

Síndrome Hemofagocítico: Reporte de 4 casos en el Hospital María, Especialidades Pediátricas.

Hemophagocytic Syndrome: Report of 4 cases in Hospital Maria, Especialidades Pediátricas.

María José Sarmiento* , Karla Fernández Zelaya**

*Pediatra, Servicio de Cardiología, Hospital María, Especialidades Pediátricas.

**Inmuno-Alergóloga Pediatra, Directora HMEP, Hospital María, Especialidades Pediátricas.

RESUMEN

Antecedentes: el Síndrome Hemofagocítico (SH) es una respuesta excesiva ó inadecuada del sistema inmunológico a un desencadenante o deficiencias genéticas que dan lugar a una reacción inflamatoria exagerada. Este puede clasificarse en primario si se asocia a Errores Innatos de la Inmunidad y secundario asociado principalmente a infecciones, neoplasias y/o enfermedades autoinmunes.

Descripción de casos: en el año 2016 se reportaron cuatro casos en el Hospital María, Especialidades Pediátricas (HMEP), tres de ellos secundarios a infecciones y uno a un proceso neoplásico. El tratamiento de los cuatro pacientes se basó en el protocolo HLH-2004 y tratamiento de su causa de base.

Conclusiones: el objetivo es poder realizar un diagnóstico oportuno, iniciar tratamiento correspondiente y de esta manera disminuir el porcentaje de mortalidad que confiere el Síndrome Hemofagocítico.

Palabras Claves: hemofagocítico, fiebre, Epstein-Barr, esteroide, etopósido.

ABSTRACT

Background: Hemophagocytic Syndrome (HS) is caused by an excessive or inadequate response of the immune system to a trigger or genetic deficiencies, which results in an exaggerated inflammatory reaction. It can be classified as primary if associated with hereditary factors or primary immunodeficiency's, or secondary, associated with infections, oncology or autoimmune diseases.

Description of clinical cases: in 2016, four cases regarding Hemophagocytic Syndrome were diagnosed at Hospital Maria,

Especialidades Pediátricas. Three of them secondary to infections and one due to a oncology disease. Treatment of the four patients was based on the HLH-2004 protocol.

Conclusions: the objective is to make a timely diagnosis, start oportune treatment and thus reduce mortality percentage conferred by the Hemophagocytic Syndrome.

Key Words: hemophagocytic, fever, Epstein-Barr, steroids, etoposide.

Introducción

El Síndrome Hemofagocítico es un grave síndrome clínico, caracterizado por una reacción hiperinflamatoria generalizada e incontrolada, de causa congénita o adquirida, secundaria a una activación excesiva de histiocitos y linfocitos que condiciona una intensa respuesta de citoquinas (1). Se clasifican en causas primarias y secundarias; donde la primera se asocia a Errores Innatos de la Inmunidad como la hemofagocitosis linfocítica y las secundarias producidas por infecciones, neoplasias o enfermedades autoinmunes, resumidas en la Tabla No. 1 (2).

Tabla No. 1 Causas secundarias o adquiridas más comunes de Síndrome Hemofagocítico

Infecciones	Neoplasias	Enfermedades Reumatológicas
Virus (VEB, VHS, CMV, Hepatotrópos, Dengue, Enterovirus)	Linfoma	Idiopática Artritis Juvenil
Bacterias y Micobacterias	Leucemia	Lupus Eritematoso Sistémico
Hongos	Melanoma	Vasculitis (PAN)
Parásitos (Leishmania)	Otros tumores	Autoinflamatorias Enfermedad de Kawasaki

Fuente: Astigarraga I, González-Granado LI, Allende LM, Alsina L. Síndromes hemofagocíticos: la importancia del diagnóstico y tratamiento precoces. An Pediatr (Barc). 2018;89(2): 124.e1-124.e8

Correspondencia:

María José Sarmiento Navarro
mj.sarmiento28@gmail.com
+504 99905377

Pediatra, Servicio de Cardiología, Hospital María, Especialidades Pediátricas.

