

# Síndrome hemofagocítico

Reporte de un caso y revisión de la literatura

David Dávila Dupont<sup>a,\*</sup>, Idelfonso Roberto de la Peña López<sup>b</sup>



## Resumen

El síndrome hemofagocítico es una enfermedad caracterizada por fiebre, citopenias, esplenomegalia y otras alteraciones en laboratorios debido a una activación excesiva de los macrófagos, debido a mutaciones genéticas o secundario a infecciones, malignidad o enfermedades reumatólogicas.

Debido a la poca especificidad de los síntomas, el diagnóstico usualmente se realiza de manera tardía. Su manejo requiere el tratamiento de la causa subyacente, y de ser necesario, medicamentos que disminuyan la respuesta inflamatoria.

**Palabras clave:** Síndrome hemofagocítico, fiebre, hemofagocitosis.

## **Hemophagocytic syndrome. Case report and review of the literature**

### **Abstract**

Hemophagocytic syndrome is a disease characterized by fever, cytopenia, splenomegaly and other alterations in laboratories due to excessive activation of macrophages, by genetic mutations or secondary to infections, malignancy or rheumatological diseases.

Because of the low specificity of the symptoms, the diagnosis are usually late. Its management requires the treatment of the underlying cause and, if necessary, medications that decrease the inflammatory response.

**Key words:** Hemophagocytic syndrome, fever, hemophagocytosis.

## **INTRODUCCIÓN**

El síndrome hemofagocítico es una enfermedad amenazante para la vida que debe ser sospechada en aquellos pacientes con fiebre y citopenias. Tradicionalmente se clasifica como primario, observado principalmente en niños y debido a alteraciones genéticas, o secundario a procesos infecciosos o neoplásicos; en el caso de estar asociado a enfermedades reumatólogicas se conoce como síndrome

<sup>a</sup>Departamento de Medicina Interna. Fundación Clínica Médica Sur. Ciudad de México, México.

<sup>b</sup>Hematología. Fundación Clínica Médica Sur. Ciudad de México, México.

\*Correspondencia: David Dávila Dupont.

Correo electrónico: dddupont\_28@hotmail.com

Recibido: 20-marzo-2018. Aceptado: 27-marzo-2018.

