



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

Síndrome hemofagocítico en pediatría

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
QUE PRESENTA EL

DR. EDGAR OMAR HERNANDEZ BELTRAN

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA

DRA. ESTHER LOMBARDO ABURTO
TUTOR

DR. JOSE DE JESUS MEJIA NAVARRO
CO – TUTOR



MÉXICO, D.F. FEBRERO 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

SINDROME HEMOFAGOCITICO EN PEDIATRIA



DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA



DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR. LUIS MARTIN GARRIDO GARCIA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSTGRADO



DRA. ESTHER LOMBARDO ABURTO
ADSCRITA AL SERVICIO DE CONSULTA EXTERNA DE PEDIATRIA
TUTORA DE TESIS



DR. JOSE DE JESUS MEJIA NAVARRO
JEFE DE SERVICIO DE CONSULTA EXTERNA DE PEDIATRIA
CO-TUTOR DE TESIS

Índice

Resumen.....	1
Introducción.....	1
Etiología.....	2
Epidemiología.....	3
Manifestaciones clínicas.....	3
Fisiopatología.....	4
Diagnostico.....	5
Tratamiento.....	6
Referencias bibliográficas.....	8

Síndrome hemofagocítico en pediatría

Resumen

El síndrome hemofagocítico, también conocido como síndrome de activación del macrófago o histiocitosis reactiva, es una patología muy heterogénea. Su etiología aún no es totalmente clara, pero se ha relacionado con un descontrol y respuesta exagerada del sistema inmune. Tiene una incidencia de 1-2 por cada millón de niños, sin predominio de edad ni de sexo. Las manifestaciones clínicas incluyen la presencia de fiebre, hepatoesplenomegalia, alteraciones en la coagulación, disfunción hepática, trastornos neurológicos y falla orgánica múltiple. Por pruebas diagnósticas de laboratorio se encuentra pancitopenia y en el aspirado de médula ósea, una franca hemofagocitosis. El tratamiento depende de la causa que se tenga como desencadenante; igualmente, de esto va a depender el pronóstico de los pacientes.

Palabras clave: hemofagocitosis, macrófago, histiocitosis reactiva.

ABSTRACT

Hemophagocytic syndrome, also known as macrophage activation syndrome or reactive histiocytosis, is a very heterogeneous pathology. Its etiology it is not yet completely clear, but it has been related to a lack of control and an exaggerated response of the immune system. It has an incidence of 1-2 per million of children, with no predominance of age or gender. Clinical manifestations include the presence of fever, hepatic splenomegalia, coagulation alterations, hepatic failure, neurologic disorders and multiple organic failures. Through diagnostic laboratory tests we can find pancytopenia and in the bone marrow aspiration, a clear hemophagocytosis. The treatment depends on the cause that unchained the disease; equally does the prognosis of patients.

Keywords: hemophagocytosis, macrophage, reactive histiocytosis

Introducción

La hemofagocitosis se define como la proliferación de las células histiocíticas que conservan su morfología normal, pero que despliegan una gran actividad fagocítica. El síndrome hemofagocítico es una enfermedad poco común y heterogénea caracterizada por histiocitosis reactiva con hemofagocitosis acompañada por datos clínicos y paraclínicos de pancitopenia, linfadenomegalias y hepatoesplenomegalia. También conocido como síndrome de activación del macrófago o histiocitosis reactiva, fue descrita por vez primera hace más de 60 años. En 1979 Risdall y colaboradores reportaron el síndrome hemofagocítico asociado a infección por virus, enfatizando que la proliferación histiocítica puede imitar, clínica y morfológicamente, a la histiocitosis maligna. Después se propuso el nombre de síndrome hemofagocítico reactivo (SHR) a infecciones, para relacionarlo con infecciones virales, bacterianas, fúngicas y parasitarias, y más adelante se le encontró asociado también a colagenosis, fármacos y neoplasias.