Recibido:16 diciembre del 2021. Aceptado: 26 de diciembre del 2021.

La prevalencia se estima de 1-2 casos por cada millón de niños sin predominio de edad o sexo (3). El 90% de los pacientes se diagnostican por debajo del año de vida, no obstante, se han descrito casos en adolescentes y adultos (4). Las manifestaciones en este síndrome suelen ser inespecíficas. El signo de consulta más frecuente suele ser fiebre, con duración mayor de 5 días, así como esplenomegalia. Otros datos importantes son a nivel laboratorial donde se destacan citopenias, elevación de niveles de ferritina, hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia como se describe sus criterios en la Tabla No. 2.

Tabla No. 2 Criterios diagnósticos de Síndrome Hemofagocítico

A. Comprobación de alteración molecular consistente con HLH: mutación patológica de PRF1, UNC13D, Munc 18-2, Rab27a, SH2D1A, BIRC4
B. Cinco de los siguientes criterios deben cumplirse:
1. Fiebre $\geq 38,5^{\circ}$ C
2. Esplenomegalia
3. Citopenias (al menos 2 de 3 líneas celulares en sangre periférica):
<ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobina $< 9\text{g/dl}$ • Plaquetas $< 100.000\text{u/L}$ • Neutrófilos $< 1.000\text{u/l}$
4. Hipertrigliceridemia (TG en ayunas $> 265\text{mg/dl}$) y/o hipofibrinogenemia ($< 150\text{mg/dl}$)
5. Hemofagocitosis demostrada en médula ósea, bazo, ganglios linfáticos, hígado
6. Actividad NK ausente o disminuida
7. Ferritina $> 500\text{ UI/L}$ (Si bien el protocolo HLH-2004 usa Ferritina $> 500\text{ UI/L}$, generalmente se ven valores > 3.000 en casos sugerentes y > 10.000 en casos muy sospechosos)
8. CD25 soluble elevado (cadena alfa de receptor soluble de IL-2) Valores normales del laboratorio de referencia (> 2 desviaciones estándar del límite alto) son mejores que el valor absoluto de $> 2.400\text{ UI/ul}$

Fuente: Beffermann C N, Pilcante S J, Ocqueteau T M, Sarmiento M. Síndrome Hemofagocítico adquirido: reporte de cuatro pacientes tratados con protocolo HLH 94-04. Rev. Med Chil. 2015;143(9):1172-8. (12).

A continuación describimos cuatro casos con diagnóstico de Síndrome Hemofagocítico que se presentaron en el área de pediatría del Hospital de María de Especialidades Pediátricas (HMEP) durante el año 2016, se detallan antecedentes personales, hallazgos importantes durante el curso de enfermedad, así como tratamiento recibido. Las causas identificadas fueron secundarias a infecciones en 3 de los casos y una de origen neoplásico.

Caso 1

Femenina de 14 años de edad, procedente de Choluteca, con antecedentes personales de artritis séptica a los 9 años, ingresa con historia de fiebre intermitente de un mes de evolución, acompañado de cefalea, vómitos, artralgias y evacuaciones diarreicas con dolor abdominal de tipo cólico. A su evaluación, mal estado general, hepatoesplenomegalia y tinte icterico severo generalizado. Dentro de su abordaje a nivel laboratorial se reportó Hemoglobina (Hb) 3.84 g/dl transfundiéndose en múltiples ocasiones en otro centro médico, leucocitos (LEU) 3,900 $10^3/\text{uL}$, neutrófilos (NEU) 1000 $10^3/\text{uL}$, Plaquetas (PLT) 108,000 $10^3/\text{uL}$, VES 140 mm/hr, PCR 192 mg/L, TGO 456 U/L y TGP 536 U/L, Bilirrubina Total de 16 mg/dl a expensas de bilirrubinas directas (BD). Además, serología para Leishmania, Malaria, Toxoplasma, Epstein Barr (VEB), Citomegalovirus (CMV), Herpes Virus 1,2, Leptospirosis, Hepatitis B y C fueron negativas; sin embargo, con serología para Hepatitis A IgM (+). Al persistir febril se realizó estudios inmunológicos, siendo estos negativos (ANA, ANCA, Anti-Sm) y aspirado de médula ósea (AMO) en el cual se observó presencia de histiocitos aumentados, con imágenes sugestivas de hemofagocitosis. Otros exámenes de laboratorio incluyeron: Ferritina 6,610 ng/ml y Triglicéridos 452 mg/dl, completando criterios para Síndrome Hemofagocítico secundario a proceso infeccioso, se inició administración de inmunoglobulina humana. Sin mejoría fue trasladada a nuestra institución, iniciando protocolo HLH-2004 (ver figura No.1), con buena evolución, con resolución de este síndrome. Sin embargo, debido a evolución se completó abordaje, cumpliendo criterios de Artritis Idiopática Juvenil Oligoarticular. Actualmente estable y con control de su enfermedad.

