



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

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

**SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO EN  
NIÑOS: REVISIÓN DE LOS ÚLTIMOS 8  
AÑOS EN UN HOSPITAL DE TERCER  
NIVEL**

**TESIS**

Que para obtener el grado de  
**INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA**

Presenta

**Dra. Valeria Gómez Toscano**

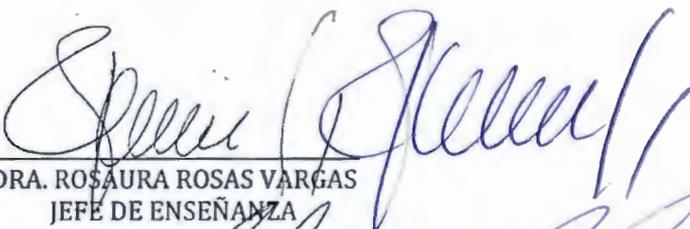
Tutores: Dr. Napoleón González Saldaña  
Maestro Chiharu Murata

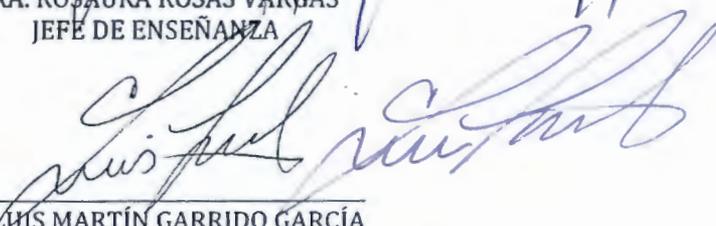


México, D.F.

2013

# SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO EN NIÑOS: REVISIÓN DE LOS ÚLTIMOS 8 AÑOS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

  
DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS  
JEFE DE ENSEÑANZA

  
DR. LUIS MARTÍN GARRIDO GARCÍA  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO

  
DR. NAPOLEÓN GONZÁLEZ SALDANA  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE INFECTOLOGÍA  
TUTOR DE TESIS

  
MAESTRO CHIHARU MURATA  
ASESOR METODOLÓGICO



## **AGRADECIMIENTOS**

Todo mi cariño y agradecimiento para:

Dios

Mi familia, amigos y compañeros

Dr. Napoleón González Saldaña, jefe del servicio de Infectología, INP

Maestro Chiharu Murata, profesor de Investigación, INP

Dr. Marte Hernández Porras, Dra. Mercedes Macías Parra, Dra. Patricia Saltigeral Simental, Dr. Luis Xochihua Díaz, Dr. Agustín de Colsa Ranero, Dr. Francisco Otero Mendoza, Dr. José Luis Castañeda Narváez, Dra. Hilda Hernández y Dra. Virginia Díaz, médicos adscritos al servicio de Infectología, INP

## ÍNDICE

RESUMEN ESTRUCTURADO.....	4
ANTECEDENTES.....	5
Introducción.....	5
Generalidades.....	5
Definición.....	8
Epidemiología.....	8
Etiología.....	8
Historia y clasificación.....	9
Síndrome hemofagocítico genético.....	11
Síndrome hemofagocítico reactivo.....	12
Fisiopatología.....	14
Anatomía patológica.....	17
Genética.....	18
Cuadro clínico.....	20
Diagnóstico.....	24
Pautas para el diagnóstico.....	27
Tratamiento.....	30
Pautas del tratamiento.....	33
Pronóstico.....	37
Infección asociada a síndrome hemofagocítico.....	38
Síndrome hemofagocítico asociado a virus.....	39
Virus de <i>Epstein Barr</i> : Epidemiología, diagnóstico y tratamiento.....	39
Otros virus herpéticos.....	45
VIH.....	46
Influenza.....	46
Otros virus.....	47
Síndrome hemofagocítico asociado a bacterias, hongos y parásitos.....	47
Síndrome hemofagocítico asociado a bacterias y micobacterias.....	47
Parásitos.....	48
Hongos.....	48
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	48
JUSTIFICACIÓN.....	48
OBJETIVO PRIMARIO.....	49
OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	49
METODOLOGÍA.....	49
Tipo de estudio.....	49
Población.....	49
Criterios de inclusión.....	50
Criterios de exclusión.....	50
Ubicación y tiempo del estudio.....	50
Variables.....	50
Procedimiento.....	50
Análisis estadístico.....	50
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	51
RESULTADOS.....	51
DISCUSIÓN.....	54
CONCLUSIÓN.....	58
REFERENCIAS.....	59
ANEXO 1.....	60
ANEXO 2.....	62
ANEXO 3.....	68
CUADROS.....	69
FIGURAS.....	77

## RESUMEN ESTRUCTURADO

**Antecedentes.** El síndrome hemofagocítico (SHF) secundario puede darse como una respuesta inmune exagerada por infección severa. Se le ha descrito más comúnmente asociado a virus, pero también puede asociarse a bacterias, hongos ó parásitos.

**Objetivos.** Determinar la frecuencia del agente etiológico principal y los microorganismos asociados con síndrome hemofagocítico reactivo diagnosticado entre 2005 y 2012 en el Instituto Nacional de Pediatría. Describir las características clínicas epidemiológicas al momento del diagnóstico de los casos.

**Metodología.** Estudio retrospectivo, observacional, transversal y descriptivo. Se revisaron los expedientes de pacientes con síndrome hemofagocítico atendidos en el INP desde 2005 hasta 2012. Se registraron la edad (0 a 15 años), sexo, hallazgos clínicos (fiebre, hepatomegalia, esplenomegalia, adenomegalias, ictericia, sangrado), resultados de laboratorio (trombocitopenia, anemia, hipertrigliceridemia), serologías para agentes específicos, positividad en cultivos o resultados de biología molecular, tratamiento (antibioticoterapia, IgG intravenosa, esteroides y etopósido) y desenlace (recuperación, recurrencia y muerte). Se realizaron además múltiples asociaciones entre las variables.

**Resultados.** Se registraron 39 casos, 21 (54%) fueron del sexo masculino, 18 (46%) fueron del sexo femenino; la mediana fue de 3 años de edad (0 a 15 años); 36 (92%) presentaron fiebre y hepatomegalia, 32 (82%) esplenomegalia, 16 (41%) ictericia, 15 (38%) adenomegalias, y 13 (33%) sangrado; en cuanto a hallazgos de laboratorio, 35 (90%) tuvieron anemia, 33 (85%) trombocitopenia, y 32 (82%) hipertrigliceridemia. El síndrome hemofagocítico secundario a infección se presentó en 19 casos (49%). Se identificó como etiología al virus de *Epstein Barr* en 13 casos (33% del total y 68% del secundario asociado a infección), seguido de *Brucella* 2 casos (5% del total y 11% del secundario asociado a infección), Citomegalovirus, *Salmonella enteritidis*, Leishmania y hepatitis A, un caso cada uno (3% del total y 5% del secundario asociado a infección). Además, el VEB se encontró en otros 3 casos como agente desencadenante, con lo que incrementó su hallazgo a 41%. Se administró antibioticoterapia en 36 pacientes (92%), esteroide sistémico en 34 (87%), IgG intravenosa en 29 (74%), y etopósido en 28 (72%). Presentaron recuperación 32 pacientes (82%), de los cuales tuvieron recurrencia 16 (41%) y fallecieron 18 (46%). Cuatro de 5 pacientes (80%) con linfohistiocitosis hemofagocítica familiar tenían menos de 2 años. El etopósido se empleó principalmente en el síndrome hemofagocítico primario en 9 de 10 casos (90%) y secundario asociado a infección en 15 de 19 casos (79%). El sangrado y la anemia fueron factores asociados con desenlace fatal, ya que 9 de 13 pacientes (69%) con estos hallazgos fallecieron. Además presentaron desenlace fatal 7 de 13 pacientes (54%) con infección por VEB, lo que correspondió al total de muertes por síndrome hemofagocítico asociado a infección.

**Conclusiones.** El virus de *Epstein Barr* continúa siendo el principal agente etiológico del síndrome hemofagocítico. Es fundamental el diagnóstico y tratamiento oportunos.

# ANTECEDENTES

## Introducción

El síndrome hemofagocítico, provocado por diversas etiologías, está caracterizado por inflamación multisistémica (compromiso de la regulación de la inflamación). Es un proceso reactivo que resulta de una activación prolongada y excesiva de células presentadoras de antígeno (macrófagos, histiocitos) y células T CD8, sin vías naturales de control. La hemofagocitosis es el resultado de la actividad de macrófagos e histiocitos y es el hallazgo característico por el que tomó su nombre.<sup>1,2</sup>

La linfohistiocitosis hemofagocítica se refiere a todas las variantes de esta patología, y el síndrome de activación macrófagica, a la variante asociada con enfermedad autoinmune. Los casos primarios se asocian con la forma familiar autosómica recesiva y los secundarios con inmunodeficiencias primarias, infección, malignidad y enfermedades autoinmunes.<sup>1</sup>

El síndrome hemofagocítico es la complicación más temida de una infección por virus de *Epstein Barr* (VEB). Es una enfermedad altamente mortal si no se trata o no se trata de manera oportuna. El diagnóstico del síndrome hemofagocítico es un reto, ya que no hay un estudio diagnóstico sencillo y único, y permanece como un desorden sindromático con una combinación de hallazgos típicos que al inicio generalmente están ausentes pero van apareciendo conforme avanza la enfermedad. Debido a estas dificultades diagnósticas, el diagnóstico de síndrome hemofagocítico generalmente es tardío y se establece sólo cuando el paciente se encuentra ya grave en una unidad de cuidados intensivos.<sup>3</sup>

La importancia de dar a conocer este síndrome, radica en que un diagnóstico precoz y una terapia agresiva puede mejorar significativamente el pronóstico de esta enfermedad.