Etiología

Su etiología es aún desconocida, pero se ha relacionado con un descontrol y respuesta exagerada del sistema inmunológico. Sin embargo, al ser una histiocitosis clase II, se asocia a neoplasias como linfomas, leucemias, síndromes mielodisplásicos, carcinomas y tumores de células germinales, y también a infecciones de microorganismos con ciclo replicativo intracelular, como las bacterianas sistémicas, incluyendo la tuberculosis miliar, brucelosis y tifoidea, *Haemophilus*, *Serratia* y *Legionella*; además, con infecciones virales, por ejemplo, la enfermedad por Epstein-Barr, citomegalovirus, varicela-zóster, herpes simple, sarampión, arbovirus, herpes virus 6, adenovirus, parvovirus y dengue; también, se han encontrado casos asociados a infestaciones fúngicas donde la *Candida* e *histoplasma* son las más representativas y parasitarias, como leishmaniasis y toxoplasmosis, en las que se produce la activación de las células T.*

Se han reportado asociaciones del síndrome hemofagocítico reactivo con diversas neoplasias de los linfocitos T, como los linfomas de células T periféricos, pre-T y leucemia linfoblástica aguda

de células T, y se considera que la más frecuentemente asociada al síndrome hemofagocítico reactivo es el linfoma de células T. Particularmente, se ha demostrado la asociación de los linfomas y el síndrome hemofagocítico reactivo con la infección por el virus de Epstein-Barr. Sólo en menos del 20% de los pacientes la causa del síndrome hemofagocítico es una enfermedad maligna. Gilda Morales lo refiere en un estudio de 24 casos de autopsia pediátrica (Cuadro I).

Cuadro I . Enfermedades asociadas al síndrome hemofagocítico en 24 casos de autopsia pediátrica.

<i>Enfermedades</i>	<i>Casos</i>	
	<i>n</i>	<i>%</i>
Leucemia linfoblástica aguda	7	29
Linfoma no Hodgkin	6	25
Leucemia mieloide aguda	2	8
Síndrome mielodisplásico	1	4
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	8
<i>Salmonella typhi</i>	1	4
<i>Klebsiella</i>	1	4
<i>Candida albicans</i>	1	4
Infección VHB	1	4
Infección VEB y linfoma	1	4

*Abreviaturas: VHB = Virus de hepatitis B.
VEB = Virus de Epstein-Barr.*

Epidemiología

Tiene una incidencia de 1-2 por cada millón de niños sin predominio de edad, desde el recién nacido hasta edad avanzada, aunque en el 50% de los casos se presenta en menores de tres años y 18% en menores de un año, sin prevalencia de sexo. La mortalidad promedio puede ser de 60% de los pacientes. Según este último estudio revisado: la edad de mayor presentación del síndrome hemofagocítico fue en niños entre uno y tres años, la relación por sexo fue 1:1 hombre: mujer.

Manifestaciones clínicas

De acuerdo a la revisión realizada, clínicamente, las manifestaciones de esta patología incluyen la presencia de un síndrome febril, hepatoesplenomegalia, ocasionalmente adenomegalias, alteraciones en la coagulación, disfunción hepática, edema, eritema difuso, ictericia, trastornos neurológicos como somnolencia, crisis convulsivas, y puede presentarse también con datos clínicos de falla orgánica múltiple. La fiebre fue el signo presente en todos los pacientes que estudiaron María Mercedes Kleinert y sus colaboradores: todos los pacientes presentaron hemofagocitosis en la primera punción de médula ósea, hallazgo que no es universal. Otros datos clínicos que caracterizan a este síndrome es la anemia de grados variables y, debido a que este signo suele ser frecuente en los pacientes internados, según este último estudio, el hallazgo de leucopenia y plaquetopenia fueron los datos más llamativos.

El SHR se caracteriza por la presencia de citopenias en al menos dos líneas celulares en el examen de la sangre venosa periférica. Según Gilda Morales y colaboradores, en su estudio en donde se revisaron 24 casos, los datos clínicos más frecuentes del síndrome hemofagocítico fueron fiebre, hepatoesplenomegalia y linfadenopatías. Los datos de laboratorio significativos fueron anemia, trombocitopenia y neutropenia (Cuadro II). Este cuadro clínico tuvo su máxima expresión en los primeros 10 días de internamiento en el 85% de los casos. En el caso de los síndromes hemofagocíticos reactivos a linfomas, presentan un predominio de síntomas B, adenopatías poco prominentes y la hemofagocitosis se observa en prácticamente el 100% de los mielogramas, pero el porcentaje de células linfomatosas es menor al 20%.

Cuadro II Manifestaciones clínicas y de laboratorio en 24 casos con síndrome hemofagocítico.