Caso 2

Femenina de 2 años de edad, procedente de Intibucá previamente sana, con cuadro de fiebre intermitente durante 1 mes, diaforesis, palidez y tinte icterico generalizado. Al examen físico, con hepatoesplenomegalia, a nivel laboratorial reportando Hb: 7.3 g/dl, LEU

1,590 $10^3/uL$, PLT: 135,000 $10^3/uL$, VES 10 mm/hr, PCR 24 mg/dl, Ferritina: 2,640 ng/ml, Fibrinógeno: 314.5 mg/dl, Triglicéridos: 418 mg/dl, TGO 44 U/L, TGP 85 U/L, serología negativa para Leishmaniasis, Malaria, CMV, Herpes Virus 1,2, Hepatitis A, Hepatitis B y Hepatitis C. No obstante, con serología positiva para virus Epstein Barr (IgM), agregado AMO reportando hiperplasia de la serie roja con cambios megaloblásticos e histiocitos hemofagocitando, completando criterios para Síndrome Hemofagocítico. Se inició tratamiento con inmunoglobulina humana y esteroide, con mejoría parcial, por lo que fue trasladada a nuestra institución para manejo con protocolo HLH 2004., donde tuvo una respuesta favorable con remisión de su patología.

Caso 3

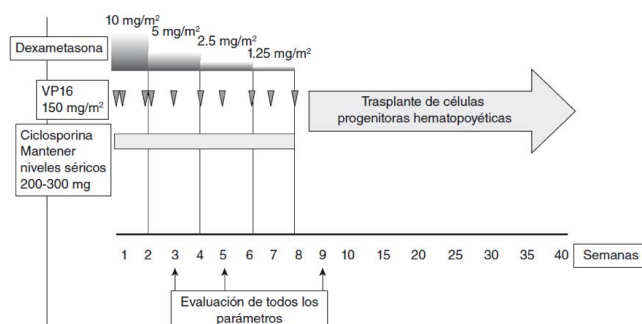
Femenino de 10 meses de edad, procedente de La Libertad, Francisco Morazán previamente sana, ingresó con cuadro de fiebre persistente durante más de 1 mes, palidez, hepatoesplenomegalia y tos seca, se realizó radiografía de tórax evidenciando neumonía bilateral, además de estudios laboratoriales reportando Hb: 7.8 g/dl, LEU 12,380 $10^3/uL$, Plaquetas: 84,100 $10^3/uL$, con reactantes de fase aguda VES 66 mm/hr, serología negativa para VEB, CMV, Toxoplasma, Herpes Virus y VIH. Al persiste febril se realizó AMO reportando presencia de amastigotes, sin observar células hemofago-citando en ese momento, sin embargo, aun con tratamiento establecido al persistir febril se complementaron parámetros para hemofagocitosis, reportando Ferritina: 1,500 ng/ml, Triglicéridos: 785 mg/dl, Fibrinógeno: 125.6 mg/dl, TGO 139.4 U/L, TGP 51.9 U/L. Cumpliendo 5 criterios para Síndrome Hemofagocítico secundario a Leishmaniasis Visceral. En este caso se modificó el protocolo HLH 2004, únicamente se utilizó esteroide (dexametasona), con respuesta favorable del paciente.

