

SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO

The hemophagocytic syndrome

Neidy Lili Iscano Cruz,¹ Fernando Arturo Fajardo Leitzelar.²

¹Medicina General y cirugía, UNAH. Tegucigalpa. Honduras.

²Médico especialista en Nefrología facultad de ciencias médicas, UNAH-UNAM.
Hospital escuela universitario. Tegucigalpa, Honduras.

RESUMEN. Antecedentes. El síndrome hemofagocítico (SH) es un síndrome de activación inmune patológica, infrecuente, subdiagnosticada, su importancia radica en su gravedad, pues son cuadros muy agresivos que evolucionan en poco tiempo de forma fulminante, con un fallo multiorgánico letal, antes de establecer un diagnóstico. Se encuentran en todos los grupos de edad, pero en general es más frecuente en los niños. Esta revisión se realizó con el propósito de conocer más a profundidad esta patología, identificar el padecimiento oportunamente y así mismo administrar el tratamiento temprano y adecuado para mejorar la supervivencia del paciente.

Métodos: La búsqueda exhaustiva de artículos con menos de 10 años de publicación en las bases de datos PubMed, Scielo, Elsevier, Scribd, Medigraphic. **Desarrollo y Conclusiones:** Aunque el SH es de difícil identificación por los síntomas tan inespecíficos, si se diagnostica y trata en el momento oportuno, dada su elevada morbimortalidad se lograra salvar muchas vidas.

Palabras clave: Fagocitosis, Linfocitosis hemofagocítica, Medula ósea, Severidad.

INTRODUCCIÓN

El síndrome hemofagocítico (SH), también denominado linfocitosis hemofagocítica (LHH), es un síndrome de activación inmune patológica debida a una producción/modulación incontrolada de algunas citosinas (interferón-gamma, factor de necrosis tumoral alfa, interleucinas (IL-1, IL-6, IL-10, IL-12, IL-18), causante de los principales signos biológicos de este síndrome) y factor estimulante de colonias de macrófagos. En el año 1999 se describió la mutación del gen de la perforina (PRF1, 10q21-22), que da lugar a una falta de expresión de la proteína causante de la ausencia de actividad citotóxica de los NK (natural killer 'linfocitos citotóxicos naturales'),¹⁻⁴ es infrecuente, por lo cual muchas veces pasa inadvertida para los pediatras y neonatólogos y en ocasiones, los cuadros son diagnosticados como una coagulación intravascular diseminada (CID), entre otras.⁵ Está caracterizada por una proliferación benigna de histiocitos maduros (morfológicamente normales) y una descontrolada activación y proliferación de los macrófagos produciendo así fagocitosis de plaquetas, eritrocitos y linfocitos, así como de algunos precursores hemáticos en la médula ósea y el sistema reticuloendotelial.⁶⁻⁸

Fue descrita por primera vez en 1939 por Scott y Robb-Smith como "Reticulosis medular histiocítica". En 1952 se informó de un trastorno familiar denominado "Reticulosis hemofagocítica familiar",⁹ posteriormente Risdall describió el SH en 1979 en pacientes con infección por el virus de Epstein-Barr que es la etiología infecciosa a que se asocia con mayor frecuencia.⁷

Esta afección se encuentra en todos los grupos de edad, pero en general se ha asociado esta patología con la edad pediátrica, probablemente por las descripciones iniciales de la forma familiar,^{10,11} es de herencia autosómica recesiva, la incidencia estimada es de 1 en 50.000 nacidos vivos.¹² Anteriormente se creía que las formas genéticas estaban restringidas sólo en los niños, pero ahora se reportan con mayor frecuencia en adultos.¹³

Reportes multicéntricos informan una incidencia estimada de 0,12 a 1 casos por cada 100 000 niños por año, aunque sólo 1 de 3 pacientes se diagnostica antes de su fallecimiento, por lo que la incidencia real sería mayor, presenta una supervivencia promedio de dos meses en caso de no recibir tratamiento y una mortalidad de 46,4% en Latinoamérica, correspondiendo en su mayoría a casos asociados a infecciones. Según la literatura se han reportado solamente dos casos en Honduras.¹⁴

La mortalidad es elevada, entre 20 y 80%, dependiendo de la causa desencadenante: 20- 40%, cuando se asocia a infección y de casi 100%, cuando se asocia a patologías malignas.¹⁵