<i>Datos clínicos y de laboratorio</i>	<i>Casos</i>	
	<i>n</i>	<i>%</i>
Anemia	19	79
Hepatomegalia	18	75
Fiebre	17	71
Trombocitopenia	17	71
Linfadenopatía	13	54
Esplenomegalia	10	42
Neutropenia	10	42
Ictericia	9	38
Hipertrigliceridemia	2	09
Rash cutáneo	1	04

Gilda Morales-Ferrer, Marco A. Durán-Padilla, Susana Córdova Ramírez. Síndrome hemofagocítico reactivo. Estudio post mórtem de 24 casos pediátricos. Revista Médica del Hosp General del México 2002; Vol. 65, Núm. 4: 207 – 212.

Fisiopatología

La fagocitosis de las células sanguíneas y sus precursores es el punto de partida del síndrome hemofagocítico. La hemofagocitosis se lleva a cabo en su mayor parte por monocitos y macrófagos. Los macrófagos esplénicos de los pacientes con síndrome hemofagocítico exhiben un fenotipo activado con expresión aumentada de moléculas de MHC clase I y II y aumento de expresión de receptores de m-CSF. La fagocitosis de las plaquetas en el síndrome hemofagocítico puede deberse a aumento de la IgG antiplaquetaria. Hay excesiva activación de monocitos en esta patología que puede deberse a niveles altos de citocinas activadoras. Altos niveles de interferón gamma, receptor de IL-2, TNF-alfa, IL-1 y de IL-6 se han demostrado, sugiriendo que la elaboración de citocinas activadoras por las células T promueve la activación de macrófagos en esta enfermedad. Los niveles altos de INF-gamma y TNF-alfa han correlacionado con pobre pronóstico en niños con síndrome hemofagocítico asociado a infecciones por virus. Recientemente, se ha descrito la hipersecreción de interleucina 18 por los monocitos, esto podría llevar a aumentar la producción de TNF-a y de INF-g por los linfocitos y las células NK; asimismo, induce la expresión de ligando Fas en los linfocitos, aumentando su efecto citotóxico. Los niveles séricos de ligando Fas, el cual puede inducir apoptosis en los tejidos que lo expresan, tales como riñón, hígado y corazón, pueden aparecer incrementados. En muchos de estos pacientes se ha encontrado disfunción del sistema inmunológico. Esto incluye citotoxicidad incontrolada mediada por monocitos dependientes de anticuerpos, reducción en el número de células T y de su respuesta a mitógenos, disminución de la función citotóxica de las células T.

En cuanto al síndrome hemofagocítico familiar se han encontrado mutaciones en perforina, Munc 13-4 y otros. Esto lleva a una inmunidad innata (NK) reducida en respuesta, por ejemplo, a infecciones virales. A pesar de toda la investigación alrededor de esta patología, el mecanismo exacto por el cual se lleva a cabo la anormal elaboración de citocinas en el síndrome hemofagocítico aún no está clara.¹

Diagnóstico

Dentro de los parámetros paraclínicos se incluyen estudios de laboratorio de manera obligatoria a las citopenias, éstas deben de presentar dos de las tres líneas celulares periféricas con hemoglobina < 9.0 g/dl, plaquetas < 100 x 10⁹/L, neutrófilos < 1.0 x 10⁹/L, hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia < 1.5 g/L. En la médula ósea (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.

Al principio de la enfermedad únicamente un tercio de los pacientes suele presentar estos hallazgos, por lo cual es indispensable realizar estudios repetidos hasta evidenciar la infiltración histiocitaria y hemofagocitosis. Desde el punto de vista histopatológico, se encuentra infiltrado de linfocitos e histiocitos principalmente en hígado, bazo, ganglios linfáticos y médula ósea. Los histiocitos son citológicamente benignos y muestran fagocitosis activa. Se considera que la presencia de un 2% de células con actividad hemofagocítica es suficiente para el diagnóstico histopatológico. Para su diagnóstico de forma integral se utilizan las directrices de la Sociedad de Histiocitosis de 1991.

Criterios diagnósticos del síndrome hemofagocítico Sociedad de Histiocitosis, 1991
1. Fiebre: dos picos de 38.5° C mínimo por 7 días
2. Esplenomegalia de 3 cm
3. Dos criterios de <ul style="list-style-type: none">- Anemia <9mg/dl de Hb- Trombocitopenia <100,000- Neutropenia <1000
4. Hipertrigliceridemia >2.0mmol/L o >3DS o hipofibrinogenemia <1.5gr/L o 3 DS (>150)
5. Hemofagocitosis sin evidencia de médula ósea hipoplásica o maligna

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

Algunos informes reportan que la anemia suele presentarse en el 89-100% de los pacientes, la trombocitopenia en el 82-100% de los casos, la neutropenia en el 58-87%, la hipertrigliceridemia en un 59-100% de los pacientes, la hipofibrinogenemia en un 19-85%, la hiperferritinemia 90% de los pacientes y LDH elevada en el 89%.

