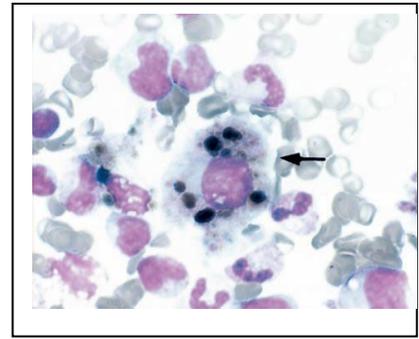


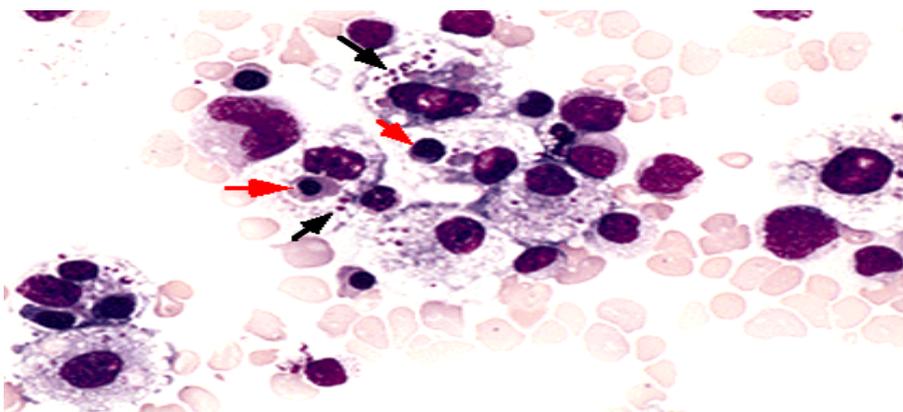
SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO EN PEDIATRÍA

Dra. Amaris Alonso Castillo

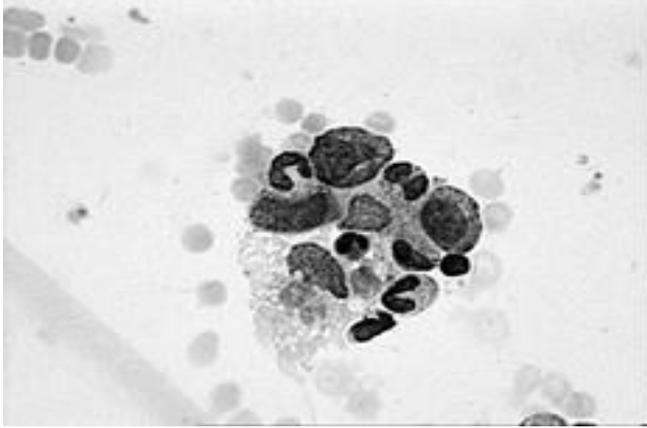


Sinonimias utilizadas en la literatura: Infiltración linfohistiocítica generalizada, reticulosis hemofagocítica familiar, reticulosis histiocítica familiar, linfohistiocitosis familiar en las formas primarias. Síndromes hemofagocíticos asociados a virus, síndrome de activación macrófaga, síndrome del histiocito activado, síndromes hemofagocíticos reactivos en las formas secundarias.

Los síndromes hemofagocíticos o histiocitosis hemofagocíticas son cuadros clínicos de común diagnóstico en los servicios de Hematología, Oncología y Salas de Cuidados Intensivos, pero poco reconocidos en la práctica diaria para el resto de las especialidades pediátricas, especialmente las formas reactivas o secundarias, y en consecuencia su diagnóstico es infrecuente. Este síndrome se caracteriza principalmente por la presencia de pancitopenia, insuficiencia hepática, coagulopatía y diferentes síntomas neurológicos, tiene una mortalidad significativa y su causa es desconocida. La característica principal consiste en la acumulación de células tipo macrófagos bien diferenciados en diferentes órganos y tejidos como hígado, bazo, médula ósea, etc., siendo el hallazgo citológico característico la presencia de *hemofagocitosis*.



Infection associated hemophagocytic syndrome Bone marrow from a child with hemophagocytic syndrome, secondary to Epstein-Barr virus infection. Reactive histiocytes show phagocytosis of nucleated red blood cells (red arrows) and platelets (black arrows). Wright-Giemsa stain. (From Brunning, RD, McKenna, RW. Tumors of the bone marrow. Atlas of tumor pathology (electronic fascicle), Third series, fascicle 9, 1994, Washington, DC. Armed Forces Institute of Pathology.)



Su importancia radica, en la tendencia que existe, en priorizar los planteamientos clínicos de infecciones añadidas a la enfermedad de base o infecciones en pacientes con antecedentes de salud como la principal causa del cuadro clínico, por parte de los especialistas no entrenados, pero fatalmente el síndrome lleva implícita la gravedad clínica en su posible evolución: pueden ser cuadros muy agresivos y evolucionar en poco tiempo de forma fulminante con un "fallo multiorgánico letal" antes de que sea posible establecer un diagnóstico; un grupo de pacientes afectados no quedan reportados por los especialistas durante los eventos de gravedad o aparentes crisis de la enfermedad de base, ni en las causas de defunciones, y se estima por éstas razones que su incidencia queda a favor de la condición infrecuente.

De forma esencial el dominio de los criterios clínicos y de laboratorio representa la clave para el diagnóstico precoz ya que en muchas ocasiones no es fácil demostrar la existencia de hemofagocitosis, aun cuando se sospeche clínicamente la enfermedad y se realicen los estudios citológicos correspondientes, causando retrasos en el inicio del tratamiento que pueden resultar fatales para algunos pacientes.