Este síndrome se ha descrito en pacientes con artritis idiopática juvenil y en la enfermedad de Still, también se ha documentado en lupus eritematoso sistémico y otras enfermedades reumatológicas, como artritis reumatoide, dermatomiositis, enfermedad de Kawasaki, enfermedad de Behcet, poliarteritis nodosa, espondilitis anquilosante, sarcoidosis, enfermedades del tejido conectivo, esclerosis sistémica, síndrome de Goodpasture y granulomatosis de Wegener.¹³

Síntomas

Clínicamente, es difícil distinguir entre las formas familiares y secundario, pudiendo presentarse con características clínicas similares,¹⁶ siendo estas inespecíficas, destacando la fiebre alta prolongada mayor de 7 días, que no responde al uso de antibióticos, hepatoesplenomegalia, la falla hepática aguda resulta de

Recibido para publicación: Recibido 12/2017; Aceptado 6/2018

Dirigir correspondencia a: Dra. Neidy Lili Iscano Cruz
Correo electrónico: neidylili10@hotmail.com

Conflictos de interés. Los autores declaramos no poseer conflictos de interés en relación a este artículo.

la infiltración por linfocitos e histiocitos, se asocia con picos de bilirrubina tan altos como 20-25 mg/dL y es difícil de distinguir de otras causas de falla hepática, además citopenias, hipertrigliceridemia, ferritina elevada, hemofagocitosis y coagulopatía, síntomas neurológicos como parálisis de los nervios craneales o convulsiones.^{6,15,11,17}

Clasificación

La LHH Puede clasificarse en:

1. LHH primaria o familiar (aparición en la primera infancia), y se asocia a una variedad de mutaciones genéticas, a un defecto central de la formación de perforinas y sintaxinas o a defectos como albinismo parcial y otros tipos de inmunodeficiencia.¹¹ La incidencia anual se estima en uno por millón de niños; en el 80 % de los casos, la edad de comienzo es generalmente inferior a los 2 años y el 65 % ocurre en menores de 6 meses. Es algo más frecuente en varones. La consanguinidad, en muchos casos, hace suponer la posibilidad de una herencia autosómica recesiva, aunque el 25 % de los pacientes no son familiares.^{5,18}

2. LHH secundaria o reactiva, puede aparecer a cualquier edad, y puede desencadenarse en el curso de numerosas enfermedades infecciosas como el virus de Epstein-Barr, el más común en edades pediátricas y asociado a mal pronóstico, citomegalovirus, herpes 6 y 8, parvovirus B-19 y de la inmunodeficiencia humana y existen pocos reportes relacionados con el virus de la influenza A H1N1, fármacos, siendo los antiepilépticos el grupo con mayor número de casos notificados, neoplasias y enfermedades autoinmunes como linfomas, leucemias, síndromes mielodisplásicos, que comparten como mecanismo fisiopatogénico la presencia de una función disminuida o defectuosa de células NK y linfocitos T citotóxicos.^{1,8,19,5,11,20,21}

Según la clasificación de Kumakura 2005 (ver cuadro 1)²²

Cuadro 1. Clasificación: formas de síndrome hemofagocítico

(Kumakura 2005)

Primaria
Linfohistiocitosis hemofagocítica familiar (con sus 4 subtipos: LHFF 1-4)
Secundarias
Síndrome hemofagocítico asociado a infecciones
Síndrome hemofagocítico asociado a infección viral
Síndrome hemofagocítico asociado a infección bacteriana
Síndrome hemofagocítico asociado a parasitosis
Síndrome hemofagocítico asociado a infección fúngica
Síndrome hemofagocítico asociado a enfermedades Autoinmunitarias
Síndrome hemofagocítico asociado a enfermedades Malignas ²²

La fisiopatología del SHF aún no está completamente comprendida, pero se considera que la anomalía principal es una hipercitoquinemia descontrolada, como resultado de una exagerada proliferación de linfocitos T y macrófagos activados en

varios órganos, que conduce al daño de múltiples órganos y sistemas.

Se ha encontrado altas concentraciones de interferon gamma, factor de necrosis tumoral, IL-6, IL 10, IL12 y del receptor soluble de IL-2 (sCD25)7-8, así como elevación de IL-18, lo que aceleraría la apoptosis de las células NK1.^{15,22,19,23}

Diagnóstico

Para homogeneizar el diagnóstico comenzaron a desarrollarse criterios específicos por Henter en 1991, y luego fueron actualizados en 2004¹⁵ (ver cuadro 2).^{12,16}