## Generalidades

Los histiocitos son una población mayor de células dentro del sistema inmune innato. Las funciones normales de los histiocitos incluyen fagocitosis, presentación de antígenos y activación del sistema inmune adaptativo a través del contacto y señalización de citocinas.<sup>2</sup> La fagocitosis es una de las principales funciones del histiocito o macrófago tisular. La proliferación de los histiocitos se conoce como histiocitosis.<sup>4</sup>

Las células NK y T NK juegan un rol importante en la respuesta inmune adecuada a estímulos nocivos externos y son críticos para la prevención y control de condiciones autoinmunes y reacciones severas a infecciones virales. Las células NK forman una línea de defensa en contra de patógenos intracelulares, como virus. Las células NK modulan las respuestas iniciales de células presentadoras de antígenos a los

patógenos (probablemente a través de señalización de citocinas), atenuando así la activación subsecuente de células T. Las células NK también juegan un rol en el sacrificio de células T activadas e histiocitos en estadíos tardíos de la activación de antígenos, contribuyendo así a la contracción de la respuesta inmune.<sup>2</sup>

La activación de la apoptosis también es crítica para la contracción de las células T activadas en las poblaciones. Así como la citotoxicidad de las células NK, ésta está dirigida por citotoxicidad mediada por gránulos.<sup>2</sup>

El síndrome hemofagocítico o también llamado síndrome de activación macrófaga o linfocitosis hemofagocítica, es una enfermedad rara, grave y hasta fatal a pesar de tratamiento.<sup>4,5</sup> Existe actualmente disparidad en la nomenclatura de este síndrome, y es así como a nivel de la reumatología pediátrica se mantiene el término de síndrome de activación de macrófago, mientras que para los hematooncólogos esta enfermedad está incluida dentro de las diferentes variedades de histiocitosis.<sup>6</sup> Representa un estado hiperinflamatorio severo y agresivo con grandes dificultades diagnósticas y terapéuticas, incluyendo un espectro de condiciones heredadas y adquiridas.<sup>3</sup> Es una alteración reactiva del sistema fagocítico-mononuclear.<sup>4</sup> Está ocasionado por una disregulación en la función de las células T, natural killer y activación exagerada de macrófagos, lo que resulta en una respuesta inmune altamente estimulada pero inefectiva, con activación y proliferación generalizada y benigna de linfocitos o histiocitos con hemofagocitosis descontrolada en médula ósea, bazo y/o ganglios, y sobreproducción de citocinas, además de aumento en la destrucción de las células hematológicas, daño celular y disfunción multiorgánica.<sup>3-5</sup> Se le clasificaba dentro de las histiocitosis tipo II:<sup>4,6</sup>

<b>Clase</b>	<b>Clasificación histiocitosis</b>
I	Histiocitosis de células de Langerhans
II	Linfocitosis hemofagocítica familiar Síndrome hemofagocítico secundario
III	Leucemia monocítica (FAB M4 y M5) histiocitosis maligna

*Tomado de: Verdugo LP, Rodríguez ZN, Tordecilla CJ, Soto AV. Síndrome hemofagocítico secundario en pediatría. Experiencia clínica en ocho casos. Rev Chil Pediatr. 2005; 76(4): 397-403.*

Sin embargo, en la actualidad se encuadran dentro del grupo de alteraciones histiocitarias, en el subgrupo de enfermedades no malignas con un comportamiento biológico variable:<sup>5</sup>

## Clasificación contemporánea de las alteraciones histiocitarias

1. Alteraciones con comportamiento biológico variable
  - 1-a: Relacionadas con las células dendríticas
    - Histiocitosis de células de Langerhans
    - Enfermedades secundarias de las células dendríticas
    - Xantogranuloma juvenil y alteraciones relacionadas
    - Histiocitomas solitarios de fenotipos dendríticos diversos
  - 1-b: Relacionadas con los macrófagos
    - Síndromes Hemofagocíticos
      - Linfohistiocitosis Hemofagocítica Primaria (Familiar/Esporádica)
      - Síndrome hemofagocítico secundario
        - Asociado a infecciones
        - Asociado a enfermedades malignas
        - Otros
    - Enfermedad de Rosai-Dorfman (Histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva)
    - Histiocitoma solitario de fenotipo macrófago
2. Alteraciones malignas
  - 2-a: Relacionadas con los monocitos
    - Leucemias
      - Leucemia Monocítica Aguda (M5 A y B)
      - Leucemia Mielomonocítica aguda (M4)
      - Leucemia Mielomonocítica crónica
    - Sarcoma monocítico extramedular
  - 2-b: Relacionadas con las células dendríticas
    - Sarcoma histiocítico localizado o diseminado con fenotipo variable de célula dendrítica (folicular, interdigitante, etc...)
  - 2-c: Relacionadas con los macrófagos
    - Sarcoma histiocítico localizado o diseminado con fenotipo macrófago

Tomado de: Fernández-Delgado R, Mares FJ, Donat J. Síndrome de activación macrófaga. *An Pediatr (Barc)* 2005; 62(4):365-369.

La hemofagocitosis es parte de un síndrome similar a sepsis.<sup>3</sup> El síndrome se caracteriza por proliferación histiocítica reactiva con hemofagocitosis en médula ósea, bazo y ganglios linfáticos, fiebre, hepatoesplenomegalia, citopenias que afectan por lo menos 2 de las 3 líneas celulares, coagulopatía con hipofibrinogenemia, disfunción hepática, hipertrigliceridemia e hiperferritinemia.<sup>3,7,8</sup> El síndrome hemofagocítico puede ser primario (familiar), de etiología genética; o secundario, asociado con malignidad como linfomas de células T o NK o carcinomas, enfermedades autoinmunes o infecciones.<sup>3,4,7,8</sup> Las infecciones asociadas con el síndrome hemofagocítico más frecuentemente son virales, particularmente por virus de *Epstein Barr*.<sup>9</sup> Sin embargo, también se cuentan otros virus herpéticos como CMV, herpes

simple y herpes 8, VIH, influenza, parvovirus, varicela zoster y hepatitis, así como microorganismos bacterianos, micóticos y parasitarios.<sup>3,7,8</sup>

## **Definición**

El síndrome hemofagocítico es una entidad clinicopatológica potencialmente mortal, caracterizada por un desorden o una función aberrante, alterada o ausente del sistema fagocítico mononuclear, es decir de macrófagos, células T citotóxicas y natural killer.<sup>4,7,9</sup> Esta disregulación resulta en la activación inmunológica descontrolada e inefectiva, generando daño celular y disfunción multiorgánica así como proliferación y activación de macrófagos benignos con hemofagocitosis a través del sistema reticuloendotelial causando pancitopenia, hepatoesplenomegalia y linfadenopatías.<sup>7</sup> Los principales desencadenantes son los agentes infecciosos, especialmente virus del grupo herpes.<sup>3</sup>

## **Epidemiología**

Es difícil conocer la frecuencia del síndrome hemofagocítico, pues posiblemente está subdiagnosticado.<sup>5</sup> Existen antecedentes familiares en menos de la mitad de los casos de síndromes hemofagocíticos primarios. En otros casos se puede sospechar la participación familiar por presentarse en edades muy tempranas, con consanguineidad de los padres, pero más de un 25% de los casos se presentan de forma esporádica, sin ninguna historia familiar. Las formas secundarias pueden observarse a cualquier edad, siendo más frecuentes en pacientes inmunodeprimidos, pero pueden presentarse también en niños previamente sanos, en particular las formas asociadas a procesos virales, especialmente con el VEB.<sup>5</sup> El síndrome hemofagocítico asociado a VEB tiene una relativa alta incidencia en países asiáticos, particularmente en Japón.<sup>3</sup> Por otro lado, se ha reportado más frecuentemente en varones (67%).

## **Etiología**

Se menciona a detalle la etiología dentro del apartado de clasificación. Sin embargo, se hace énfasis que en el 41% de los casos se ha documentado la existencia de una infección vírica asociada, siendo los agentes implicados patógenos comunes (virus de *Epstein-Barr*, citomegalovirus, adenovirus, parvovirus, virus de la hepatitis B, herpes y coxsackie); lo que sugiere que los virus pueden ser un estímulo sobreañadido para el desarrollo de síndrome hemofagocítico en personas genéticamente predisuestas.<sup>5</sup>

Los procesos asociados a síndrome hemofagocítico reactivo son muy numerosos, y en ellos los síntomas de la enfermedad de base estarán presentes además del cuadro clínico del síndrome hemofagocítico.<sup>5</sup>

A continuación se presenta un cuadro con la etiología del síndrome hemofagocítico reactivo:<sup>5</sup>

## Etiología de la linfocitosis hemofagocítica secundaria

1. Infecciones:	
1-a: Víricas:	
Citomegalovirus	Virus de Epstein-Barr
Virus Herpes	VIH
Adenovirus	Virus Varicela-Zoster
Parvovirus	Hepatitis
Coxsackie	
1-b: Bacterianas:	
Salmonella	Rickettsia
Enterobacterias	Mycobacterium Tuberculosis
1-c: Fúngicas:	
Aspergillus	Candida Albicans
Histoplasma Capsulatum	
1-d: Parasitarias:	
Leishmania	Plasmodium
2. Hemopatías malignas	
Leucemia Aguda	
Linfoma	
3. Enfermedades Inflammatorias	
Artritis reumatoide juvenil de comienzo sistémico	
Lupus eritematoso diseminado	
Paniculitis histiomacrofágica	
4. Fármacos	
Emulsiones lipídicas de nutrición parenteral	
Sales de oro	
Salazopirina	
Acido Acetil-Salicílico	
Indometacina	

Tomado de: Fernández-Delgado R, Mares FJ, Donat J. Síndrome de activación macrofágica. *An Pediatr (Barc)* 2005; 62(4):365-369

### Historia y clasificación

El síndrome hemofagocítico familiar es conocido como esporádico o linfocitosis familiar, y se describió por primera vez en 1939 por Scott y Robb-Smith, sugiriéndose una herencia autosómica recesiva.<sup>4,7</sup> La vigilancia de esta enfermedad se hizo mundial cuando en 1979 Risdall et al publicaron sus observaciones sobre este síndrome en 19 pacientes con enfermedad viral de base y cuadro clínico sugestivo de histiocitosis maligna pero con histiocitos maduros con intensa hemofagocitosis, al cual le denominaron "síndrome hemofagocítico asociado a virus" debido a que el cuadro clínico mejoraba al controlar el cuadro infeccioso.<sup>4,7</sup> Ahí se replanteó la clasificación de las histiocitosis en el niño.<sup>4</sup> Desde entonces se ha identificado al virus de *Epstein*

*Barr* como el principal factor desencadenante que produce hemofagocitosis en este desorden, y se han documentado en la literatura varios reportes de casos fatales de síndrome hemofagocítico asociado a virus de *Epstein Barr*, aunque aún no sea del todo comprendido.<sup>9</sup>

Por otro lado, el síndrome clínico de hemorragia aguda, insuficiencia hepática y anomalías neurológicas en los pacientes con artritis idiopática juvenil sistémica fue descrito por primera vez por Hadchouel et al en 1985. El término síndrome de activación de macrófago fue propuesto en 1993<sup>1</sup> por los mismos investigadores, quienes encontraron evidencia de la activación del sistema monocito-macrófago en pacientes con el síndrome y señalaron que sus características clínicas son muy similares a las observadas en otros síndromes hemofagocíticos. Recientemente, el reconocimiento de que el síndrome de activación de macrófago pertenece a las linfocitosis hemofagocíticas ha dado lugar a una propuesta para cambiar el nombre de síndrome de activación de macrófago de acuerdo con las clasificaciones contemporáneas de las linfocitosis hemofagocíticas. En la actualidad, el síndrome de activación de macrófago se clasifica entre las formas secundarias o adquiridas de linfocitosis hemofagocítica.<sup>10</sup>

Así, este desorden se divide en primario o síndrome hemofagocítico genético y secundario o síndrome hemofagocítico reactivo:<sup>5-7</sup>

1) Forma Primaria o Linfocitosis Hemofagocítica Familiar (LHHF), de herencia autosómica recesiva, de aparición durante los primeros años de vida (época de la lactancia o preescolar), de curso invariablemente fatal en menos de dos meses en ausencia de tratamiento. La causa radica en diversas mutaciones genéticas, siendo las más frecuentes las del gen de la perforina 2, proteína membranolítica expresada en los gránulos citoplásmicos de las células T citotóxicas y NK. En ocasiones, sobre la base de esta alteración genética, la causa desencadenante es una infección. Por ello, puede existir cierta confusión entre formas primarias y secundarias, por lo que se debe realizar investigación genética en todos los pacientes. Su incidencia es de 1-2 casos por millón de niños por año según estudios realizados en Suecia y el Reino Unido.<sup>5,6</sup>