**Tabla 1.** Estudios de laboratorio

<b>23/01/2016</b>	Hb: 13.4, Hto 40.5, VGM: 94.2, HCM: 31.3; CMH: 33.2, ADE: 15, Plaq.: 328, Leu.: 15.7, Neu. ABS: 11.9, Linf. ABS: 2.1, MONO ABS: 1.4, EOS ABS: 0.1, BUN: 15.3, urea: 32.7, CRES: 0.83, BT: 0.99, BD: 0.27, BI: 0.72, ALT: 136; AST: 78, FA: 141, GGT: 221 DHL: 183, ferritina: 893.8, influenza A y B: negativos LCR: incoloro, transparente, células 0, eritrocitos 0, crenocitos 0, GLU 56.8, prot. 28.4, Gram: negativa, tinción china: negativo
<b>24/01/2016</b>	Hb: 12, Hto 34.9, VGM: 93.4, HCM: 32.1, CMH: 34.3 ADE: 13.7, Plaq.: 105 Leu.: 3, Neu. ABS: 2.3, Linf. ABS: 0.3, TP: 10.9, INR: 0.99, PT: 5.86, ALB: 3.8, GLO: 2.1, BT: 2.82, BD: 0.72, BI: 2.1, ALT: 88, AST: 103, FA: 162 GGT: 218 DHL: 549 hemocultivos negativos
<b>25/01/2016</b>	Hb: 12.1, Hto: 35.6, VGM: 95.2, HCM: 32.4, CMH: 34, ADE: 14, Plaq.: 90, Leu.: 3.4, Neu. ABS: 2.7, Linf. ABS: 0.3, TP: 11.4, INR: 1.03, VSG: 30, PT: 4.85, ALB: 2.71, GLO: 2.1 BT: 4.28, BD: 2.49, BI: 1.79, ALT: 125, AST: 143, FALC: 210, GGT: 187, DHL: 523 PCR: 154.63. Reacciones febres: parafítico A y B, tífico O H brucella avortus: negativo, proteus OX: positivo 1:40
<b>26/01/2016</b>	Hb: 11.3, Hto: 33, VGM: 94.1, HCM: 32.2, CMH: 34.2, ADE: 14.3, Plaq.: 82, Leu.: 2.9 Neu. ABS: 2.1, Linf. ABS: 0.5, MONO ABS: 0.3, PT: 4.45, ALB: 2.42, GLO: 2, BT: 4.92, BD: 3.2, BI: 1.7, ALT: 114, AST: 124, FA: 252, GGT: 167, DHL: 465. Perfil de hepatitis A, B Y C: negativo
<b>27/01/2016</b>	Hb: 11.4, VGM: 94.2, HCM: 32.3, CMH: 34.3, Plaq.: 97, Leu.: 3, Linf. ABS: 0.7, PT: 4.6, ALB: 2.31, GLO: 2.3 BT: 4.97, BD: 3.11, BI: 1.86, ALT: 100, AST: 118, FA: 303, GGT: 168, DHL: 40. AMO: leucemia/linfoma inmunofenotipo (lib. Antígenos CD2, CD3, CD5, CD7, CD10, CD11B, CD13, CD14, CD15, CD19, CD20, CD33, CD34, CD38, CD45, CD64, CD117, CD79A, HLA-DR, MPO Y TDT. Patrón de maduración de la serie granulocítica, similares a un síndrome mielodisplásico. Mielocultivo: sin desarrollo de microorganismos a los 28 días de incubación y Baar negativo a 8 semanas de incubación
<b>29/01/2016</b>	Hb: 10.9, VGM: 92.9, HCM: 31.9, CMH: 34.3, ADE: 14.1, Plaq.: 113, Leu.: 4.8, Neu. ABS: 2.6, Linf. ABS: 1.1, MONO ABS: 0.8, TP: 10.5, INR: 0.96, TT: 16.6, fibrinógeno: 333, reticulocitos: 3.4%, retis ABS: 117, BUN 15.1, urea: 32.3, CRS: 1.31, DD: 1740 triglicéridos: 370.5, PT: 4.69, ALB: 2.32, glob: 2.4, BT: 3.36, BD: 1.91, BI: 1.45, ALT: 84, AST: 93, FA: 594, GGT: 240, DHL: 319, ferritina: 4195, VIH: no reactiva
<b>30/01/2016</b>	Hb: 10.8, Hto: 32, VGM: 95.1, HCM: 32.1, CMH: 33.8, ADE: 15.1, Plaq.: 150 Leu.: 7.3 Neu. ABS: 4.2, Linf. ABS: 2.1, TP: 10.3, INR: 0.94, PT: 5.12, ALB: 2.49, GLO: 2.6, BT: 2.09, BD: 0.95, BI: 1.14, ALT: 87, AST: 65, FA: 587, GGT: 230, DHL: 281. Anticuerpos antinucleares: positivos patrones moteados (1:160), DNA doble: negativo
<b>31/01/2016</b>	Hb: 10.3, Hto: 30.9, VGM: 96.3, HCM: 32.1, CMH: 33.3, ADE: 15.1, Plaq.: 178, Leu.: 6.9, Neu. ABS: 4.3, Linf. ABS: 2, TP: 10, INR: 0.91, PT: 5.27, ALB: 2.56, GLO: 2.7, BT: 1.76, BD: 0.75, ALT: 80, AST: 52, FA: 509, GGT: 205, DHL: 255.
<b>02/02/2016</b>	Hb: 10.5, VGM: 95.7, Leu.: 7.2, Neu. ABS: 4.6, Linf. ABS: 1.9, TP: 11.3, INR: 1.03, BUN: 18.2, urea: 38.9, CRS: 0.83, ALB: 2.66, GLOB: 2.4, BT: 1.56, BD: 0.54, BI: 1.02, ALT: 71, AST: 38, FA: 401, GGT: 201, DHL: 201. Anticuerpos de Epstein Barr: cápside IGG: 485, cápside IGM: <10, AC IGG temprano: 5, antígeno IGG nuclear: 344, DNA Epstein Bar >200, parvovirus B19 < 100.
<b>05/02/2016</b>	PCR de virus respiratorios: influenza A positivo. Parainfluenza tipo 4, adenovirus, parainfluenza tipo 1, tipo 2, tipo 3, influenza B, rinovirus A/B/C, enterovirus metapneumovirus, bocavirus 1/2/3/4, coronavirus, virus sincitial respiratorio A y B negativos. Lavado bronquio alveolar de lóbulo superior izquierdo: BAAR negativo. Cultivo respiratorio: sin aislamiento, hongos y micobacterias. Cultivo micobacterias negativo. PCR en tiempo real para mycobacterium no tuberculosis negativo
<b>16/02/2016</b>	Hb: 13.4, Hto: 40.5, VGM: 94.25, HCM: 31.3, ADE: 15, Plaq.: 328, Leu.: 15.7, Neu. ABS: 11.9, Linf. ABS: 2.1, MONO ABS: 1.4, EOS ABS 0.1, TP: 11, INR: 1, BUN: 15.3, CRS: 0.83, PT: 3.52 ALB: 2.99, GLOB: 0.5, BT: 0.99, ALT: 136, AST: 78, GGT: 221, DHL: 183, ferritina: 893.8.