Cuadro 2. Criterios de diagnóstico de LHH

Fiebre (temperatura superior a 38,5 °C) durante 7 días o más
Esplenomegalia
Citopenia en 2 o más líneas celulares
Hemoglobina < 9 g/dl
Plaquetas < 100.000/uL
Neutrófilos < 1.000/uL
Hipertrigliceridemia (> 160 mg/dl) o hipofibrinogenemia (< 150 mg/dl) Ferritina ≥ 500 ug/l
Hepatitis
CD 25 soluble (receptor de sIL-2) > 2.400 UI/ml
Disminución o ausencia de actividad de células NK
Células hemofagocíticas en médula ósea, bazo o en ganglios linfáticos

Para el diagnóstico de LHH debe cumplir por lo menos 5 criterios.^{12,16}

El diagnóstico puede ser establecido a partir del diagnóstico molecular en biopsia de médula ósea, que consiste en pruebas genéticas de análisis de mutaciones de genes específicos o mediante los criterios que se muestran en el cuadro 2, sólo 70% de los pacientes con síndrome hemofagocítico tiene características hemofagocíticas en la aspiración de médula ósea y aproximadamente la mitad de los pacientes tienen una inmunosupresión conocida.^{9,24}

Factores Pronósticos

Se han descrito como factores predictores de peor pronóstico: Edad superior a los 30 años, hiperferritinemia, trombopenia, coagulación intravascular diseminada, elevación de los niveles de beta 2 microglobulina⁷ y la etiología subyacente, siendo los casos idiopáticos y secundarios a neoplasias los de peor pronóstico.²⁵

La supervivencia depende del diagnóstico en la primera semana de evolución y del inicio precoz del tratamiento.¹

Tratamiento

Los objetivos principales del tratamiento son suprimir la hiperinflamación responsable de los síntomas y destruir las células infectadas presentadoras de antígeno, es fundamental tratar la causa desencadenante o enfermedad asociada y realizar la terapia transfusional que requieran las citopenias, debe ser de inicio precoz, ya que la mortalidad es alta y la evolución depende de un manejo adecuado y a tiempo.^{7,26,11}

Las normas terapéuticas se basan principalmente en las guías de los estudios *Hemophagocytic Linpho Histiocytosis* (HLH, 'Linfo-Histiocitosis hemofagocítica') de 1994 y de 2004,

los que recomiendan las siguientes medidas terapéuticas (ver cuadro 3).

Cuadro 3. Normas terapéuticas HLH

Estudio HLH — 1994:
<ul style="list-style-type: none"> • Inicio de tratamiento con dexametasona y etopósido (VB-16). • Tratamiento con ciclosporina-A a las 8 h de iniciado el tratamiento anterior. • Trasplante de células precursoras hematopoyéticas (supervivencia del 80%).
Estudio HLH — 2004:
<ul style="list-style-type: none"> • Principal variación: la ciclosporina-A se administra desde el inicio del tratamiento.

Fuente: Normas terapéuticas basadas en las guías de los estudios *Hemophagocytic Linpho Histiocytosis* (HLH, 'Linfo-Histiocitosis hemofagocítica') de 1994 y de 2004²²

Ambas pautas terapéuticas incluyen el uso de metotrexato intratecal (3 a 4 dosis) entre la tercera y la sexta semanas si la

signosintomatología neurológica incrementa o si la pleocitosis del líquido cefalorraquídeo no mejora en las primeras dos semanas.²²

En los pacientes coinfectados con tuberculosis y VIH auido a SH, una vez instaurados ambos tratamientos, puede haber interacciones medicamentosas, toxicidad o síndrome de reconstitución inmune.²⁷

Es importante destacar que, una vez que los pacientes con enfermedad adquirida han alcanzado la remisión por lo general no requieren tratamiento adicional, en particular, sin terapia de mantenimiento.¹⁰

Desafortunadamente, en comparación con otras causas de falla hepática aguda pediátrica, no se tiene evidencia suficiente para recomendar trasplante hepático en estos pacientes.¹⁷

Conclusiones: Aunque el SH es de difícil identificación por los síntomas tan inespecíficos, si se diagnostica y trata en el momento oportuno, dada su elevada morbimortalidad se logra salvar muchas vidas.