La ferritina elevada es uno de los hallazgos clave en el diagnóstico del síndrome hemofagocítico, ésta se puede presentar con valores superiores a 10.000 ng/ml. La ventaja de realizar esta prueba

radica en su fácil obtención y bajo costo. Si comienza la disminución de los niveles de ferritina, se asocia con una adecuada respuesta a la terapia y un curso favorable del síndrome hemofagocítico.

Fardet y Coppo y su equipo, en el 2008, realizaron un estudio donde observaron que los niveles de ferritina fueron significativamente mayores en pacientes que contaban con diagnóstico confirmado de síndrome hemofagocítico, que en aquellos pacientes que sólo se sospechó pero no se confirmó el síndrome hemofagocítico, así como en su grupo control.

El LCR puede encontrarse normal en 50% de los pacientes, el resto muestra pleocitosis leve (<100 células/ml, con linfocitos y algunos histiocitos) con hiperproteinorraquia (70-300 mg/ml) y fenómenos de hemofagocitosis, dependiendo de la evolución del síndrome hemofagocítico. Como parte de los hallazgos paraclínicos, se puede presentar el aumento de receptores de IL-2 circulantes, enzimas hepáticas, hipertrigliceridemia, interferón gamma, factor de necrosis tumoral alfa y factor estimulante de colonias de macrófagos, y la disminución de la fosfatasa alcalina.

El diagnóstico oportuno es crucial para la evolución del paciente, a pesar de que en muchas ocasiones es difícil reconocerlo en sus etapas iniciales. El diagnóstico es inminentemente clínico, con datos de laboratorio que pueden ser muy sugerentes. No existe un estándar de oro para el diagnóstico y las guías que se han intentado utilizar han dado malos resultados.

Tratamiento

Es bien sabido que el síndrome hemofagocítico es una enfermedad fatal si no se trata, por lo que se recomienda que el tratamiento se inicie con la sospecha clínica aún sin diagnóstico definitivo. La tasa de supervivencia a 5 años del diagnóstico va del 50 al 70%.

Existen diferentes estrategias de tratamiento según se trate de un síndrome hemofagocítico primario o secundario, pero las metas de ambos son las mismas. El objetivo principal es suprimir la respuesta inflamatoria y controlar la proliferación celular con agentes inmunosupresores o inmunomoduladores y fármacos citotóxicos. Las terapias contra macrófagos/histiocitos activados incluyen etopósido, esteroides e inmunoglobulina IV. Para el control de las células T activadas se utilizan esteroides, ciclosporina A y globulinas antitimocitos. Para el control de los síntomas se han utilizado anticuerpos antiFNT, anticuerpos antiCD52 humanizados contra células presentadoras de antígeno y células T (Campath-1H) y un agonista CTLA4 (abatacept).

Según lo publicado en el protocolo del Consenso Internacional para el Tratamiento de Pacientes con Síndrome Hemofagocítico 2005, el tratamiento inicial combina etopósido IV y dexametasona IV o VO durante ocho semanas con o sin terapia intratecal con metotrexato, seguido de una terapia de mantenimiento que adicione ciclosporina A si la enfermedad es persistente o surge reactivación. En este estudio se observó una remisión clínica satisfactoria en el 75% de los pacientes y el otro 25% experimentaron síntomas persistentes continuando con terapia de mantenimiento con etopósido durante un año o más. Se ha documentado la aparición de leucemia aguda mieloide o síndrome mielodisplásico posterior al uso de etopósido, pero no hay estudios que determinen si esta transformación maligna es inherente o adquirida.

En pacientes con complicaciones en el SNC la terapia de primera línea incluye esteroides. La terapia intratecal con metotrexato se sugiere en pacientes con síntomas neurológicos progresivos a pesar de la terapia inicial o si se encuentra un LCR anormal.

El tratamiento de elección o cura potencial es el trasplante alogénico de células hematopoyéticas. Los pacientes que se sometieron a trasplante posterior a un tratamiento inicial experimentaron una supervivencia de 3 años libres de enfermedad en el 67%. De los cuales, la supervivencia fue del 70% con donadores compatibles relacionados o no, y del 50% con no compatibles. Los mejores resultados con trasplante se han observado en pacientes que presentaron una respuesta rápida y completa al tratamiento antes del trasplante y que no tenían afección del sistema nervioso central. La falla en la curación con trasplante se debe a las complicaciones asociadas.

