasa inadvertido en la mayoría de los pacientes, por lo tanto, el hallazgo *post mortem* fue el principal método de diagnóstico. En el entorno del estudio, la gran incidencia de enfermedad febril exantemática debe ser estímulo suficiente para la búsqueda intencionada de factores que hagan sospechar del diagnóstico de síndrome hemofagocítico; es interesante destacar que la mayor parte de los pacientes incluidos en el estudio egresó con diagnóstico de fiebre manchada por *R. rickettsii*, sin descartar la posibilidad de infección por otros organismos de la misma familia como *R. coronii* y *R. tsutsugamushi* (la severidad de estos últimos es mayor que la de otros casos en los que la hemofagocitosis fue desencadenada por infecciones virales).<sup>8,9</sup>

Según la bibliografía, la mayoría de los casos puede ser desencadenada por infecciones virales, de ella más de 50% de los casos por virus herpes y entre ellos el Virus de Epstein-Bar (VEB), el más común en edades pediátricas y asociado a mal pronóstico,<sup>10</sup> correlacionándose con un paciente del estudio quien pese a contar con serología negativa para VEB, ha presentado dos recaídas, incrementando el riesgo de morbimortalidad. Es importante destacar que en la presente serie de pacientes no se encontraron casos de síndrome hemofagocítico relacionados con la pandemia del 2009 de Influenza A H1N1<sup>11</sup>se

desconoce si se debe a que no se hayan realizado suficientes autopsias en pacientes afectados.

Gran parte de los ingresos de terapia intensiva se deben a cuadros infecciosos, que pueden desencadenar la hemofagocitosis. Stéphan y colaboradores atribuyeron al síndrome la causa de trombocitopenia en más de 50% (12/20) de los pacientes inmunocompetentes, ventilados mecánicamente con sepsis o shock séptico en su estudio. Existen series de pacientes, donde más de 62% de los pacientes de terapia intensiva, catalogados como sepsis severa, tiene aspirados de médula ósea con evidencia de hemofagocitosis, lo cual justificaría la realización de marcadores como triglicéridos y ferritina en pacientes graves con pobre respuesta al manejo antibiótico y estancias hospitalarias prolongadas.<sup>12</sup>

Los objetivos principales del tratamiento son suprimir la hiperinflamación responsable de los síntomas y destruir las células infectadas presentadoras de antígeno. Según el protocolo de la Sociedad del Histiocito, revisado en el año 2004 (LHH2004), la terapéutica inicial consiste en esteroides con adecuada penetrancia al SNC como la dexametasona, ciclosporina A (CSA) y etopósido.<sup>10</sup> Los esteroides son citotóxicos para los linfocitos e inhiben la expresión de citosinas; la CSA impide la activación de los linfocitos; el etopósido tiene alta actividad en las enfermedades histiocitarias, y es particularmente útil en el síndrome hemofagocítico por VEB. En pacientes con síntomas menos graves, como el paciente que se reporta sano actualmente, la asociación de esteroides e inmunoglobulinas puede ser suficiente. Dos grandes series han mostrado resultados promisorios con el uso de gammaglobulina intravenosa, en especial para el síndrome hemofagocítico secundario a infecciones.<sup>13,14</sup>

## REFERENCIAS

- 1.- Escobar SMA, González MDA. Linfohistiocitosis hemofagocítica familiar. Informe de un caso de síndrome linfoproliferativo ligado al X. Patol Rev Latinoam. 2010; 48 (4): 256-257.

- 2.- Verbsky JW, Grossman WJ. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: diagnosis, pathophysiology, treatment, and future perspectives. *Ann Med.* 2006; 38 (1): 20-31.
- 3.- Horne A, Trottetam H, Aricò M, Egler RM, Filipovich AH, et al. Frequency and spectrum of central nervous system involvement in 193 children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol.* 2008; 140 (3): 327-35.
- 4.- Imashuku S, Hibi S, Ohara T, Iwai A, Sako M, et al. Effective control of Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis with immunochemotherapy. *Histiocyte Society. Blood.* 1999; 93 (6): 1869-74.
- 5.- Stéphan F, Tholiere B, Verdy E, Tulliez M. Role of Hemophagocytic histiocytosis in the etiology of trombocytopenia in patients with sepsis syndrome or septic shock. *Clin Infect Dis.* 1997; 25 (5): 1159-64.
- 6.- Gauvin F, Toledano B, Champagne J, Lacroix J. Reactive hemophagocytic syndrome presenting as a component of multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med.* 2000; 28 (9): 3341-45.
- 7.- Filipovich AH. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and Other Hemophagocytic Disorders. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2008; 28 (2): 293-313.
- 8.- Porras O. Linfohistiocitosis hemofagocítica, el espectro desde la enfermedad genética al síndrome de activación macrofágica. *Acta Méd Costarric.* 2001; 53 (): 71-78.
- 9.- Ghosh C. Systematic Review of Diagnostic Criteria and Clinical Features of Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Pediatrics.* 2008; 121 (2): 125.
- 10.- Cascio A, Pernice LM, Barberi G, Delfino D, Biondo C, Beninati C, et al. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in zoonoses. A systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012; 16 (10): 1324-37.
- 11.- Pérez-Caballero Macarrón C, Consuelo JM, Maldonado MS, Muñoz A. Linfohistiocitosis hemofagocítica familiar: Presentación de dos nuevas observaciones. *An Esp Pediatr.* 1998; 49: 71-74.
- 12.- Stéphan JL, Donadieu J, Ledeist F, et al. Treatment of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with antithymocyte globulins, steroids, and cyclosporin A. *Blood.* 1993; 82 (8): 2319-23.
- 13.- Tang YM, Xu XJ. Advances in hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis, early diagnosis/differential diagnosis, and treatment. *Scientific World Journal.* 2011; 22 (11): 697-708.
- 14.- Mou SS, Nakagawa TA, Riemer EC, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis complicating influenza A infection. *Pediatrics.* 2006; 118 (1): 216-9.