2) Forma secundaria o linfocitosis hemofagocítica secundaria (LHHS), asociada a infecciones (frecuentemente en pacientes afectos de inmunodeficiencia), enfermedades inflamatorias, malignas o drogas, de aparición a edad variable, con sintomatología semejante a la primaria, pero, generalmente, con menor gravedad y menos manifestaciones neurológicas. Su incidencia no es inferior a la de la primaria, aunque no existen estudios epidemiológicos clarificadores.<sup>5,6</sup>

A continuación se detallan las características de cada grupo:

## Síndrome hemofagocítico genético

El síndrome hemofagocítico genético se divide en 2 subgrupos dependiendo si está asociado con inmunodeficiencias o no.<sup>7</sup> La linfohistiocitosis hemofagocítica es el prototipo del síndrome hemofagocítico, y ocurre más comúnmente en niños. Se desencadena por varios agentes infecciosos pero las inmunodeficiencias familiares o no familiares generalmente contribuyen al desarrollo de la enfermedad en la infancia.<sup>9</sup>

### *Familiar*

La forma familiar de la linfohistiocitosis hemofagocítica se describió por primera vez en 1952, y se estima una incidencia de 0.12 en 100,000 a 1 en 30,000-50,000 nacimientos.<sup>1,2</sup> La linfohistiocitosis hemofagocítica familiar se manifestará en el primer año de vida en el 70-80% de los casos, aunque con la mayor disponibilidad de exámenes genéticos, es evidente que el primer episodio significativo de linfohistiocitosis hemofagocítica puede ocurrir a lo largo de toda la vida, desde prenatal hasta la séptima década. Solamente el 10% de los casos es sintomático en las primeras 4 semanas de edad y muy pocos tienen síntomas al nacer.<sup>1,2</sup> En estudios de cohortes, la mitad de los casos con un hermano afectado provienen de matrimonios consanguíneos.<sup>1</sup> En esta patología se ha descrito una mutación del gen de la perforina (PRF 1), presente en el 15-25% de los pacientes, que causaría una menor expresión de este gen, lo que alteraría la función citolítica de las células natural killer y linfocitos T. Esto llevaría a una falla en la eliminación de las células infectadas, activación persistente de los linfocitos T con una hiperproducción de citocinas que serían responsables del daño tisular y de las manifestaciones clínicas.<sup>1,4</sup> Se han descrito muchas otras mutaciones genéticas en casos esporádicos del síndrome hemofagocítico.<sup>7</sup>

### *Asociado a inmunodeficiencias*

Las inmunodeficiencias que se han asociado con linfohistiocitosis hemofagocítica son el síndrome de Chediak-Higashi, el síndrome de Griscelli y el síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X.<sup>1</sup>

En el síndrome de Chediak-Higashi (AR, albinismo oculocutáneo, pelo plateado, inclusiones gigantes en los leucocitos) se describe como fase acelerada de la enfermedad a la presentación de linfohistiocitosis hemofagocítica. En el síndrome de Griscelli tipo 2 (AR, hipopigmentación, deficiencia funcional de neutrófilos), los episodios de linfohistiocitosis hemofagocítica son frecuentes y asociados a la mortalidad de la enfermedad. En el síndrome linfoproliferativo ligado al X (XL, Purtilo) la infección por virus de *Epstein Barr* (VEB) es el gatillo para la linfohistiocitosis hemofagocítica, que es la causa de muerte en la mitad de los casos.<sup>1</sup>

## Síndrome hemofagocítico reactivo

### *Asociado a infección*

La primera descripción de esta asociación relacionó linfocitosis hemofagocítica con infección viral en adultos con trasplantes de órganos; los casos se identificaron como linfocitosis hemofagocítica asociado a virus, pero infecciones por bacterias, protozoarios y hongos también han sido asociados. En muchos de los casos no se identifica una inmunosupresión o inmunodeficiencia de fondo que explique la asociación entre infección y la linfocitosis hemofagocítica.<sup>1</sup>

Muchos virus pueden desencadenar el síndrome hemofagocítico, sin embargo, más del 50% de los casos están asociados con virus herpes, y dentro de ellos, VEB es el más frecuente. La linfocitosis hemofagocítica asociada con VEB es más común en población pediátrica y es de mal pronóstico, en especial en inmunocomprometidos. Citomegalovirus contribuye con el 30%-50% de los casos de linfocitosis hemofagocítica asociada a virus. Otros virus descritos son herpes simple, parvovirus, adenovirus, hepatitis, rubéola, sincicial respiratorio, coxsackie, influenza y VIH. Dos casos fueron reportados durante la pandemia 2009 de influenza A H1N1.<sup>1</sup> La mayoría de los pacientes eran inmunocomprometidos en la primera descripción del síndrome hemofagocítico asociado a virus en 1979. La mayoría de los pacientes en reportes subsecuentes no tiene inmunodeficiencia conocida genética o adquirida.<sup>7</sup>

Histoplasmosis es la infección por hongos que se asocia con mayor frecuencia a linfocitosis hemofagocítica. Hay reportes frecuentes también de asociación con Leishmania. Se ha reportado la asociación con *Aspergillus*, *Candida* y *Criptococo*. Algunos casos se describieron en infecciones por *Plasmodium*, *Pneumocystis jirovecii*, *Toxoplasma*, *Babesia*, micobacterias, *Mycoplasma*, *Brucella*, *Borrelia* y *Ehrlichia*.<sup>1</sup>

La infección tiene un rol importante en la etiología del síndrome hemofagocítico, sin embargo, no hay información acerca de la incidencia de esta enfermedad asociada a infección. El síndrome hemofagocítico puede simular clínicamente una infección y por tanto puede ser difícil sospechar su coexistencia. Una infección puede precipitar el síndrome hemofagocítico tanto primario como secundario.<sup>7</sup>

### *Asociado a malignidad*

En un estudio en adultos se describió la asociación con una incidencia anual de 0.36/100,000 individuos, un curso de linfocitosis hemofagocítica agresivo, con infección concomitante y mortalidad en la mitad de los casos.<sup>1</sup>

La linfocitosis hemofagocítica puede ocurrir antes o durante el tratamiento de la malignidad, o bien, ser la primera manifestación clínica del caso. Se considera como la asociación con el peor pronóstico; la peor sobrevida se ha reportado en linfomas T/NK. En los casos de linfoma no Hodgkin T con linfocitosis hemofagocítica, se ha descrito una sobrevida promedio de 40 días si no se da tratamiento específico para

el síndrome. La asociación con malignidad es más frecuente en adultos que en niños. Hay reportes de casos con linfoma de Hodgkin y enfermedad de Castleman.<sup>1</sup>

#### *Por síndrome de activación macrofágica*

Se identifica como síndrome de activación de macrófago a la linfocitosis hemofagocítica asociada con enfermedades autoinmunes.<sup>1</sup> Aunque su incidencia se desconoce, el síndrome es extraordinariamente raro en la práctica pediátrica y se ha observado en pacientes con diversas enfermedades reumatológicas, tales como artritis idiopática juvenil sistémica o enfermedad de Still, lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis y sarcoidosis.<sup>6</sup>

Se observa más frecuentemente en la artritis idiopática juvenil, generalmente se desarrolla en las fases más tempranas de la enfermedad y puede ser la manifestación inicial, aunque se ha descrito su aparición hasta 14 años posterior al diagnóstico. En la mayoría de los pacientes, la enfermedad primaria está activa al momento del desarrollo del síndrome de activación de macrófago, pero no es la regla. Aunque la mayoría de las veces se carece de un factor precipitante del síndrome hemofagocítico, se han asociado diversos desencadenantes, como la reactivación de la enfermedad de base, toxicidad de medicamentos (aspirina u otros AINEs, sulfasalazina, o metotrexato), infecciones virales, una segunda administración de sales de oro o efectos adversos de medicamentos biológicos (etanercept).<sup>6,10,11</sup>

En un reporte de 26 casos con enfermedades sistémicas, se encontró asociado con lupus, artritis reumatoidea, síndrome de Sjögren, enfermedad de Kawasaki, poliarteritis nodosa, sarcoidosis, dermatomiositis, fiebres periódicas y enfermedad mixta de tejido conectivo. Sin embargo, muchos de estos casos tenían enfermedades infecciosas concomitantes.<sup>1</sup>

En 9 casos pediátricos reportados en 2007, la edad tuvo un intervalo de 10 a 17 años; en la mitad de los casos los diagnósticos de lupus eritematoso sistémico y síndrome de activación de macrófago fueron simultáneos.<sup>1</sup>

A continuación se resume en una tabla la clasificación del síndrome hemofagocítico:<sup>7</sup>

---

#### ***Clasificación del síndrome hemofagocítico***

---

Síndrome hemofagocítico primario o genético

---

Linfocitosis hemofagocítica familiar

Síndromes de inmunodeficiencias

-Síndrome Chediak-Higashi

-Síndrome de Griscelli

-Síndrome linfoproliferativo ligado al X

-Síndrome de Wiskott Aldrich

-Inmunodeficiencia combinada severa

-Intolerancia a la proteína lisisúrica

-Síndrome Hermansky-Pudlak

---

---

## Síndrome hemofagocítico secundario o reactivo

---

### Síndrome hemofagocítico asociado a infección

#### -Síndrome hemofagocítico asociado a virus

Infección por herpes virus (herpes simple, varicela zoster, citomegalovirus, virus *Epstein Barr*, herpes virus humano tipo 6, herpes virus humano tipo 8)

VIH

Otros virus: adenovirus, virus de hepatitis, parvovirus, influenza

#### -Otras infecciones asociadas con síndrome hemofagocítico

Bacterias incluyendo micobacterias y espiroquetas

Parásitos

Hongos

Linfohistiocitosis hemofagocítica asociada a malignidad (especialmente linfohistiocitosis hemofagocítica asociada a linfoma)

### Síndrome de activación de macrófago (asociado con enfermedades autoinmunes)

---

*Tomado de: Roupheal NG, Talati NJ, Vaughan C, Cunningham K, Moreira R, Gould C. Infections associated with haemophagocytic syndrome. Lancet Infect Dis 2007; 7:814-22.*

Históricamente, esta distinción ayudó a diferenciar entre los casos de síndrome hemofagocítico que se presentaban durante la infancia (antes de los 6 meses en un 65% y de los 2 años en un 80%) y causaban un alto índice de mortalidad (definido como síndrome hemofagocítico primario) de casos que se presentaban más tardíamente, asociados con enfermedades subyacentes tales como inmunodeficiencias, neoplasias hematológicas, infecciones y enfermedades autoinmunes, y tenían mejor pronóstico (síndrome hemofagocítico secundario).<sup>4,7</sup>

Sin embargo, esta distinción puede ser artificial.<sup>4,7</sup> Primero, el síndrome hemofagocítico primario puede ocurrir a cualquier edad, no sólo durante la infancia ó la niñez temprana. Segundo, se encuentra mutación genética subyacente en sólo el 40% de los pacientes con síndrome hemofagocítico primario. Tercero, tanto el síndrome primario como el secundario pueden desencadenarse por un proceso infeccioso, además los pacientes que desarrollan linfohistiocitosis hemofagocítica más allá de la infancia temprana o en el contexto de infección por VEB o de enfermedades autoinmunes pueden compartir algunas de las mismas etiologías genéticas así como los pacientes con enfermedad familiar documentada.<sup>2,7</sup> Finalmente, algunos casos secundarios de síndrome hemofagocítico conllevan una mayor mortalidad que aquella del síndrome hemofagocítico primario.<sup>5,7</sup>