Caso 4

Femenino de 14 años de edad, procedente de Puerto Lempira, Gracias a Dios con historia de malestar general, astenia, adinamia, postración, artralgias generalizadas y fiebre de 1 mes de evolución hospitalizada en tres instituciones previo a su ingreso a nuestra institución. Con uso de antibioticoterapia por sospecha de infección del tracto urinario, al seguir febril y por lugar de

procedencia se sospechó malaria iniciando empíricamente tratamiento. Posteriormente con pancitopenia Hb 8.5 g/dl, LEU: 520 $10^3/uL$, NEU: 280 $10^3/uL$, linfocitos: 160 $10^3/uL$, PLT: 54,000 $10^3/uL$, realizándose AMO en un inicio el cual no mostró elementos ajenos a la médula o presencia de blastos, sin embargo, al obtener resultado de biopsia de hueso se reporta Linfoma de Hodgkin estadio IV, agregado a su antecedente oncológico y alteración a nivel hematológico continuo febril. Se complementaron estudios para Síndrome Hemofagocítico reportando Ferritina 14,290 ng/ml, Fibrinógeno 150 mg/dl, TGO 29 U/L, TGP 13 U/L, confirmando diagnóstico de SH. Se administró inmunoglobulina humana y dexametasona e inicio protocolo de quimio-terapia, sin embargo, con tórpida evolución ya que lamentablemente el paciente falleció ante estadio avanzado de enfermedad.

Figura No. 1 Esquema HLH 2004



Fuente: Espinosa Bautista KA, García Fossas P, León Rodríguez E. Síndrome Hemofagocítico. Conceptos actuales. Gac Med Mex. 2013;149(4):431-7.

Discusión

El Síndrome Hemofagocítico es provocado por una respuesta excesiva o inadecuada del sistema inmunológico a un desencadenante, sea infeccioso, neoplásico, reumatológico o metabólico que da lugar a una reacción inflamatoria exagerada (5), esta puede condicionar un daño tisular irreversible que puede ser mortal. La forma secundaria es una patología frecuente, sin embargo, sub diagnosticada, debido a la similitud del cuadro a otras situaciones clínicas, en especial infecciones severas (6). Las causas más frecuentes inductoras del síndrome hemofagocítico son las infecciosas,

principalmente las virales, responsables en un 50% de los casos (7), siendo el más frecuente el virus Epstein-Barr, común en población pediátrica con mal pronóstico, en especial en pacientes inmunocomprometidos. Otro virus destacado es el CMV que contribuye con el 30%-50% de los casos (8). Aunque los virus son la causa más común de hemofagocitosis, también se puede presentar por micosis, micobacterias, parásitos como leishmaniasis y malaria, siendo estas últimas tres enfermedades endémicas y de alta incidencia en nuestro país.

De los casos descritos, uno de ellos fue secundario al VEB. Las infecciones asociadas al mismo se han ligado como desencadenante de cuadros neoplásicos. Estas generan una disregulación celular y pueden simular un linfoma de células T, que debe tomarse en cuenta al confirmar la infección por VEB. Es necesario vigilar la historia natural de esta enfermedad, ya que es el inicio de enfermedades neoplasias (linfoma) que requerían manejo en conjunto con quimioterapia (8). En nuestro caso inicialmente se manejó con gammaglobulina endovenosa y pulsos de metilprednisolona, mostrando mejoría parcial, sin embargo, los marcadores laboratoriales de enfermedad reflejaban aun actividad de la enfermedad, por lo cual se estableció esquema a base de dexametasona, ciclosporina y etopósido según el protocolo HLH-2004, con respuesta favorable.