de activación de macrófagos<sup>1</sup>. Existen pocos estudios epidemiológicos acerca de esta enfermedad, sin embargo, se estima que la incidencia a nivel mundial es de 1.2 casos por cada millón de habitantes, aunque esta cifra puede estar subestimada debido a la dificultad para realizar el diagnóstico y a que los síntomas y signos de la enfermedad son poco específicos<sup>2</sup>.

Desde 1991 la sociedad del histiocito publicó una serie de 6 criterios diagnósticos que se debían cumplir para confirmar el cuadro, que fueron revisados en el 2004, y se agregaron 3 criterios adicionales con el objetivo de estandarizar el diagnóstico y no subestimar la enfermedad (**tabla 1**). Un diagnóstico oportuno permite brindar una terapéutica eficaz lo cual disminuye significativamente la mortalidad de la enfermedad<sup>3</sup>.

### CASO CLÍNICO

Paciente del sexo masculino, de 40 años, sin antecedentes de importancia. Inició su padecimiento una semana previa a su ingreso con un cuadro caracterizado por cefalea frontal, opresiva, de inicio súbito, sin irradiaciones, sin atenuantes ni exacerbantes, sin dolor retroorbitario; lo describió como el peor de su vida, sin náusea, fotofobia, fonofobia, datos de focalización; posteriormente se agregaron picos febriles no cuantificados asociados a datos de bacteremia (diaforesis profusa de predominio nocturno), por lo que recibió tratamiento con cefixima por 4 días, paracetamol e ibuprofeno, sin mejoría de la sintomatología, razón por la que decidió acudir a valoración a Urgencias, en donde se le administraron analgésicos para el control del dolor, se realizó una tomografía axial computada (TAC) de cráneo, la cual no muestra alteraciones; de sus estudios de laboratorio destaca una leucopenia y un patrón colestásico en las pruebas de función hepática (PFH) (**tabla 1**). Se realizó una punción lumbar, que resultó sin alteraciones en el citoquímico y citológico, y sin crecimiento en el cultivo. Se inició con ceftriaxona por parte de infectología, por sospecha de fiebre tifoidea.