CLASIFICACIÓN DE LA LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA (LHH)

Según el Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Study Group of the Histiocyte Society (1991)

LHH genética o primaria

LHH familiar

- Defectos genéticos conocidos: perforina, otros
- Defectos genéticos desconocidos

Déficit inmunológico

- Síndrome de Chédiak-Higashi
- Síndrome de Griscelli
- Síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X

LHH adquirida o secundaria

- Infección (agentes infecciosos, toxinas): síndrome hemofagocítico asociado a Infección.
- Productos endógenos (daño tisular, productos metabólicos)
- Enfermedades reumáticas: Síndrome de activación macrofágica (SAM)
- Enfermedades malignas

Etiología:

Es desconocida, se asocian condiciones desencadenantes como:

- Infecciones:

Bacterias: *Staphylococcus aureus*, *Brucella abortus*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, Gramnegativos entéricos, *Coxiella burnetii*, *M. tuberculosis*, *M. leprae*

Hongos: *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*

Parásitos: *Leishmania donovani*, *Babesia microtii*

Virus: Epstein Barr, Citomegalovirus, herpes simple virus, virus de la varicela zoster, adenovirus, parvovirus B19, virus de la hepatitis A y C.

- Neoplasias: linfomas, leucemias, síndromes mielodisplásicos, carcinomas
- Enfermedades reumáticas: AIJ sistémica, AIJ artritis – eenteritis, LES Juvenil, Dermatomiositis
- Inmunodeficiencias primarias
- Sarcoidosis
- Antecedentes de terapéuticas con: Acido acetil salicílico, Fenitoína, antiinflamatorios no esteroideos, Metrotexate, Sales de Oro/2da dosis, Salazosulfapiridina, postvacunal, transfusiones recientes de hemoderivados, alimentación parenteral prolongada que incluya lípidos solubles, Inhibidores del TNF, trasplante de células madres.

El cuadro clínico se caracteriza por:

- Inicio brusco o insidioso con afectación grave del estado (Diagnóstico diferencial con sepsis o activación de la enfermedad de base)
- Fiebre alta no remitente, de más de 7 días de duración, mayor de 38.5 °C.
- Somnolencia, alteraciones del sensorio o afectación del sistema nervioso central.
- Síndrome hemorrágico: melenas, sangrado de mucosas, púrpura, hematomas
- Paniculitis histiocítica citofágica: Rash cutáneo o exantema, erupción polimorfa difusa (Púrpuras, petequial, paniculitis).
- Linfadenopatías generalizadas
- Hepato y/o esplenomegalia moderada a severa, ≥ 3 cm.
- Mejoría de la artritis (artralgias)

Hallazgos de laboratorio:

Citopenias $\left\{ \begin{array}{l} \text{Hb. } < 90 \text{ g/L} \\ \text{Plaquetas } \leq 100 \times 10^9/\text{L} \\ \text{Neutrófilos } \leq 1,0 \times 10^9/\text{L} \end{array} \right.$

Coagulopatía.

Normalización y disminución paradójica de la velocidad de sedimentación globular (VSG).

Disfunción hepática: elevación de TGP, TGO, bilirrubina

Ferritina sérica $> 10\,000$ g/L

Hipertrigliceridemia ≥ 3 desviaciones estándar de valores normales para la edad o hipofibrinogenemia $\leq 1,5$ g/L

Aumento de lactato deshidrogenasa (LDH) > 1000 UI/L

Disminución o ausencia de la actividad de las células NK.

Diagnóstico positivo:

Los criterios diagnósticos han sido publicados por el Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Study Group of Histiocyte Society (1991), y postulados por Imashuku y Ravelli (2009) entre otros. Constituyen criterios los siguientes:

Criterios clínicos: fiebre y esplenomegalia

Criterios de laboratorio: Citopenias de dos o más líneas celulares con Hb. menor 90g/L, plaquetas inferiores a 100 000 cel. / mm³, neutrófilos menos de 1 000 cel. / mm³, hipertrigliceridemia mayor de 100 mg/dl, hipofibrinogenemia menor de 1,5 g/L

Criterio histopatológico: evidencia de hemofagocitosis en médula ósea, bazo o ganglios linfáticos sin hipoplasia o neoplasia.

Este último no es constante ya que puede no encontrarse al inicio de la enfermedad, por tanto su ausencia no anula el diagnóstico.

Tratamiento

- Ingreso en una unidad de cuidados intensivos.
- Medidas de corrección de hemostasia, electrolitos y de mantenimiento hemodinámico.
- El tratamiento del síndrome hemofagocítico asociado a infecciones es fundamentalmente sintomático. En algunos casos, cuando la etiología infecciosa lo permite, se puede agregar tratamiento antiviral específico.
- El medicamento de elección es la Metilprednisolona en pulsos de 10 a 30 mg/kg/día diluido en suero glucosado (bolo). Dosis máxima: 1 gramo administrado por 3 días; a continuación prednisona oral: 1,5-2 mg/kg/día en 4 sub dosis.
- La terapia inmunosupresora: Ciclosporina A endovenosa o vía oral: 3-5 mg/kg/día. Se utilizará desde el comienzo o 24 h después si no hay mejoría con la corticoterapia y hasta que se normalicen los parámetros biológicos, o Ciclofosfamida oral 2 mg/kg/día o por vía endovenosa en pacientes graves (bolos)
- Otras alternativas de tratamiento han sido el Etopósido y la Gammaglobulina endovenosa.