En el caso de síndrome hemofagocítico secundario a infección se han observado casos de remisión espontánea, pero la mayoría requiere tratamiento de la enfermedad subyacente con antibióticos, antivirales o antifúngicos, lo que se asocia a recuperación en el 60-70% de los pacientes. Si la infección asociada es VEB se debe utilizar quimioterapia con dexametasona, ciclosporina y etopósido (HLH-94) debido a que tiene una alta tasa de mortalidad, ya que existe proliferación mono u oligoclonal de las células T y las células NK infectadas, y en los casos refractarios puede llegar a ser necesario el trasplante de médula ósea.

Si es secundario a malignidad, se inicia tratamiento para el síndrome hemofagocítico para alcanzar una condición clínica estable y posteriormente es mandatorio el uso de quimioterapia específica para la enfermedad maligna subyacente y trasplante de médula ósea. Para estos casos se han utilizado también anticuerpos monoclonales como rituximab (anti-CD20) y daclizumab (antirreceptor de IL2R alfa). No se deben utilizar factores de crecimiento como el GM-CSF debido a que pueden promover una exacerbación del síndrome.

En cuanto al seguimiento, independientemente de si se trata de un síndrome hemofagocítico primario o reactivo, se ha comprobado la eficacia de la medición de triglicéridos en sangre para evaluar la respuesta al tratamiento, y es un estudio simple y de bajo costo.

Referencias bibliográficas

- 1 Okamoto M, et al. Analysis of triglyceride value in the diagnosis and treatment response of secondary hemophagocytic syndrome. *Inter Med* 2009; 48: 775-781.
- 2 Filipovich A. Hemophagocytic lymphohistiocytosis and other hemophagocytic disorders. *Inmunol Allergy Clin N Am* 2008; 293-313.
- 3 Roupheal N, et al. Infections associated with haemophagocytic syndrome. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 814-22.
- 4 Henter JI, Arico M, et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. Primary hemophagocytosis lymphohistiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12 (2): 417-33.
- 5 Janka G, et al. Infection and malignancy associated Hemophagocytic Syndromes. Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12 (2): 435-44.
- 6 Kumakura S. Hemophagocytic Syndrome. *Internal Medicine* 44 (4): 278-80.
- 7 Fisman D. *Emerging Infectious Diseases* 2000; Vol. 6, No. 6.
- 8 Tristano A. *Med Sci Monit* 2008; 14(3): RA27-36.
- 9 Su I, J Formos. *Med Assoc* 2008; Vol 107, No 4: 277.
- 10 Frenkel-Salamón Moisés, Bolea-Murga Victoria, Durán-Padilla Marco Antonio, Síndrome hemofagocítico en pediatría. *Anales Médicos* 2001; volumen 46, Número 3: 137-141.
- 11 Evangelina Kouris, Elda Giansante. Macrophage activation syndrome. *Med Cutan Iber Lat Am* 2006;34(4):145-154.
- 12 Fardet Laurence, Coppo Paul, et al. Low glycosylated ferritin, a good marker for the diagnosis of hemophagocytic syndrome. *Arthritis & Rheumatism* 2008; 58(5):1521-1527.
- 13 Frenkel-Salamón Moisés, Bolea-Murga Victoria, Villarreal-López-Guerra Gerardo, Durán-Padilla Marco A. Síndrome hemofagocítico asociado a linfoma no Hodgkin oculto. Informe de un caso en una adolescente. *An Med Asoc Med Hosp ABC* 2002; Vol. 47, Núm. 4: 223 – 227.
- 14 Moisés Frenkel-Salamón, Victoria Bolea-Murga, Marco Antonio Durán-Padilla. Síndrome hemofagocítico en pediatría. *Anales Médicos* 2001; Vol. 46, Núm. 3: 137 – 141.
- 15 Gilda Morales-Ferrer, Marco A. Durán-Padilla, Susana Córdova Ramírez. Síndrome hemofagocítico reactivo. Estudio post mórtem de 24 casos pediátricos. *Revista Médica del Hosp General del México* 2002; Vol. 65, Núm. 4: 207 – 212.
- 16 Kleinert María Mercedes, Garate Gonzalo, Osatnik Javier, Cicco Juan, Hunter Barbara, Soria Elisa J. Síndrome hemofagocítico reactivo en pacientes graves, comunicación de 4 casos. *Medicina Buenos Aires* 2007; 67: 49-52.