A la exploración física inicial destacó la presencia de adenopatías múltiples cervicales, pequeñas, móviles, no dolorosas a la palpación, así como he-

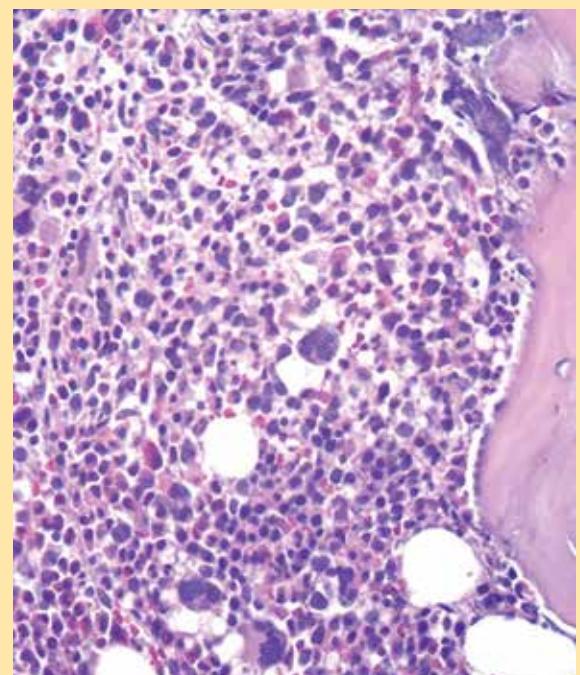
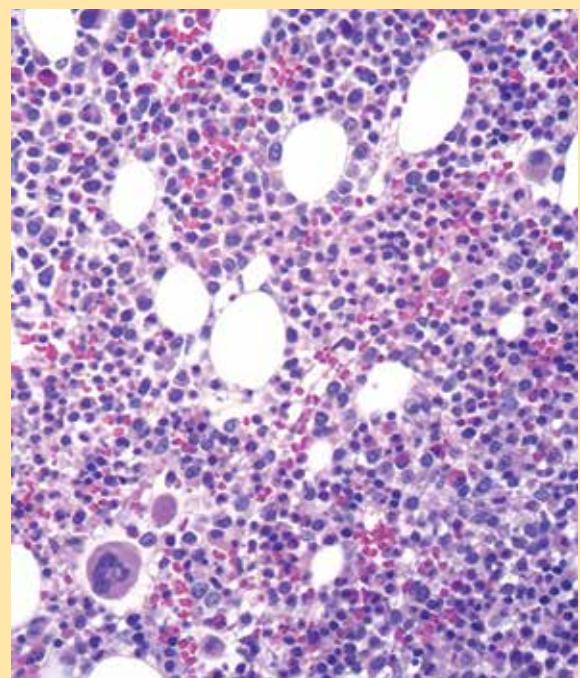
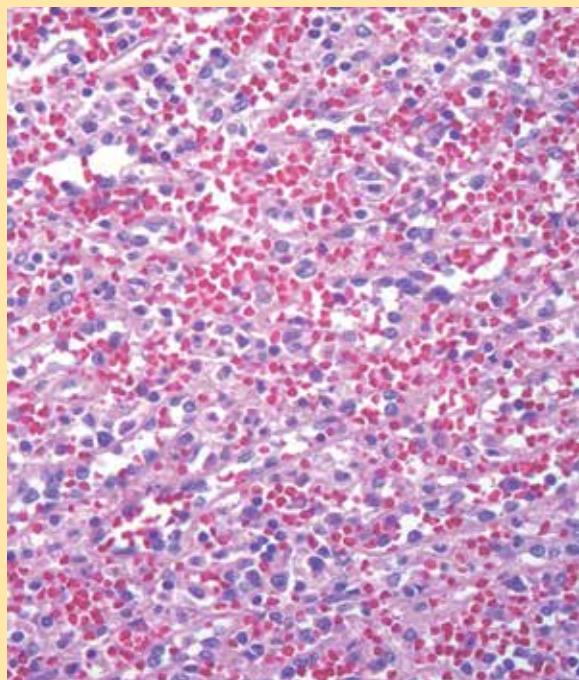
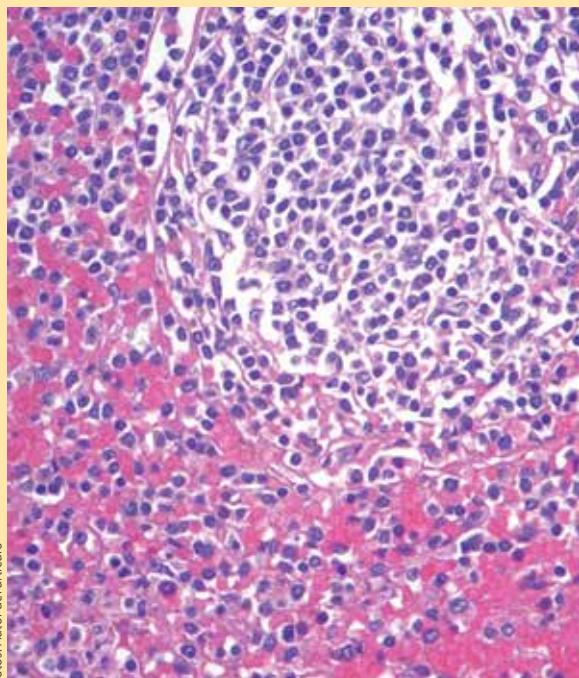