## Fisiopatología

La fisiopatología aún no es bien conocida, pero está relacionada con inflamación multisistémica y una activación descontrolada, prolongada y excesiva de células presentadoras de antígeno (monocitos, macrófagos e histiocitos) y alteración de regulación del linfocito T, con proliferación excesiva y migración ectópica, y excesiva producción de citocinas.<sup>2,4,5,10</sup> Se han observado además anormalidades en la función (pero raramente en la cantidad) de células NK en una proporción de pacientes con todas las formas de linfohistiocitosis hemofagocítica. Los hallazgos clínicos asociados

con inflamación sistémica como fiebre elevada prolongada y hepatitis reflejan este daño inmunológico.<sup>1,2,6</sup>

Un defecto en la citotoxicidad mediada por gránulos (perforinas/granzimas), que es importante tanto para la eliminación de las células infectadas como para la terminación de la respuesta inmune, parece ser el factor subyacente que predispone a un individuo al síndrome hemofagocítico.<sup>7,10</sup> Además se sugiere que los macrófagos son estimulados por las citocinas producidas por los linfocitos T activados, especialmente los CD8, produciendo éstos a su vez otras citocinas, lo que perpetúa el fenómeno de disregulación inmune.<sup>4,6,10</sup>

La deficiencia en la actividad citolítica resulta en una activación persistente de los linfocitos e histiocitos. Esta respuesta inmune descontrolada favorece la hipersecreción de citocinas proinflamatorias (como interferón gamma, factor de necrosis tumoral alfa, interleucina 6, interleucina 8, interleucina 10, interleucina 16, interleucina 18 y factor estimulador de macrófagos), una sobrerregulación de adhesión molecular y moléculas en monomacrófagos del complejo mayor de histocompatibilidad I y II, y una expansión de los monocitos inflamatorios (por ejemplo un incremento en la expresión CD14/CD16). Estos mediadores son secretados por los histiocitos activados y los linfocitos T, los cuales infiltran diferentes tejidos. Los gatillos que disparan esta serie de eventos probablemente utilizan vías propias de cada uno de ellos (virus, bacterias, hongos, autoinmunidad, medicamentos). Esta respuesta inflamatoria exagerada es responsable de necrosis y falla orgánica y resulta en proliferación descontrolada y actividad fagocítica de los histiocitos.<sup>2,6,7,10</sup>

Los linfocitos T y células NK, incapaces de destruir sus dianas, se mantienen activados y en situación de proliferación, produciendo las citocinas previamente señaladas (IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL6 y GM-CSF). Esta reacción inflamatoria excesiva origina un daño tisular extenso y diseminado que, en definitiva, conduce a la grave afectación hepática, pulmonar, cerebral, y de otros órganos. Recientemente se ha podido observar la presencia de infiltración hepática diseminada por linfocitos T-CD8, productores de IFN- $\gamma$  y de macrófagos productores de TNF- $\alpha$  e IL-6 en niños afectados de síndrome hemofagocítico de diferentes etiologías (primaria o secundaria a infecciones, nutrición parenteral o artritis reumatoide juvenil).<sup>5</sup>

Estudios de niveles de citocinas en sangre y tejidos han indicado niveles circulantes persistentemente elevados de múltiples citocinas proinflamatorias durante la enfermedad sintomática, las cuales producen alteraciones progresivas de diferentes órganos, que causan la muerte del paciente.<sup>1</sup> Recientemente, los análisis de expresión genética de muestras de células mononucleares de pacientes con distintos genotipos de linfocitosis hemofagocítica han demostrado consistentemente expresión elevada de IL 1b, TNF alfa, IL-6 e IL-8, IFN-gamma y GM-CSF como resultado de la propia proliferación o de una apoptosis reducida, dando lugar a los signos y síntomas que caracterizan estos síndromes.<sup>2,5</sup> La elevación de niveles plasmáticos de interferón gamma se ha descrito en poblaciones asiáticas con síndrome hemofagocítico

secundario a VEB. Se cree que la "hipercitocinemia" y posiblemente la "hiperquimioquinemia" generada por activación descontrolada de histiocitos y células T subyace la disfunción orgánica progresiva que eventualmente conlleva a la muerte en los pacientes afectados. Estos signos y síntomas incluyen fiebre, hiperlipidemia, activación endotelial/coagulopatía, hepatitis, vasculitis del sistema nervioso central y desmielinización, enfermedad inflamatoria pulmonar con síndrome de distrés respiratorio e hiperplasia o aplasia medular. La hemofagocitosis, el hallazgo característico por el cual se nombró al padecimiento, es el producto de macrófagos/histiocitos activados.<sup>1,2,6</sup>

Desde 1999, se han asociado diversos loci genéticos relacionados con la actividad de los gránulos de perforinas y granzimas, explicando así la función anómala o ausente de las células T citotóxicas y natural killer, característicos de la enfermedad. También se ha descrito un defecto en el inicio de la apoptosis en la linfocitosis hemofagocítica familiar.<sup>7</sup>

Característicamente en el síndrome de activación de macrófago asociado a enfermedad de Still, la mayoría de las alteraciones descritas pueden explicarse por la infiltración histiocítica de los parénquimas, en tanto que las anomalías de la coagulación parecen ser causadas por la sobreposición de fenómenos vasculíticos propios de la artritis idiopática juvenil, infiltración macrófaga a nivel hepático que implica una disminución del fibrinógeno y de factores de coagulación dependientes de vitamina K, además de una incapacidad de degradar factores procoagulantes y, por último la activación macrófaga que lleva a una liberación masiva de proteasas (que activan el plasminógeno) y liberación de TNF- $\alpha$ , que en grandes concentraciones, es capaz de inducir una coagulación intravascular diseminada. Otro hallazgo interesante es el aumento de los niveles de triglicéridos, el que se relacionaría con la liberación de diversas citocinas, especialmente TNF- $\alpha$ , que reduce la actividad de la lipoproteinlipasa. Se reconocen cada vez más las mutaciones en los genes de la vía citolítica en los niños que desarrollan síndrome de activación de macrófago como parte de enfermedades reumatológicas.<sup>6</sup>

Se han encontrado deficiencias inmunológicas en el 60% de los casos, lo que sugiere que el estado inmune subyacente del paciente cumple un rol importante en el desarrollo de esta entidad clínica. La actividad exagerada del linfocito T se refleja en un aumento de la beta 2 microglobulina sérica y urinaria, aumento del receptor soluble de IL-2, aumento de los niveles de CD8 y factor de necrosis tumoral alfa y gamma en suero.<sup>4,6</sup>

Además, se ha descrito que la IL-18 podría jugar un rol crucial en los síndromes hemofagocíticos asociados con enfermedades autoinmunes, y que ésta se correlacionaría positivamente con los niveles de ferritina sérica, el que constituye un marcador de actividad de la enfermedad.<sup>6</sup>

Así pues, todas las manifestaciones clínicas y alteraciones de laboratorio pueden ser explicadas por la hipercitocinemia y la infiltración de tejidos por linfocitos,

macrófagos y células dendríticas, como se muestra en el cuadro siguiente. De hecho, cuando se determinan niveles de citocinas en suero se encuentran concentraciones de 10 a 1000 veces mayores que las normales.<sup>1</sup>

### Asociación entre manifestaciones clínicas y alteraciones de laboratorio con el aumento de citocinas, en pacientes con linfohistiocitosis hemofagocítica

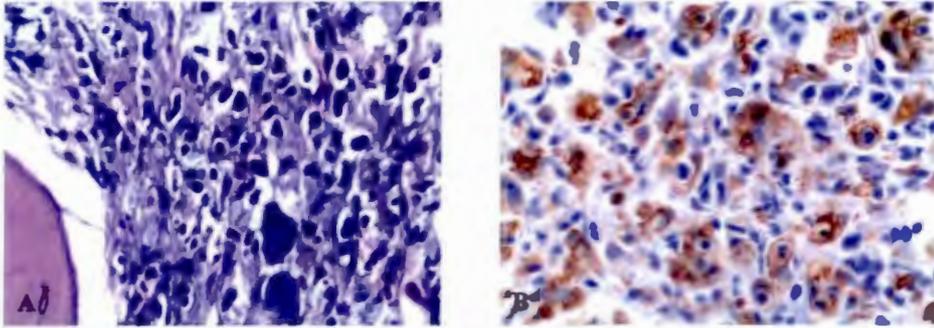
Alteración clínica o de laboratorio	Asociación con citocinas
Fiebre	↑IL-1β ↑TNFα ↑IL-6
Panocitopenia	↑TNFα ↑INFγ Hemofagocitosis
↑ Triglicéridos	↑TNFα → ↓ Lipasa de lipoproteínas
↓ Fibrinógeno	↑ Activador de plasminógeno → ↑ Plasmina → ruptura de fibrinógeno
↑ Ferritina	↑IL-1β Secreción de macrófagos activados  Infiltración tisular por linfocitos, macrófagos y células dendríticas ↑IL-1β
↓ VES	↓ Fibrinógeno
Trastornos de coagulación	Hepatopatía → ↓ Fibrina ↑IL-1β → activación de plasminógeno → activación de Factor X
Coagulación intravascular diseminada	↑TNFα ↑INFγ
Colestasis ↓ Albumina	↑INFγ
Hepatopatía	↑GM-CSF ↑INFγ → FAS/FASL producen apoptosis y daño tisular
Nefropatía	↑IL-6

Tomado de: Porros O. Linfohistiocitosis hemofagocítica. *Acta Méd Costarric.* 2011; 53(2): 71-78.

### Anatomía patológica

El examen histológico de los órganos afectados muestra típicamente un infiltrado por linfocitos e histiocitos, sin signos de malignidad, con eritrofagocitosis. Estos hallazgos pueden encontrarse en médula ósea, bazo, hígado, ganglios linfáticos y sistema nervioso central. La médula ósea es el tejido que con más frecuencia se examina para establecer el diagnóstico de la enfermedad, puesto que el aspirado medular se obtiene con facilidad incluso en casos de afectación grave del paciente. El hallazgo diagnóstico es la presencia de histiocitos activados, sin atipias, con abundante citoplasma, que está distendido por la marcada fagocitosis de elementos formes de la sangre,

principalmente eritrocitos, y sus precursores. Sin embargo, la hemofagocitosis es un hallazgo bastante frecuente en médula ósea, y no es patognomónico de los síndromes hemofagocíticos, por lo que se deben considerar conjuntamente los datos clínicos y de laboratorio para establecer el diagnóstico. Por otro lado, en fases iniciales de la enfermedad el aspirado de MO puede ser normal en un elevado porcentaje de casos, lo que contribuye a retrasar el diagnóstico y obliga a practicar biopsias de médula ósea o aspirados seriados (de elección) o a investigar la presencia de hemofagocitosis en otros tejidos.<sup>5</sup>



(A). Tinción de Giemsa de una biopsia de médula ósea. Los signos morfológicos de hemofagocitosis con numerosos macrófagos fagocitando diversos elementos celulares en el citoplasma. (B). Análisis inmunohistoquímico para CD68 en biopsia de médula ósea.

Tomado de: Torti L, Larocca LM, Massini G, Cuccaro A, Maiolo E, Santangelo R, et al. Epstein-Barr Virus (EBV)-Associated Haemophagocytic Syndrome. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2012; 4: 1-4.