Contrario al caso de síndrome hemofagocítico asociado a infección por Leishmaniasis Visceral la cual remitió solamente con uso de esteroide (dexametasona) y control de cuadro infeccioso según esquema establecido. Se ha establecido el uso de corticoesteroide en aquellos pacientes cuyas principales manifestaciones clínicas sean debidas a la reacción hemofagocítica (6), al contar con el desencadenante de un SH e identificarlo de manera temprana principalmente infecciones permite brindar un tratamiento específico a la etiología infecciosa por ende una resolución satisfactoria, tal fue el caso de la paciente descrita anteriormente, a quien se le administró Antimoniato de Meglumina (Glucantime) según esquema y ciclo de corticoesteroide (dexametasona), con evolución satisfactoria. Es importante resaltar que en este caso solamente se observó amastigotes en el aspirado de medula ósea, sin presencia de

células hemofagocitando, lo cual no excluyó el diagnóstico de Síndrome Hemofagocítico, contando con los demás criterios. La presencia de hemofagocitosis en medula ósea al inicio se observa solamente en 30-40% de los casos y aumenta al 80-90% con la progresión de la enfermedad (5), lo que nos hace pensar que esta paciente se encuentra en una etapa inicial de su SH. La AMO es un requisito indispensable para establecer el diagnóstico, siempre y cuando se cumplan los otros criterios clínicos y laboratoriales.

Otra causa desencadenante del síndrome son las neoplasias, en ciertos casos suele ser la primera manifestación de dicho proceso (9). En el caso de nuestro paciente se tomó en cuenta el cuadro clínico, así como marcadores laboratoriales para establecer el diagnóstico, aún y cuando el aspirado de medula ósea en un inicio no indicó malignidad o datos de hemofagocitosis, debido a la alta sospecha de probable proceso neoplásico fue necesario realizar biopsia de hueso, corroborando el diagnóstico de Linfoma de Hodgkin. Cabe recalcar que el tratamiento y pronóstico del síndrome hemofagocítico asociado a neoplasia dependerá de la variedad histológica del tumor (3), lo que resulta un verdadero reto tanto para su identificación, así como para su tratamiento, en nuestro caso el estadio con que se encontraba el paciente limitó que tuviera una evolución satisfactoria como se evidenció en los casos previos.

No podemos dejar de tomar en cuenta los errores Innatos de la Inmunidad (EII) como factor desencadenante. En un estudio realizado se identificaron 63 pacientes con EII que cumplieron criterios clínicos y laboratoriales para síndrome hemofagocítico, en 36 de ellos el síndrome fue su manifestación inicial, antes o al momento de diagnóstico de su EII (10).

Es importante tomar en cuenta los diagnósticos diferenciales, sin embargo, la sospecha de este síndrome es primordial; los casos presentados, todos cursaron con fiebre persistente, hepatoesplenomegalia, bicitopenia y niveles elevados de ferritina, hipertrigliceridemia, asociados a causa secundarias. Estos datos concuerdan con la literatura que indican que la fiebre y esplenomegalia están presentes en el 75% de los pacientes al momento del diagnóstico, mientras que la

bicitopenia, hipertrigliceridemia y ferritina > 500 ng/ml se encuentran en la mitad de los casos (2). En relación al tratamiento, el objetivo es suprimir la excesiva respuesta inflamatoria que pone en riesgo la vida del paciente. Debe ajustarse a la causa, gravedad clínica y evolución. Las decisiones terapéuticas son complejas porque muchos pacientes presentan infecciones con gérmenes identificados y se prioriza el tratamiento específico ante la sospecha de infecciones, que en algunos casos resulta insuficiente (5). El aumento en la sobrevivencia de los pacientes una vez elaborados los protocolos HLH-94 y HLH-2004, inicialmente se consideraba que era de un 5%, ahora es del 50-70%, si este se inicia en el momento oportuno con el uso del protocolo (11). Los niños menores de 1 año de edad, con posibilidades de tener enfermedad genética son candidatos al uso del protocolo HLH- 2004, terapia combinada con dexametsona, ciclosporina A y etopósido (10). Si la evolución lo amerita y el paciente no cuenta con contraindicaciones se debe utilizar etopósido, aun con sus efectos adversos es preferible ante una respuesta insuficiente o desenlace desfavorable.