REFERENCIAS

1. Figueiredo González O, Iglesias Fernández M, Río Gómez A, Ulibarrena Redondo C, Casas García ML, Síndrome hemofagocítico asociado a virus de Epstein-Barr. Descripción de un caso y tratamiento en la Unidad de Reanimación. *Rev Esp Anestesiología Reanimación* [Internet]. 2014 [Consultado el 2 de mayo de 2017];61(10):571–574. Disponible en: <http://bit.ly/2H4WwJc>
2. Izaguirre-González A, Sánchez Sierra LE, Cerrato Cerrato A, Flores-Irías J, Peña A. Síndrome hemofagocítico reactivo en lactante mayor. Reporte de Caso. *Arch Med* [Internet]. 2016 [Consultado el 2 de mayo de 2017];12(3):1-5. Disponible en: <http://bit.ly/2LrhtIO>
3. Dapena Díaz J, 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)* [Internet]. 2009 [Consultado el 21 de junio de 2017];71(2):110–6. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-pdf-S1695403309002641>
4. Young P, Peroni J, Finn B, Venditti J, Preiti V, Bullorsky E, et al. Síndrome hemofagocítico. Reporte de cuatro casos y revisión de la literatura. *Rev Med Chile* [Internet]. 2011 [Consultado el 21 de junio de 2017];139(2):224-9. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v139n2/art13.pdf>
5. Jaime Fagundo JC, Trelles Porro L, Durán Guarch G, Rodríguez Pérez JL, Gutiérrez Díaz A, Pavón Morán V, et al. Linfocitosis hemofagocítica. Informe de un caso. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 2010 [Consultado el 21 de junio de 2017];26(1):241-5. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/hih/vol_26_3_10/hih09310.htm
6. Alblewi B, Bukhari IA, Hasan M, Alzahani A, Bukhari R, Bashawri L, et al. Hemophagocytic syndrome and acute pancreatitis in acute systemic lupus erythematosus. *JDDS* [Internet]. 2014 [Consultado el 21 de junio de 2017];18(1-2): 35–37. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352241014000073>
7. Fernández Rodríguez R, Pérez Carral V, Gómez Fernández RC, Ulibarrena Redondo C, Mejuto Rodríguez C, Bustillo Casado M. Trombopenia severa en paciente con tuberculosis y síndrome hemofagocítico. *Rev Clin Esp* [Internet]. 2012 [Consultado el 21 de junio de 2017];212(3):e19-e22. Disponible en: <https://www.fesemi.org/sites/default/files/documentos/revisita-clinica/premios-2012/9.pdf>
8. Cisse MM, Abdoul Karim Omar D, Nzambaza Jde D, Ba S, Ndao AC, Sall A, et al. Hemophagocytic syndrome, an uncommon complication of microscopic polyangiitis: a case report from Senegal. *Nephrourol Mon* [Internet]. 2015 [Consultado el 21 de junio de 2017];7(6):e30284. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4744635/>
9. Rivière S, Galicier L, Coppo P, Marzac C, Aumont C, Lambotte O. Reactive hemophagocytic syndrome in adults: a retrospective analysis of 162 patients. *Am J Med*. 2014;127(11):1118-25.
10. Janka GE, Lehmborg K. Hemophagocytic syndromes—an update. *Blood Rev*. 2014; 28(4):135-42.
11. Urías Estrella DM, González Pérez M, Rascón Alcántara A, Díaz Reyes G. Características clínicas del síndrome hemofagocítico en niños sonorense. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son* [Internet]. 2016 [Consultado el 21 de junio de 2017];33(2):49-53. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/bolclinhosinfson/bis-2016/bis162b.pdf>
12. Egües Dubuc CA, Uriarte Ecnarro M, Meneses Villalba C, Aldasoro Cáceres V, Hernando Rubio I, Belzunegui Otano J. Síndrome hemofagocítico como manifestación clínica inicial del lupus eritematoso sistémico. *Reumatol Clin*. 2014;10(5): 321–4.
13. González-Galván LM, Arredondo-Ruiz P, Chac-Lezama G, Molina-Villena AA, Ortiz-Falfán V, Santana-Castillo O, et al. Síndrome hemofagocítico en un paciente con artritis reumatoide secundaria a choque séptico. *Med Int Méx* [Internet]. 2017 [Consultado el 14 de marzo de 2018];33(1):121-5. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/mim/v33n1/0186-4866-mim-33-01-00121.pdf>
14. Alvarado-Claros VG, Nieto-Zelaya VG, Tovar-Calderon SN, Navarro JJ. Síndrome hemofagocítico secundario a leishmaniasis visceral en un lactante mayor: reporte de caso. *Acta Méd Peru* [Internet]. 2017 [Consultado el 14 de marzo de 2018];34(4):328-32. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1728-59172017000400012&script=sci_abstract
15. Peña C, Valladares X, Cabrera ME. Síndrome hemofagocítico secundario: reporte de 5 casos. *Rev Med Chile*. 2013;141(11):1475-79.
16. Wan Jamaludin WF, Periyasamy P, Wan Mat WR, Abdul Wahid SF. Dengue infection associated hemophagocytic syndrome: therapeutic interventions and outcome. *J Clin Virol*. 2015;69:91-5.
17. Bravo-Jaimes KM. Falla hepática aguda como presentación de linfocitosis hemofagocítica secundaria a linfoma de Hodgkin: reporte de caso y revisión de la literatura. *Rev Gastroenterol Peru* [Internet]. 2015 2017 [Consultado el 14 de marzo de 2018];35(2):256-7. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292015000300008
18. García Nava M, Calvo Colindres JE, Duarte Mote J, Romero-Figueroa S. Síndrome hemofagocítico. Reporte de un caso y revisión de bibliografía. *Med Int Méx* [Internet]. 2013 [Consultado el 5 de abril de 2017];29(1):101-105. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2013/mim131o.pdf>
19. Mahuad CV, Garate GM, Vicente Reparaz M, Casali C, Del Olmo M, Bolognani A. Síndrome hemofagocítico secundario a infecciones graves en un quemado. *Medicina (B Aires)* [Internet]. 2013 [Consultado el 10 de