La punción-aspiración de bazo es una buena técnica para establecer el diagnóstico, pero tiene un alto riesgo de complicaciones, incluso fatales. Los hallazgos histológicos hepáticos son similares a una hepatitis crónica persistente, con proliferación de células de Kupffer y hemofagocitosis en espacios porta y sinusoides. En los ganglios linfáticos, la acumulación de histiocitos es predominante en las áreas T, y en etapas más avanzadas hay depleción linfoide con escasez de centros germinales. En LCR es rara la presencia de hemofagocitosis, y el examen postmortem del cerebro revela infiltrados meníngeos y perivasculares, y a veces también parenquimatosos.<sup>5</sup>

A diferencia de la histiocitosis de células de Langerhans, en los síndromes hemofagocíticos no existe afectación de huesos y tejidos blandos adyacentes.<sup>5</sup>

## Genética

A la fecha, los defectos genéticos autosómicos recesivos asociados con linfocitosis hemofagocítica se relacionan uno con otro en el contexto de la citotoxicidad mediada por gránulos. Estos defectos genéticos interrumpen los mecanismos responsables de la apoptosis mediada por células citotóxicas a través del blanco celular o apoptosis suicida de células T activadas. El primer gen reportado en 1999 como causante de linfocitosis hemofagocítica (FHL2) y que afecta a un 15-40% de los pacientes con linfocitosis hemofagocítica fue la perforina, PRF1. Se

encuentra en 10q21-22. Es una proteína citolítica soluble, formadora de poros, sintetizada en los linfocitos citotóxicos y secuestrada, junto con las proteasas de Granzima serina, en los gránulos secretorios citotóxicos. Esta perforina altera profundamente la capacidad citolítica de las células NK y de los linfocitos T.<sup>5</sup> Cuando las células citotóxicas contactan sus dianas, un andamio citoesquelético intracelular (el centro organizador en el microtúbulo, o MTOC) se rota para enfocarse en el sitio de contacto donde la sinapsis inmunológica citotóxica se forma. Los gránulos citotóxicos son llevados a lo largo del MTOC hacia la sinapsis inmunológica donde se degranulan, permitiendo a la perforina y a la Granzima B entrar a la zona de contacto, permeabilizar la diana de la membrana celular y permitir el envío de la Granzima B al blanco celular. Una vez internalizada, la Granzima B inicia los caminos apoptóticos tanto dependientes como independientes de caspasas, eliminando así la célula diana. No se han identificado defectos de la Granzima B en asociación con la linfocitosis hemofagocítica humana.<sup>1,2,5,10</sup>

Se reportó un segundo gen responsable de la linfocitosis hemofagocítica (FHL3) en 2003: MUNC 13-4, que también participa en la función T y NK. Éste afecta a un 10-30% de los pacientes y se describió como esencial para la fusión del gránulo citolítico con otras estructuras relacionadas con la membrana citoplasmática en el proceso de degranulación.<sup>2,5,10</sup> El gen que la codifica se encuentra en 17q25.<sup>5</sup> El defecto genético responsable de la FHL-4 es la Sintaxina 11 (STX11), que se ha demostrado, así como en la deficiencia de MUNC 13-4, en degranulación defectuosa. La Sintaxina 11 es un miembro de la familia proteica SNARE, que facilita la fusión en los eventos llevados a cabo en la membrana intracelular. Recientemente se encontró que se expresa en las células NK y en las CTLs activadas. Aunque aparentemente mucho menos comunes que los defectos en el PRF1 y el MUNC 13-4, los casos atribuidos a la deficiencia de STX11 tienen una distribución mundial. Además de la STX11 se encuentra también la STXBP2, conocida como MUNC18-2. El defecto genético responsable de la FHL1 ligado al cromosoma 9 en un estudio de 2 familias extensas pakistaníes no se ha descubierto.<sup>1,2,5,10</sup>

Los desórdenes hemofagocíticos relacionados ocurren con baja frecuencia en otras 5 enfermedades genéticas que se han vinculado con función citotóxica defectuosa. Tres inmunodeficiencias distintas que están clásicamente asociadas con pseudoalbinismo debido a defectos en el transporte lisosomal se han asociado con episodios mortales de linfocitosis hemofagocítica: el síndrome de Chediak-Higashi (LYST, o CHS1), el síndrome de Griscelli (Rab27A), y el síndrome de Hermansky-Pudlak tipo II (AP3B1). El Rab27A, una Rho GTPasa pequeña, interactúa directamente con el MUNC 13-4 y se cree que juega un papel en el acoplamiento de los gránulos citotóxicos en el MTOC. Se pueden sospechar estos diagnósticos a la exploración física debido a la presencia de cabello grisáceo en varios pacientes afectados y por detección de anomalías distintivas de laboratorio en cuanto a neutrófilos y plaquetas.<sup>2,5</sup>

La linfocitosis hemofagocítica que sigue a la exposición a VEB y, menos comúnmente a otros virus, denominada mononucleosis infecciosa, es la complicación mortal más frecuente del síndrome linfoproliferativo ligado al X (XLP1). Este

síndrome está causado por mutaciones hemicigóticas en el SH2D1A que codifica SAP (proteína asociada a SLAM), que favoreció la respuesta celular NK anormal y deficiencia celular de iNKT. Búsqueda reciente sugiere que los linfocitos de pacientes con XLP1 demuestran apoptosis suicida de células T activadas disminuida, que contribuye a los fenotipos clínicos linfoproliferativos. El síndrome linfoproliferativo ligado a X 2 (XLP2) debido a mutaciones hemicigóticas en el inhibidor de apoptosis ligado a X (XIAP, o BIRC4) se ha descrito en varones que desarrollan linfohistiocitosis hemofagocítica esporádica y asociada a VEB. Los pacientes con XLP y XLP2 pueden sobrevivir a la adultez con adecuada calidad de vida previo al desarrollo de una complicación seria de su enfermedad de base. Entonces, la falta de historia médica significativa previa no debe excluir estos diagnósticos.<sup>2,5</sup>

En el siguiente cuadro se ejemplifican los genes asociados con diversas causas de linfohistiocitosis hemofagocítica:<sup>2</sup>

### **Causas genéticas de linfohistiocitosis hemofagocítica**

---

\*Linfohistiocitosis hemofagocítica relacionada con defectos de citotoxicidad mediado por perforina/gránulos

FHL 2 - Perforina (PRF1) AR

FHL 3 - MUNC 13-4 AR

FHL 4 - STX11 AR

Síndrome de Griscelli tipo 2 - Rab27A AR

Síndrome de Chediak-Higashi - LYST1 AR

Síndrome de Hermansky Pudlak tipo II - AP3B1 AR

---

\*Síndromes ligados a X asociados con linfohistiocitosis hemofagocítica

XLP1 - SH2D1A (SAP) X

XLP2 - BIRC4 (XIAP) X

---

AR indica autosómico recesivo; X, ligado a X

Tomado de: Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and related disorders. Hematol. 2009; 127-131.

Puestos juntos, los 9 desórdenes genéticos descritos son aún menos de la mitad de los pacientes diagnosticados con linfohistiocitosis hemofagocítica en E.U.A. que se han probado en el laboratorio de referencia en el Cincinnati Children's Hospital Medical Center, incluyendo varios casos familiares que aún esperan diagnóstico molecular.<sup>2</sup>

### **Cuadro clínico**

Hasta recientemente, era común la creencia de que los síntomas de la linfohistiocitosis hemofagocítica familiar se desarrollaban durante la infancia y niñez temprana. Con la disponibilidad cada vez mayor de exámenes genéticos, es aparente que el primer episodio significativo de linfohistiocitosis hemofagocítica familiar puede ocurrir a lo largo de la vida, incluyendo en útero.<sup>2</sup>

Algunas de las manifestaciones clínicas se pueden interpretar como la respuesta inflamatoria normal hacia un agente infeccioso, pero la severidad, progresión y falta de respuesta al tratamiento deben hacer sospechar linfohistiocitosis hemofagocítica.<sup>1</sup>

La presentación clínica del síndrome hemofagocítico es generalmente aguda y ocasionalmente severa, con compromiso renal, pulmonar o cardíaco que pueden progresar a falla orgánica múltiple,<sup>10</sup> requiriendo el ingreso del paciente a una unidad de cuidados intensivos por la afectación respiratoria y cardiovascular, precisando ventilación mecánica (79%) y fármacos vasopresores (74%).<sup>5,10</sup>

A pesar de los intentos para diferenciar el síndrome hemofagocítico primario del secundario o reactivo, las presentaciones sintomáticas generalmente se sobreponen.<sup>2,5,10</sup>

En la forma más típica de linfocitosis hemofagocítica, el curso clínico se caracteriza por fiebre y hepatoesplenomegalia, presentes en más del 90% de los casos.<sup>2,5,10</sup> La fiebre suele ser el motivo de consulta inicial: de forma característica es intermitente o persistente, en picos de 39°C o más, de origen desconocido, sin respuesta al tratamiento antibiótico y con una duración prolongada (generalmente mayor de 1 semana). Habitualmente en el lactante se acompaña de otros síntomas inespecíficos, como retraso ponderal, palidez, anorexia, e irritabilidad. Al progresar la enfermedad, la esplenomegalia adquiere grandes proporciones, y aparece ictericia, ascitis, edema periorbitario, exantema y diátesis hemorrágica.<sup>5</sup>

Los síntomas neurológicos pueden dominar el curso clínico inicial de una linfocitosis hemofagocítica familiar (presentes hasta en 73% de los casos). Principalmente se han descrito crisis convulsivas y/o ataxia. Los hallazgos neurológicos pueden ser altamente variables y pueden incluir también irritabilidad, hemiplejía, tetraparesia, hipo o hipertonia, parálisis de nervios craneales, meningismo, abombamiento de la fontanela, signos de hipertensión intracraneal (papiledema) y alteración del estado de conciencia (coma).<sup>2,5,10</sup> El líquido cefalorraquídeo puede mostrar un aumento de células y proteínas en alrededor de la mitad de los casos.<sup>1</sup>

La afectación cutánea (24-58%), con un exantema variable desde un rash eritematoso maculopapular difuso hasta una púrpura generalizada, la linfadenopatía generalizada (15-68% de los casos) y la diarrea, son observados menos frecuentemente. La biometría hemática, coagulograma, electrolitos y pruebas de función hepática típicamente revelan citopenias –especialmente anemia arregenerativa y trombocitopenia temprana, aunque también puede haber neutropenia en la mitad de los casos inicialmente con leucopenia menos frecuentemente y más tardíamente, y evolucionar a pancitopenia en fases avanzadas (3 de cada 4 pacientes sufren pancitopenia y todos, bicitopenia)-, disfunción hepática, TP y TTP prolongados con hipofibrinogenemia e incremento del dímero-D, incremento de DHL, hipertrigliceridemia, hipoalbuminemia e hiponatremia. En los primeros días a meses de la enfermedad, los síntomas pueden mejorar espontáneamente, seguido de exacerbaciones clínicas.<sup>1,2,5,7,10</sup>

Además, se puede presentar pérdida rápida de peso, equimosis fáciles y sangrado de

mucosas por alteración de los tiempos de coagulación, e infiltrados pulmonares.<sup>1,10</sup>

El trastorno de la coagulación más frecuente es la deficiencia aislada de fibrina, como consecuencia de alteraciones en la función hepática y por la activación por IL-1 $\beta$  de plasminógeno y de factor X. Aunque infrecuente, se puede presentar coagulación intravascular diseminada por la sobreproducción de interferón gamma y de factor de necrosis tumoral alfa, con un índice de mortalidad elevado.<sup>1</sup>