Foto: Autor del artículo

**Figura 1a y 1b.** Aspirado de médula ósea: medula ósea hipercelular (celularidad del 80%) con necrosis focal, detención de la diferenciación eosinóflica en la serie mieloide, no se observan microorganismos



Fotos: Auto del artículo



**Figura 2a y 2b.** Pulpa roja con congestión pasiva crónica, plasmocitosis reactiva y megacariocitos normales multifocales. No se identificaron microorganismos patógenos, granulomas ni neoplasia

El síndrome hemofagocítico es una enfermedad que se produce por una activación excesiva del sistema inmunológico la cual resulta ineficaz. Puede ser una grave y de difícil diagnóstico para el médico clínico. Tiene una incidencia baja, aproximadamente se reportan 1.2 casos por cada millón de personas por año, aunque se cree que se encuentra infradiagnosticada. Se desconoce su patogenia exacta, sin embargo, existe una hiperactivación de macrófagos con una hipersecreción de citocinas, lo cual puede explicar el daño a ciertos órganos; también se cree que existe una eliminación ineficaz de los antígenos y una hemofagocitosis inapropiada. Existe también una activación excesiva de los linfocitos T CD8.

patomegalia de 2 cm por debajo del reborde costal, no dolorosa. Se descartó hepatitis, mononucleosis infecciosa, VIH y no se documentó crecimiento bacteriano en los cultivos. Debido a la persistencia de fiebre y citopenias se solicitó analizar ferritina y triglicéridos, los cuales se encontraron elevados, por lo que cumplía criterios para síndrome hemofagocítico.

Fue valorado por hematología, quienes realizaron aspirado de médula ósea, donde se observó una médula hipercelular (celularidad del 80%) con necrosis focal, detención de la diferenciación eosinofílica en la serie mieloide, no se observaron microorganismos patógenos ni neoplasias (**figuras 1a y 1b**), se complementó con una tomografía por emisión de positrones-tomografía computada (PET/TC) con resultado de metabolismo glucolítico anormal en ganglios linfáticos mediastinales, hepatoesplenomegalia con inversión de la actividad hígado/bazo.

Se realizó esplenectomía cuyo reporte histopatológico muestra pulpa roja con congestión pasiva crónica, plasmocitosis reactiva y megacariocitos normales multifocales, sin presencia de microor-

ganismos patógenos, granulomas ni neoplasia (**figuras 2a y 2b**). Como parte del protocolo diagnóstico de síndrome hemofagocítico se realizó una biopsia de ganglio linfático mediastínico, en donde se reportaron macrófagos con células sanguíneas intracitoplasmáticas, compatible con hemofagocitosis (**figura 3**). Debido a estos hallazgos inició tratamiento con dexametasona 16 mg IV al día y etopósido, recibiendo 8 semanas de tratamiento. El paciente presentó mejoría clínica y de sus estudios de laboratorio, sin documentarse recaída de la enfermedad.