- mayo de 2017];73(3):255-8. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802013000300010
20. Ruiz Ramos J, Domingo Chiva E, Planells Herrero C, Poveda Andrés JL. Síndrome hemofagocítico secundario a la administración de Peg-interferon. *Farm Hosp [Internet]*. 2014 2017 [Consultado el 14 de marzo de 2018];38(1):69-78. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-63432014000100013
 21. Carrillo-Esper R, Rivero-Martínez JA, Zepeda-Mendoza AD. Síndrome hemofagocítico asociado con virus de la influenza A H1N1. *Med Int Méx [Internet]*. 2014 [Consultado el 14 de marzo de 2018];30(6):738-744. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2014/mim146o.pdf>
 22. Núñez Bacarreza JJ, Montiel López L, Núñez del Prado Alcoreza JR. Síndrome hemofagocítico asociado a infección viral por citomegalovirus. *Med Intensiva*. 2011;35(3):189-192.
 23. García Rincón CI, Martínez García RA, Meza Cadavid FJ. Síndrome hemofagocítico secundario a histoplasmosis diseminada: reporte de caso. *Rev Méd Risaralda [Internet]*. 2014 [Consultado el 14 de marzo de 2018];20(1):57-59. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rmri/v20n1/v20n1a13.pdf>
 24. Sánchez L, Máttar S, Contreras V, Primer caso del síndrome hemofagocítico asociado con posible infección con *Rickettsia* sp del grupo de las fiebres manchadas, Meta, Colombia. *Infect [Internet]*. 2017 [Consultado el 14 de marzo de 2018];21(3):192-4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.22354/in.v21i3.677>
 25. Dos Santos G, Uría R, Silvera L, de los Santos C, Oliver C, Frantchez V, et al. Síndrome hemofagocítico: una rara complicación en el paciente con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). *Rev Urug Med Interna [Internet]*. 2017 [Consultado el 4 de marzo de 2018];2(1):25-31. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2393-67972017000100025&lng=pt&nrm=iso
 26. Gonzales-Hamada L, Fernández Anticona L, Molina Bellido C, Bacilio Calderón W. Síndrome hemofagocítico secundario a infección por citomegalovirus post trasplante renal. Reporte del primer caso en Perú. *Rev Med Hered [Internet]*. 2017 [Consultado el 14 de marzo de 2018];28(3):182-6. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rmh/v28n3/a08v28n3.pdf>
 27. González NE, Álvarez Ponte S, López M, Fronti P, Smith S, Pawluk V. Síndrome hemofagocítico asociado a tuberculosis en una paciente con inmunodeficiencia adquirida. *Arch Argent Pediatr*. 2016;114(5):e357-e361

SUMMARY. Background: The hemophagocytic syndrome (SH) is a syndrome of pathological immune activation, rare, little diagnosed, its importance lies in its severity, since they are very aggressive cases that evolve in a short time in a fulminating way, with a lethal multiorgan failure, before establish a diagnosis. They are found in all age groups, but in general it is more frequent in children. The purpose of the revision was to obtain information about this pathology, identify the condition in a timely manner and also administer an early and adequate treatment to improve patient survival. **Methods:** We carried out an exhaustive search of articles with less than 10 years of publication in the PubMed, Scielo, Elsevier, Scribd, Medigraphic databases. **Development and conclusions:** Although SH is difficult to identify due to nonspecific symptoms, if it is diagnosed and treated at the opportune moment, given its high morbidity and mortality, it will be possible to save many lives.

Keywords: Bone marrow, Hemophagocytic lymphohistiocytosis, Phagocytosis, Severity.