La citolisis y colestasis se asocian con alteración de la función hepática. El interferón gama favorece el desarrollo de colestasis e hipoalbuminemia. La interacción Fas/Fas ligada en respuesta a la sobreproducción de interferón gama, explica la apoptosis y el daño del tejido hepático.<sup>1</sup>

Se pueden detectar otras alteraciones asociadas con el proceso inflamatorio, como hipo o hipergammaglobulinemia, Coombs directo positivo e hiponatremia asociada a secreción inapropiada de hormona antiurética.<sup>1</sup>

La fase aguda del síndrome hemofagocítico generalmente está marcada por un incremento importante de la ferritina (usualmente arriba de 5,000-10,000 ng/mL), por lo que forma parte del diagnóstico y generalmente es indicador útil de la actividad de la enfermedad, respuesta al tratamiento y pronóstico.<sup>10</sup>

El estudio del aspirado de médula ósea muestra evidencia de eritropoyesis inefectiva, con incremento de la eritropoyesis pero elevación moderada de reticulocitos; la actividad prolongada del proceso inflamatorio puede producir una médula ósea aplásica. La hemofagocitosis en médula ósea es característica.<sup>1</sup>

Mención aparte merece el síndrome de activación de macrófago y su enfermedad de base prototipo. Se estima que el síndrome de activación macrófágica es aparente en el 10% de los niños con artritis idiopática juvenil sistémica, pero probablemente es subclínico en otro 30-50%.<sup>10,11</sup> Sorpresivamente, en 4 de 6 casos identificados en el norte de India, el síndrome de activación de macrófago fue la manifestación inicial de la artritis idiopática juvenil sistémica.<sup>10</sup>

En los niños con artritis idiopática juvenil sistémica, el cuadro clínico del síndrome de activación de macrófago puede simular una sepsis o una reactivación de la enfermedad subyacente. Más aún, todavía no está claro si el síndrome de activación de macrófago es un evento clínico discreto o si representa el extremo más grave del espectro de actividad de la enfermedad en la artritis idiopática juvenil sistémica.<sup>10</sup> Por lo tanto, es difícil distinguir las manifestaciones clínicas por el propio síndrome de activación macrófágico o por artritis idiopática juvenil, las complicaciones infecciosas o efectos secundarios del tratamiento.<sup>1,6</sup> Sin embargo, la pauta de fiebre persistente es diferente a los típicos picos febriles de la artritis idiopática juvenil sistémica. Además, los pacientes pueden mostrar una mejoría paradójica en la enfermedad inflamatoria subyacente con la aparición del síndrome de activación de macrófago, con desaparición de los signos y síntomas de la artritis y disminución de la velocidad de

sedimentación globular; también los recuentos plaquetarios pueden ayudar a precisar si se trata de reactivación de la enfermedad de base o del síndrome de activación de macrófago. Una de las características más relevantes del síndrome lo constituye la presencia de coagulación intravascular diseminada. Este fenómeno se relaciona principalmente con la hipofibrinogenemia derivada del consumo de fibrinógeno y disfunción hepática.<sup>6</sup> En un estudio de 74 pacientes con artritis idiopática juvenil sistémica con síndrome de activación de macrófago, se señaló como marcadores a hemorragias, alteración de sistema nervioso central, plaquetopenia, aumento de aspartato aminotransferasa, leucopenia e hipofibrinogenemia.<sup>6,10</sup> En un estudio multicéntrico en población pediátrica de 38 pacientes con lupus eritematoso sistémico y síndrome de activación de macrófago, se reportó la mayor sensibilidad y especificidad para hiperferritinemia, seguida por aumento de la deshidrogenasa láctica, hipertrigliceridemia e hipofibrinogenemia. El grupo de investigadores concluyó que la presencia de fiebre sin etiología y citopenia asociados con hiperferritinemia en un paciente con lupus eritematoso sistémico, debe inducir la sospecha de síndrome de activación de macrófago.<sup>1</sup> Se presenta disfunción del sistema nervioso central en sólo 1/3 de los casos, donde aparte de los síntomas neurológicos comentados previamente, también se pueden encontrar letargo, desorientación o cefalea.<sup>10</sup>

Particularmente se han observado episodios graves de síndrome hemofagocítico entre pacientes que se han sometido a trasplante autólogo de médula ósea para artritis idiopática juvenil sistémica refractaria a tratamiento convencional.<sup>6,10</sup>

### Principales características del síndrome de activación de macrófago

Características clínicas
Fiebre persistente
Hepatomegalia
Esplenomegalia
Linfadenopatía
Hemorragias
Disfunción de sistema nervioso central
Hallazgos de laboratorio
Citopenia
Pruebas de función hepática anormales
Coagulopatía
Velocidad de sedimentación globular disminuida
Hipertrigliceridemia
Hiponatremia
Hipoalbuminemia
Hiperferritinemia
Hallazgos histopatológicos
Hemofagocitosis macrofágica en médula ósea

Tomado de: Lattanzi B, Davi S, Rosina S, Solari N, Lanni S, Bracciolini G. et al. Macrophage activation syndrome. *Ind J Rheumatol.* 2012; 7(1): 27-35.

## Diagnóstico

El diagnóstico del síndrome hemofagocítico recae en hallazgos clínicos, laboratoriales e histopatológicos. Se debe sospechar en aquellos pacientes que presentan un cuadro febril de más de 7 días de evolución y deterioro brusco del estado general. Cuando la fiebre está ausente, el diagnóstico debe ser cuestionado.<sup>4,7</sup>

Un grupo de hallazgos clínicos y de laboratorio fueron propuestos por la "Histiocyte Society" para facilitar el diagnóstico de linfohistiocitosis hemofagocítica. Sin embargo, estos criterios pueden no tener la especificidad suficiente, en los casos cuando la enfermedad de fondo se acompaña de inflamación, como en los síndromes asociados a infección o a enfermedades autoinmunes. Para estos casos resulta más pertinente el uso de los criterios de diagnóstico propuestos para el síndrome de activación macrofágica en artritis idiopática juvenil sistémica.<sup>1</sup>

Para el diagnóstico clínico de linfohistiocitosis hemofagocítica, encontrar hemofagocitosis en el aspirado de médula ósea no es un prerrequisito, a pesar de que es un marcador que indica histiocitos activados. Los estudios de autopsias han demostrado que la hemofagocitosis se encuentra con mayor frecuencia en hígado, bazo y ganglios linfáticos, que en médula ósea. Una población de células activadas se puede demostrar a pesar de la ausencia de hemofagocitosis.<sup>1</sup>

Las guías diagnósticas fueron propuestas por Henter et al. de la Sociedad del Histiocito en 1991 y fueron actualizadas en 2004.<sup>7</sup> Éstas asisten el diagnóstico rápido del síndrome hemofagocítico e incluyen hallazgos clínicos y laboratoriales.<sup>2</sup> Una constelación de estos hallazgos en ausencia de historia familiar o diagnóstico genético específico puede contribuir a un diagnóstico provisional de linfohistiocitosis hemofagocítica y apoyar la necesidad de inicio de tratamiento específico.<sup>2</sup> Entonces, dado que el tratamiento puede mejorar la sobrevida y algunos de los criterios clínicos ocurren tardíamente durante el transcurso de la enfermedad, no es necesario cumplir todos los criterios previo al inicio del tratamiento.<sup>2,7</sup>

Como ya se mencionó, los signos y síntomas principales del síndrome hemofagocítico son fiebre y esplenomegalia. La ictericia, hepatomegalia, linfadenopatía y rash también son comunes. Se encuentran en más de la mitad de los pacientes con linfohistiocitosis hemofagocítica síntomas de disfunción del sistema nervioso central (convulsiones, hipertensión intracraneal o irritación meníngea), pleocitosis del líquido cefalorraquídeo, o hallazgos inflamatorios focales por RMN durante las primeras semanas de la presentación del cuadro clínico.<sup>2</sup> El examen del LCR muestra pleocitosis leve (20-80 linfocitos/ $\mu$ l) en más de la mitad de los casos, con hiperproteinorraquia (50-100 mg/dl), cultivos negativos (bacterias, virus, y hongos), y fenómenos de hemofagocitosis según el grado de evolución de la enfermedad.<sup>5</sup>

## Hallazgos clínicos del síndrome hemofagocítico

<i>Signos y síntomas</i>	<i>Porcentaje de pacientes afectados</i>
Fiebre	70-100%
Esplenomegalia	70-100%
Hepatomegalia	40-95%
Linfadenopatía	15-68%
Rash	5-65%
Hallazgos neurológicos (convulsiones, hipertensión intracraneal o irritación meníngea)	20-73%

*Adaptada de: Rouphael NG, Talati NJ, Vaughan C, Cunningham K, Moreira R, Gould C. Infections associated with haemophagocytic syndrome. Lancet Infect Dis 2007; 7:814-22.*

Los hallazgos de laboratorio son citopenias, las cuales pueden ser profundas.<sup>2,7</sup> Estos hallazgos hacen necesario el examen de médula ósea para descartar aplasia medular o enfermedad hematológica maligna como causas de la citopenia, pudiendo observarse ya en médula ósea fenómenos de hemofagocitosis (aunque a veces no están presentes en estadios tempranos), sugestivos de la enfermedad.<sup>5</sup> También hay coagulopatía, disfunción hepática marcada (incremento de transaminasas además de incremento de la DHL y bilirrubinas y disminución de la albúmina, junto con edema y ascitis, los cuales son más frecuentes en niños que en adultos), hipertrigliceridemia con colesterol normal (la cual se asocia con aumento de las lipoproteínas VLDL debido a inhibición de la lipasa lipoproteica por FNT alfa), hipofibrinogenemia aunque no necesariamente con CID<sup>5</sup> (presente en la mayoría de los pacientes ya que se produce excesiva liberación del activador del plasminógeno por macrófagos estimulados), y son particularmente característicos los niveles de ferritina elevados (lo cual es indicador de severidad de la enfermedad y se induce durante el proceso antiinflamatorio protector de la expulsión los macrófagos del heme a través del receptor CD163, así como de IL-10, con la consecuente acumulación de ferritina en los macrófagos durante la fagocitosis de los eritrocitos; y también por aumento de la producción de ferritina debido a aumento de IL-1, como reactante de fase aguda).<sup>2,4,7</sup> Dos parámetros altamente diagnósticos son el incremento de la concentración plasmática de la cadena alfa del receptor de interleucina 2 sCD25 (cuyos niveles normales varían de acuerdo a la edad: máximos en la infancia y mínimos en adolescentes y adultos; y valores muy elevados son excepcionalmente vistos fuera del síndrome hemofagocítico) y una actividad anómala o ausente de las células natural killer aunque el número circulante de células NK (CD56+/16+) sea por lo general normal.<sup>2,7</sup> Sin embargo, aunque la función de las células NK se encuentre dentro de los límites normales, especialmente durante la enfermedad sintomática activa, no se debe descartar el diagnóstico de síndrome hemofagocítico. Tanto los niveles elevados de ferritina como de sCD25 son marcadores de inflamación generalizada y forman parte de los criterios inmunológicos para el diagnóstico provisional.<sup>2</sup> Una ferritina mayor a 10,000 mcg/L tiene una sensibilidad del 90% y una especificidad del 96% para linfocitosis hemofagocítica. La tasa de reducción en el nivel de ferritina se asocia con mortalidad; un paciente tiene 17 veces más probabilidad de fallecer cuando el descenso de ferritina es menor del 50%.<sup>1</sup>