## DISCUSIÓN

El síndrome hemofagocítico es una enfermedad que se produce por una activación excesiva del sistema inmunológico la cual resulta ineficaz. Puede ser una enfermedad grave, amenazante para la vida y de difícil diagnóstico para el médico clínico. Es una enfermedad con una incidencia baja, aproximadamente se reportan 1.2 casos por cada millón de personas por año, aunque se cree que se encuentra infradiagnosticada. Típicamente se divide en 2 grupos: primaria y secundaria<sup>4</sup>.

En cuanto a la forma primaria, conocida como linfohistiocitosis hemofagocítica familiar autosómica recesiva (FHL), se desconoce su incidencia, ya que todos los estudios epidemiológicos abarcan a los casos secundarios. De acuerdo con la alteración genética, se subdivide en 5 síndromes: FHL 1, FHL 2, FHL 3, FHL 4 y FHL 5; habitualmente se detecta en niños, aunque hay casos aislados reportados en los que se documenta por primera vez en la adultez. Las mutaciones en los genes producen defectos en la regulación inmune, principalmente en los linfocitos T citotóxicos y linfocitos NK. La mutación más común es la encontrada en el gen de la perforina, siendo ésta un importante factor en la modulación inmune y en la apoptosis<sup>5</sup>. En la **tabla 2** se describen las alteraciones genéticas de los 5 subtipos.

En cuanto a la forma secundaria, existe una serie de condiciones que la desencadenan, siendo las infecciones las responsables del 50% de los casos (la mayoría asociada a infecciones virales), seguido de malignidad, enfermedades reumatólogicas y

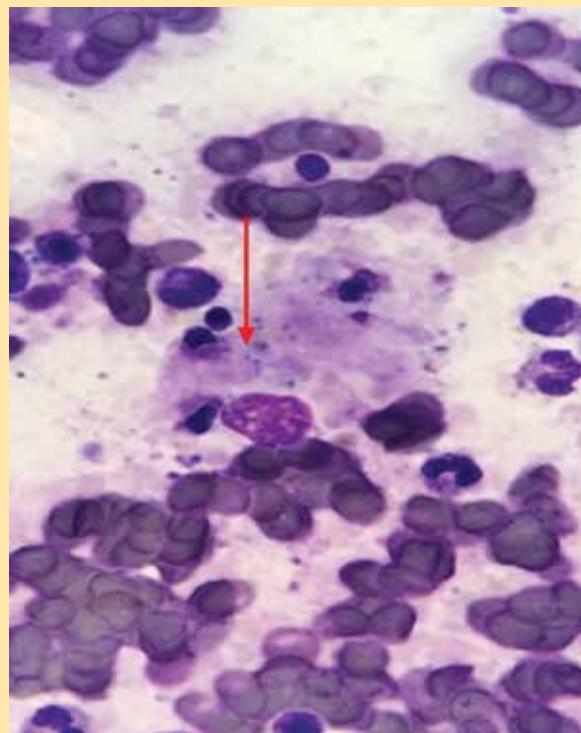


Foto: Autor del artículo

**Figura 3.** Producto de ganglio linfático mediastinal: Presencia de macrófago (flecha) con células sanguíneas intracitoplasmáticas compatible con hemofagocitosis

**Tabla 2.** Alteraciones genéticas de los 5 subtipos FHL

Subtipo de FHL	Gen
1	Desconocido
2	PFR1
3	UNC13D
4	STX11
5	STXBP2

síndrome de inmunodeficiencia<sup>6</sup>. En cuanto a las causas infecciosas es importante descartar infección por el grupo de herpes virus, parvovirus B19, VIH y hepatitis B. Las causas infecciosas no virales que más se asocian a este síndrome son leishmaniasis y malaria<sup>6</sup>. Entre las causas malignas, las neoplasias hematológicas son las más comunes, y entre las enfermedades reumatólogicas, el lupus eritematoso sistémico es el de mayor prevalencia<sup>7</sup>.