Conclusión

El SH sigue siendo un reto diagnóstico para el clínico ya que cuenta con una gamma de desencadenantes, que puede generar confusión al médico y por ende, retrasar su diagnóstico. Debido a la presentación inespecífica de la enfermedad y poco conocimiento sobre la patología; en nuestro país, suelen no sospecharse o diagnosticarse los casos. Por lo que recordamos debe considerarse el diagnóstico de Síndrome Hemofagocítico en aquellos pacientes donde la historia natural de la enfermedad tenga una progresión inusual además de completar los criterios clínicos y parámetros laboratoriales anteriormente mencionados. Esto debe orientar la sospecha diagnóstica para iniciar tratamiento a la brevedad posible y prevenir un desenlace fatal.

Limitaciones: no fue posible obtener valores relevantes para completar criterios diagnósticos

en dos de los cuatro casos presentados. De igual manera, desconocemos el por qué en uno de los casos presentados no se completó tratamiento según protocolo establecido. No fue posible contar con la información completa ya que previo a ingreso en la institución, fueron tratados en otro centro hospitalario nacional.

Bibliografía

1. Álvarez Artero E, Campo Núñez A, Albarrán Severo B, Pardo-Lledias J. Afectación hepática grave como debut de un síndrome hemofagocítico. *Gastroenterol Hepatol.* 2017;40(5):348–9.
2. Espinosa Bautista KA, García Fossas P, León Rodríguez E. Hemophagocytic syndrome. *Current concepts.* *Gac Med Mex.* 2013;149(4):431–437.
3. Frenkel-Salamon M, Bolea-Murga V, Duran-Padilla M. Síndrome Hemofagocítico en pediatría. *An Med Asoc Med Hosp ABC.* 2001; 46(3): 137-141.
4. Henter J-I, Samuelsson-Horne A, Arico M, Egeler RM, Elinder G, Filipovich AH, et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. 2002;100(7): 2367–73.
5. Astigarraga I, González-Granado LI, Allende LM, Alsina L. Síndromes hemofagocíticos: la importancia del diagnóstico y tratamiento precoces. *An Pediatr (Barc).* 2018;89(2): 124.e1-124.e8.
6. Páez Pesantes XU, Chanatasig Guamangallo I, Blasco Arriaga E, Arboleda I. Síndrome Hemofagocítico asociado a infección por virus Epstein Barr. Reporte de caso. *Medicina.* 2020;21(2):104–7.
7. Alvarado-Claros VG, Nieto-Zelaya VG, Tovar-Calderón SN, Navarro JJ. Síndrome hemofagocítico secundario a leishmaniasis visceral en un lactante mayor: reporte de caso. *Acta Médica Perú.* 2018;34(4):328–32.

8. De La Cruz-Armijo F, Povea-Palomino JC, Javier- Najarro R, Altamirano-Molina M, Abarca-Salazar S. Tratamiento exitoso de síndrome hemofagocítico secundario a infección por virus de Epstein Barr. Reporte de caso. *Acta médica Perú*. 2019;36(3):227–30.
9. Morimoto A, Nakazawa Y, Ishii E. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: Pathogenesis, diagnosis, and management. *Pediatr Int*. 2016;58(9):817–25.
10. Porras O. Linfocitosis hemofagocítica, el espectro desde la enfermedad genética al síndrome de activación macrofágica. *Acta Med Costarric*. 2011;53(2).
11. Dapena Díaz JL, Díaz de Heredia Rubio C, Bastida Vila P, Llorca Sales A, Elorza Álvarez I, Olivé Oliveras T, et al. Síndrome hemofagocítico: expresión de diversas entidades nosológicas. *An Pediatr (Barc)*. 2009;71(2):110–6.
12. Beffermann C N, Pilcante S J, Ocqueteau T M, Sarmiento M. Síndrome Hemofagocítico adquirido: reporte de cuatro pacientes tratados con protocolo HLH 94-04. *Rev Med Chil*. 2015;143(9):1172–8.