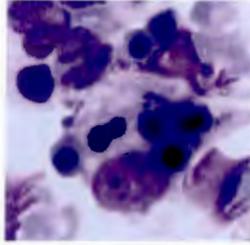
## Hallazgos laboratoriales del síndrome hemofagocítico

<i>Alteración de laboratorio</i>	<i>Porcentaje de pacientes afectados</i>
Anemia	90-100%
Trombocitopenia	80-100%
Neutropenia	60-90%
Hipertrigliceridemia	60-70%
Hipofibrinogenemia	65-85%
Hipertransaminasemia	35-90%
Bilirrubinemia	35-75%
Deshidrogenasa láctica elevada	45-55%
Hiperferritinemia	55-70%

*Tomado de: Roupael NG, Talati NJ, Vaughan C, Cunningham K, Moreira R, Gould C. Infections associated with haemophagocytic syndrome. Lancet Infect Dis 2007; 7:814-22.*

No es infrecuente encontrar alteraciones como anticuerpos antinucleares (ANA) positivos, Coombs positivo, anticuerpos antiplaquetarios, hipogammaglobulinemia o hipergammaglobulinemia policlonal. También puede aparecer hiponatremia y elevación de niveles séricos de beta 2 microglobulinas por activación del linfocito T.<sup>4</sup> Como expresión de la hipercitocinemia, pueden encontrarse niveles séricos elevados de interferón-gamma, factor de necrosis tumoral, IL-6, y antígeno soluble CD8, así como de receptor soluble de IL-2.<sup>5</sup> La elevación del receptor de IL-2 en el síndrome hemofagocítico sugiere la activación de los linfocitos T y correlaciona con el pronóstico.<sup>2,7</sup>

El diagnóstico se basa en el examen citológico de la médula ósea, ganglio o hígado.<sup>4</sup> La característica patognomónica del síndrome se ve al examen de médula ósea.<sup>1</sup> Nuevamente, en médula ósea hay hemofagocitosis en más del 80% de los casos al diagnóstico, pero puede estar ausente al inicio del cuadro inflamatorio.<sup>1</sup> Histopatológicamente, los macrófagos activados con leucocitos, eritrocitos, plaquetas y sus células precursoras son el hallazgo típico.<sup>7</sup> Es decir, se observan histiocitos benignos fagocitando en forma activa las células hematopoyéticas.<sup>4</sup> Se puede observar hemofagocitosis en cualquier órgano, particularmente en médula ósea, ganglios linfáticos, hígado y bazo, la cual es responsable de las diversas manifestaciones clínicas del síndrome.<sup>1</sup> Si no hay hemofagocitosis en la biopsia inicial debido a que puede no ser claramente aparente en la fase temprana de la enfermedad, no se excluye el síndrome y es necesario repetir la biopsia.<sup>7,10</sup>



#### Aspirado de médula ósea que muestra hemofagocitosis macrofágica

Tomado de: Lattanzi B, Davi S, Rosina S, Solari N, Lanni S, Bracciolini G. et al. Macrophage activation syndrome. *Ind J Rheumatol*. 2012; 7(1): 27-35.

La biopsia hepática diagnóstica, generalmente realizada en la fase temprana de la enfermedad para diagnóstico de hepatitis, raramente revela hemofagocitosis; más bien son comúnmente observados infiltrados linfocitos perivascular y triaditis con infiltración linfocítica. Este último hallazgo no debe disminuir la sospecha de síndrome hemofagocítico si otros hallazgos clínicos apuntan al diagnóstico.<sup>2</sup>

Se han desarrollado ensayos diagnósticos usando tinciones intracelulares para proteínas relevantes por citometría de flujo de células citotóxicas para asistir el diagnóstico rápido de distintos subtipos genéticos de linfocitosis hemofagocítica como deficiencia de perforina y de XLP1.<sup>2</sup>

Una vez realizado el diagnóstico de síndrome hemofagocítico, es necesaria la búsqueda de una enfermedad subyacente genética, reumatológica o maligna, y un posible desencadenante infeccioso.<sup>7</sup>

Finalmente, las metas de la evaluación diagnóstica son (1) excluir otras condiciones subyacentes (como enfermedad maligna), (2) identificar infecciones coexistentes, (3) establecer la extensión de la enfermedad, por ejemplo, involucro del sistema nervioso central, y (4) recolectar material para estudios futuros, como pruebas genéticas.<sup>2</sup>

#### **Pautas para el diagnóstico**

Directrices de 1991. En 1991, las directrices para el diagnóstico de linfocitosis hemofagocítica fueron presentadas por la Sociedad de Histiocitosis, basadas en datos clínicos, de laboratorio e histopatológicos. Sin embargo, la linfocitosis hemofagocítica también puede tener un curso atípico e insidioso en algunos pacientes donde no todos los criterios se cumplen. Además, un número de pacientes puede desarrollar uno o más de los criterios diagnósticos finales durante el curso de la enfermedad. Con estas preocupaciones en mente y un conocimiento extenso en los hallazgos clínicos y de laboratorio, las pautas de diagnóstico fueron revisadas.<sup>12</sup>

Guías 2004. Los 5 criterios en las guías de 1991 continúan siendo válidos: 1) fiebre, 2) esplenomegalia, 3) citopenias que afectan a por lo menos dos de los tres linajes en la sangre periférica 4) hipertrigliceridemia, y/o hipofibrinogenemia y 5)

hemofagocitosis en la médula ósea, el bazo o los ganglios linfáticos. Además, se han introducido 3 criterios adicionales: 6) actividad baja o ausente de células NK, 7) hiperferritinemia y 8) niveles elevados de sIL-2R. En total deben cumplirse 5 de los 8 criterios, pero los pacientes con un diagnóstico molecular consistente con linfocitosis hemofagocítica no necesariamente tienen que cumplir con los criterios de diagnóstico. Son las que se presentan en el cuadro:<sup>12</sup>

### **Guías diagnósticas para el síndrome hemofagocítico**

El diagnóstico se establece cumpliendo 1 de los siguientes criterios:

1. Diagnóstico molecular consistente con síndrome hemofagocítico: mutaciones patológicas de perforina (PRF1), SH2D1A/SAP, UNC13D, sintaxina 11 (STX11), MUNC18-2 ó MUNC13-4, proteína Rab27a relacionada con Ras (RAB27a)

2. Con 5 de los 8 siguientes:

Fiebre  $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$

Esplenomegalia

Citopenia (con afección de 2 ó más líneas celulares: hemoglobina  $\leq 9\text{g/dL}$  –en  $< 1$  mes hemoglobina  $\leq 10\text{g/dL}$ -,  $< 100,000$  plaquetas/mcL, neutrófilos  $< 1,000$  células/mcL)

Hipertrigliceridemia (triglicéridos en ayuno  $\geq 265\text{mg/dL}$ ) y/o hipofibrinogenemia (fibrinógeno  $\leq 150\text{mg/dL}$ )

Hemofagocitosis en médula ósea, hígado, bazo ó ganglios linfáticos sin evidencia de malignidad

Actividad de células natural killer baja ó ausente

Hiperferritinemia (ferritina  $\geq 500\text{ng/mL}$ )

CD25 soluble elevado (cadena 2R alfa de interleucina  $\geq 2400\text{ UI/mL}$ )

Tomado de:

Rouphael NG, Talati NJ, Vaughan C, Cunningham K, Moreira R, Gould C. Infections associated with haemophagocytic syndrome. *Lancet Infect Dis* 2007; 7:814-22.

Torti L, Larocca LM, Massini G, Cuccaro A, Maiolo E, Santangelo R, et al. Epstein-Barr Virus (EBV)-Associated Haemophagocytic Syndrome. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2012; 4: 1-4.

Cabe subrayar que la actividad de las células NK es típicamente baja o ausente en la linfocitosis hemofagocítica, y la mayoría de los pacientes con deficiencia de perforina tienen actividad anormal de células NK. En general se observan niveles de ferritina por encima de 500 mcg/L (sensibilidad 0.84). La IL-2R soluble (sCD25) también parece ser un parámetro sérico valioso en el diagnóstico de linfocitosis hemofagocítica (sensibilidad 0.93).<sup>12</sup>

Diagnóstico Molecular. Se ha asociado la linfocitosis hemofagocítica con la disminución de la apoptosis. Como se ha comentado previamente, uno de los defectos genéticos subyacentes implica mutaciones en el gen que codifica la perforina (PRF), que representa el 20 - 40% de todas las familias afectadas y hasta el 50% en una cohorte de familias de Estados Unidos. La perforina, que se une con la granzima B en gránulos de las células citotóxicas, es secretada por los linfocitos T citotóxicos y las células NK sobre la conjugación entre las células efectoras y diana. En la presencia de calcio es capaz de perforar la membrana de la célula diana, donde se polimeriza para formar poros inductores de muerte celular. Se ha sugerido que la formación de poros

puede conducir a destrucción de las células diana al permitir la entrada de granzimas, que disparan la apoptosis. Sin embargo, las concentraciones de perforina, que son inferiores a lo necesario para la formación de poros, junto con granzima B, pueden inducir la muerte de células diana. Estudios recientes sugieren que la entrada de la granzima B en células diana también puede producirse de una manera independiente de la perforina, pero por sí sola no es suficiente para inducir toxicidad.<sup>12</sup>

En 2003 se demostró que las mutaciones en el gen UNC13D (17q25) también causan linfocitosis hemofagocítica. La proteína codificada, MUNC 13-4, es esencial para la etapa de cebado de la secreción de los gránulos citolíticos que precede a la fusión de las vesículas de membrana, y una deficiencia resulta en una exocitosis defectuosa de los gránulos citolíticos. Un tercer defecto genético asociado con la linfocitosis hemofagocítica (STX11 en el cromosoma 6q24) codifica una proteína, la syntaxina 11, que desempeña un papel en el tráfico intracelular, aunque su función exacta no se conoce. Las mutaciones en UNC13D y STX11 afectan hasta el 20% de los pacientes con linfocitosis hemofagocítica.<sup>12</sup>

En el síndrome linfoproliferativo ligado al X, el 60-70% de los pacientes tienen mutaciones en el gen SAP (SLAM proteína asociada), también denominado SH2-DIA (dominio SH2 que contiene el gen 1A) o DSPH. Este gen, localizado en Xq25, regula una proteína implicada en la transducción de señales en células T y NK. En las células T, la proteína se une a la molécula de activación de señalización linfocítica (SLAM, conocida como CDw150) y en las células NK que se une a 2B4. El síndrome Chediak-Higashi está vinculado al gen LYST (gen regulador de tráfico lisosomal, 1q42), y el síndrome de Griscelli tipo 2 está relacionado con mutaciones en Rab27A, un efector clave de la exocitosis de los gránulos citotóxicos.<sup>12</sup>