**Tabla 3.** Criterios diagnósticos de 2004 del síndrome hemofagocítico

Característica	Corte
1. Fiebre	
2. Esplenomegalia	
3. Citopenia <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemoglobina</li> <li>• Plaquetas</li> <li>• Neutrófilos</li> </ul>	Afección mínima de 2 líneas celulares Menor a 9 g/L Menor a $100 \times 10^9/L$ Menor a $1 \times 10^9/L$
4. Hiperferritinemia	Mayor a 500 $\mu\text{g/L}$
5. Hipofibrinogenemia O hipertrigliceridemia	Menor a 1.5 g/L Mayor a 265 mg/dL
6. CD25 soluble	Mayor a 2400 UI/mL
7. Actividad celular de las NK disminuida	Referencia de acuerdo con cada laboratorio
8. Hemofagocitosis en médula ósea, ganglios linfáticos o bazo	

Se desconoce la patogenia exacta de la enfermedad, sin embargo, se han identificado ciertas características que podrían explicar sus síntomas: existe una hiperactivación de macrófagos con una hipersecreción de citocinas, lo cual puede explicar el daño a ciertos órganos; también se cree que existe una eliminación ineficaz de los antígenos, lo que conlleva a una estimulación inmune y una hemofagocitosis inapropiada. Existe también una activación excesiva de los linfocitos T CD8, que se puede medir a través del CD25 con una actividad disminuida de los linfocitos NK<sup>5</sup>.

Esta enfermedad se caracteriza principalmente por fiebre, esplenomegalia y citopenias, las cuales pueden asociarse a hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia con coagulopatía, afección hepática caracterizada por elevación de las transaminasas y síntomas neurológicos como convulsiones, ataxia y alteraciones del estado mental. Una de las cohortes más grandes, encontró que existen ciertas características clínicas y laboratoriales que están presentes en los pacientes y no se encuentran incluidas dentro de los criterios diagnósticos como, por ejemplo: hepatomegalia (encontrada en el 95% de los casos), adenopatías (encontrada en el 33% de los casos), elevación de transaminasas (encontrada en el 76% de los casos) y alteraciones neurológicas (encontradas en el 33% de los casos). Además, se puede encontrar *rash*, edema, ictericia, hipoalbuminemia, hiponatremia e hiperproteinorraquia<sup>4</sup>.

El diagnóstico se estandarizó en el 2004 y puede realizarse a través de 2 formas:

- Identificación molecular de mutaciones a genes asociados a síndrome hemofagocítico (**tabla 2**).
- Cumplir con 5 de los 8 criterios descritos en la **tabla 3**.

A pesar de la estandarización de los criterios diagnósticos, el diagnóstico de síndrome hemofagocítico suele realizarse de forma tardía, por lo que una vez establecido es importante identificar si el paciente se encuentra clínicamente estable o clínicamente enfermo, para brindar una terapéutica adecuada.

En caso de que se sospeche que el síndrome hemofagocítico es desencadenado por una infección, se debe brindar tratamiento específico a la etiología infecciosa, por lo que los pacientes estables pueden recibir hasta 72 horas de manejo antibiótico para valorar la respuesta y conocer si requerirán o no tratamiento de inducción<sup>3</sup>.

La meta del tratamiento es destruir las células inmunes que se encargan de respuesta inflamatoria exagerada con un régimen que consiste en dexametasona y etopósido por vía sistémica, y si existe afectación de sistema nervioso central se puede usar metotrexato e hidrocortisona, ambos intratecales. En los protocolos de 2004 se añade ciclosporina<sup>3</sup>.

El tratamiento se divide en 2 fases<sup>8</sup>:

- Terapia inicial (inducción): Incluye las primeras 8 semanas de tratamiento con las siguientes dosis:
  - Dexametasona, 10 mg/m<sup>2</sup> las semanas 1 y 2, seguido de una disminución de 50% de la dosis cada 2 semanas hasta llegar a 0 en la semana 8.
  - Etopósido, 150 mg/m<sup>2</sup>, 2 veces a la semana las semanas 1 y 2, seguido de una dosis semanal de las semanas 3 a 8.
  - Alemtuzumab, solo si existe contraindicación para el uso de etopósido.
- Terapia de continuación: Solo se emplea en casos documentados de enfermedad familiar (principalmente en niños) y en enfermedad no familiar persistente. El esquema comienza en la semana 9 e incluye los siguientes fármacos:
  - Bolos de dexametasona 10 mg/m<sup>2</sup> por 3 días en la segunda semana.
  - Etopósido 150 mg/m<sup>2</sup> alternado cada 2 semanas en combinación con ciclosporina vía oral cada 24 horas manteniendo niveles 200 µg/L.

Es importante dar seguimiento a la respuesta al tratamiento con examen físico y estudios de laboratorio (biometría hemática, tiempos de coagulación, fibrinógeno, dímero D, ferritina, creatinina, electrolitos séricos, pruebas de función hepática y en caso de ser necesario análisis de líquido cefalorraquídeo); dependiendo de la condición clínica del paciente estos estudios se realizarán diario (excepto la punción lumbar) en pacientes críticamente enfermos o se pueden realizar más espaciados en pacientes estables<sup>5</sup>.

La mayoría de los casos en adultos responderán al tratamiento y el trasplante alogénico de médula ósea que está reservado principalmente para niños en los que se documentan mutaciones genéticas, en casos de pacientes con neoplasias hematológicas, pacientes con falta de respuesta a la terapia de inducción o en aquellos con afectación del sistema nervioso central.

En conclusión, el síndrome hemofagocítico es una enfermedad poco sospechada en la práctica clí-

El diagnóstico del síndrome hemofagocítico suele realizarse tarde, por lo que una vez establecido es importante identificar si el paciente se encuentra clínicamente estable o críticamente enfermo, para brindar una terapéutica adecuada. La meta del tratamiento es destruir las células inmunes que se encargan de respuesta inflamatoria exagerada con un régimen que consiste en dexametasona y etopósido, y si existe afectación de sistema nervioso central se puede usar metotrexato e hidrocortisona. En los protocolos de 2004 se añade ciclosporina.

nica ya que sus signos y síntomas son inespecíficos por lo que el diagnóstico suele realizarse de manera tardía. Es importante considerarlo en los pacientes con fiebre y citopenias de etiología indeterminada para brindar un tratamiento oportuno, disminuir las complicaciones y a mortalidad. ●

## REFERENCIAS

1. Weitzman S. Approach to Hemophagocytic Syndromes. Hematology. 2011;178-82.
2. Henter JI, Soder OO. Incidence and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis in Sweden. Acta Paediatr Scand 1991;80:428-35.
3. Henter JI, Horne AC. HLH-2004: Diagnostic and Therapeutic Guidelines for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer 2007;48:24-131.
4. Trottestam H. Chemoimmunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol. blood, 27 october 2011 \_ volume 118, number 12
5. George MR. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. Journal of Blood Medicine. 2014;5:69-86
6. Fisman DN. Hemophagocytic syndromes and infection. Emerging Infectious Diseases. 2000;6(6):601-8.
7. Tamamyan GN, Kantarjian HM, Ning J. Malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: Relation to hemophagocytosis, characteristics, and outcomes. Cancer. 2016;122:2857.
8. Trottestam H, Horne A, Aricò M. Chemoimmunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol. Blood. 2011;118:4577.