Específicamente para el diagnóstico del síndrome de activación de macrófago, debido a que carece de una manifestación patognomónica y es clínicamente heterogéneo, el diagnóstico temprano puede ser difícil. El reconocimiento de que el síndrome de activación de macrófago comparte muchas similitudes con la linfocitosis hemofagocítica ha llevado a algunos clínicos al uso de las guías diagnósticas de linfocitosis hemofagocítica para diagnosticar este síndrome en los niños con artritis idiopática juvenil sistémica. Sin embargo, los criterios de linfocitosis hemofagocítica no son necesariamente adecuados para su uso en la identificación de síndrome de activación de macrófago en la artritis idiopática juvenil. Debido a la naturaleza inflamatoria prominente de la artritis idiopática juvenil, la aparición de una disminución relativa en el recuento de glóbulos blancos, plaquetas o fibrinógeno más que la disminución absoluta requerida por los criterios de linfocitosis hemofagocítica puede ser más útil para hacer un diagnóstico temprano. Además, el umbral de hiperferritinemia necesario para el diagnóstico de linfocitosis hemofagocítica (500 mcg/L) puede no diferenciar el síndrome de activación de macrófago de una reactivación de la artritis idiopática juvenil sistémica. Es bien sabido que muchos pacientes con artritis idiopática juvenil sistémica activa, en ausencia de síndrome de activación de macrófago, tienen niveles de ferritina por encima de ese umbral. En la fase aguda del síndrome de activación de macrófago, los

niveles de ferritina pueden alcanzar  $>5000\mu\text{g/L}$ . Otros criterios de linfohistiocitosis hemofagocítica que no son fácilmente aplicables al síndrome de activación de macrófago son la prueba de la baja o ausente actividad de células NK o cadena alfa del receptor de IL-2 por encima de los límites normales para la edad. Es decir, estas pruebas no se realizan de forma rutinaria en los centros de reumatología pediátrica. Así, se ha encontrado alta especificidad pero baja sensibilidad para el diagnóstico de síndrome de activación de macrófago con las guías de linfohistiocitosis hemofagocítica. En 2005 se publicaron las directrices preliminares para el diagnóstico de síndrome de activación de macrófago secundario a artritis idiopática juvenil sistémica. Éstas tienen el mérito de ser controladas por datos y no sólo basadas en consenso de expertos. Sin embargo, el estudio que condujo a su desarrollo tiene varias limitaciones, incluyendo la falta de varias mediciones de laboratorio en algunos pacientes y de datos insuficientes para algunos de los parámetros de laboratorio evaluados. Además, los criterios aún requieren validación. Por lo pronto, se ha iniciado el desarrollo de criterios para establecer el síndrome de activación de macrófago en artritis idiopática juvenil, basado en consenso de expertos y en análisis de datos de los pacientes, aún en validación:<sup>4,5</sup>

### **Guías diagnósticas preliminares para el síndrome de activación de macrófago secundario a artritis idiopática juvenil**

---

#### Criterios de laboratorio

1. Cuenta plaquetaria disminuida ( $< \acute{o} = 262 \times 10^9/\text{L}$ )
2. AST elevada ( $>59\text{U/L}$ )
3. Cuenta leucocitaria disminuida ( $< \acute{o} = 4.0 \times 10^9/\text{L}$ )
4. Hipofibrinogenemia ( $< \acute{o} = 2.5\text{g/L}$ )

---

#### Criterios clínicos

1. Disfunción del sistema nervioso central (irritabilidad, desorientación, letargo, cefalea, crisis convulsivas, coma)
2. Hemorragias (púrpura, equimosis fáciles, sangrado de mucosas)
3. Hepatomegalia ( $>3\text{cm}$  debajo de reborde costal)

---

#### Criterios histopatológicos

1. Evidencia de hemofagocitosis en aspirado de médula ósea

---

#### Regla diagnóstica

1. El diagnóstico de síndrome de activación de macrófago requiere la presencia de por lo menos 2 criterios de laboratorio o la presencia de por lo menos 1 criterio de laboratorio y 1 clínico. El aspirado de médula ósea para la búsqueda de hemofagocitosis puede requerirse sólo en casos de duda.

---

*Tomado de: Lattanzi B, Davi S, Rosina S, Solari N, Lanni S, Bracciolini G. et al. Macrophage activation syndrome. *Ind J Rheumatol* 2012; 7(1): 27-35.*

### **Tratamiento**

El síndrome hemofagocítico es una enfermedad altamente mortal si no se trata.<sup>3,4,7</sup> El manejo debe incluir una sospecha precoz de esta condición clínica y el tratamiento adecuado de la causa subyacente, ya que de esto dependerá la evolución.<sup>4</sup> Dado que el síndrome hemofagocítico es raro, no hay ensayos clínicos controlados aleatorizados

sobre tratamientos potenciales.<sup>3,7</sup> El objetivo inmediato del tratamiento es la supresión de la respuesta inflamatoria elevada y el control de la proliferación celular usando agentes inmunosupresores o inmunomoduladores y medicamentos citotóxicos, como quimioterapia proapoptótica, cuyo objetivo son las células T hiperactivas y los histiocitos. El tratamiento difiere en niños y adultos y depende, además de la enfermedad subyacente cuando está indicado, de la presencia de un desencadenante y de la severidad de los síntomas.<sup>1,7</sup> Así, la aproximación terapéutica a los síndromes hemofagocíticos debe diferenciar los primarios de los secundarios. En el segundo caso, el objetivo inicial debe ser tratar la causa subyacente (infección, enfermedad maligna, retiro de drogas incriminadas, enfermedad inflamatoria). Para los pacientes con síndrome hemofagocítico reactivo asociado con un patógeno infeccioso distinto a Leishmania, el tratamiento de soporte deberá iniciarse dado que el tratamiento específico para el patógeno no es suficiente por sí mismo para lograr el control de la enfermedad.<sup>7</sup> En algunas ocasiones, la persistencia de la enfermedad, a pesar del tratamiento, debe hacer evocar la posibilidad de un síndrome hemofagocítico primario, desencadenado por otro factor exógeno. En estos casos, es lícito iniciar el tratamiento de síndrome hemofagocítico primario.<sup>5</sup>

Los tratamientos efectivos para la linfohistiocitosis hemofagocítica incluyen terapias cuyo objetivo son los macrófagos/histiocitos activados (etopósido, esteroides, IgG a altas dosis) y/o células T activadas (esteroides, ciclosporina A, globulina antitumoral, 2 CdA, Campath 1H). Es obvio la necesidad de tratar infecciones coexistentes, las cuales son potenciales disparadoras del síndrome hemofagocítico.<sup>2</sup>

La inmunomodulación con corticoides en altas dosis se ha descrito de utilidad en pacientes pediátricos. Han sido utilizados también la inmunoglobulina endovenosa (2g/kg) y ciclosporina A (3 a 5mg/kg/día) en casos severos o resistentes a corticoides, aunque para algunos autores la ciclosporina estaría indicada de elección en pacientes que desarrollan un síndrome hemofagocítico en la evolución de una enfermedad autoinmune. Se ha usado quimioterapia para tratar los síndromes hemofagocíticos en aquellos asociados a virus de *Epstein Barr* con buena respuesta (etopósido, metotrexate o vinblastina).<sup>4</sup>

La quimioterapia con dexametasona IV o VO, etopósido IV y ciclosporina A de mantenimiento fue establecida por la Sociedad del Histiocito en 1994 (actualizada en 2004) y diseñada con base en la linfohistiocitosis hemofagocítica familiar. Actualmente este protocolo se ha generalizado y se emplea en casos severos (particularmente familiares y de síndrome hemofagocítico asociado a infección por virus de *Epstein Barr*). Estas guías de tratamiento tienen como propósito obtener remisión del estado de inflamación. Para pacientes con síndrome hemofagocítico genético y síndrome hemofagocítico severo o refractario, se debe considerar el trasplante de médula ósea, el cual constituye el tratamiento definitivo y la cura potencial.<sup>2,7</sup> La terapia intratecal se recomienda en pacientes con signos persistentes de actividad en sistema nervioso central o en su reactivación.<sup>1</sup>

El protocolo terapéutico internacional para el tratamiento de los síndromes

hemofagocíticos primarios se inicia mediante la administración de dexametasona, etopósido y quimioterapia intratecal durante 8 semanas. La gravedad inicial puede plantear dudas sobre el comienzo de un tratamiento quimioterapéutico, pero se debe recordar que, en la mayoría de los ocasiones, el inicio del tratamiento supone una mejoría notable del estado general con remisión de los síntomas. Algunos casos no familiares muestran remisión completa de la enfermedad tras este ciclo terapéutico. En este caso es lícito suprimir el tratamiento, bajo observación cercana. En casos de persistencia de la enfermedad o cuando se ha verificado la condición de enfermedad primaria o familiar, la opción más eficaz es el trasplante de progenitores hematopoyéticos de donador familiar HLA-idéntico, aunque otras opciones (donador no familiar) son cada vez más utilizadas. En ausencia de donador, o durante la búsqueda, el tratamiento se continúa con dexametasona, etopósido y ciclosporina A.<sup>1,5</sup>

El uso de HLH-94 como tratamiento de la linfohistiocitosis hemofagocítica se ha reportado efectivo en pacientes con síndrome linfoproliferativo ligado a X, síndrome de Chediak-Higashi, síndrome de Griscelli, linfohistiocitosis hemofagocítica asociada a VEB, y síndrome de activación de macrófago. Una modificación de HLH-94, HLH 2004 se recomienda como el protocolo de tratamiento para los diferentes tipos de linfohistiocitosis hemofagocítica.<sup>1</sup>

Al escoger el tipo de tratamiento se debe tomar en cuenta la posibilidad de que se trate de un caso de linfohistiocitosis hemofagocítica familiar. Niños menores de 1 año de edad, con posibilidades de tener enfermedad genética y todos los casos con signos y síntomas severos, son candidatos para la terapia combinada con dexametasona, ciclosporina A y etopósido (HLH-94, HLH- 2004). Los casos menos graves pueden responder a esteroides e inmunoglobulina IV. Pero principalmente en niños se debe tener presente que si la evolución lo amerita, se debe utilizar etopósido. El riesgo a los efectos adversos de etopósido es preferible al riesgo de perder un paciente por un tratamiento inadecuado o insuficiente.<sup>1</sup> Dado que la disregulación de las células T parece estar involucrada en la patogénesis del síndrome hemofagocítico tanto primario como secundario, se ha reportado el tratamiento con globulina antitimocito como una alternativa al tratamiento con etopósido en pacientes con síndrome hemofagocítico familiar.<sup>3</sup>

Debido al elevado riesgo de muerte si no hay intervención específica en los casos de linfohistiocitosis hemofagocítica genéticamente determinada, el tratamiento con esteroides, etopósido o globulina antitimocito debe ser instituido de manera inmediata cuando hay alta sospecha clínica aún con resultados de estudios diagnósticos pendientes, seguido de trasplante de células hematopoyéticas.<sup>2,10</sup>

El tratamiento de primera línea del síndrome de activación de macrófago secundario a autoinmunidad se basa en la administración parenteral de dosis altas de corticoides, con o sin ciclosporina A (considerada inicialmente para casos refractarios pero actualmente como primera línea).<sup>1,10</sup> La ciclosporina se mantiene hasta 6 meses después de lograda la remisión clínica. Esta droga actúa deprimiendo la activación y proliferación de las células T, al unirse a su receptor citoplasmático denominado

ciclofilina. Los efectos resultan en la inhibición de la expresión de IL-2 por los LT colaboradores y de la expansión clonal de los LT CD4+ y CD8+. Por estas razones se ha sugerido que en casos de riesgo letal, la ciclosporina A sea usada ya sea como droga de primera línea, en conjunto con corticoides, o agregada posteriormente si no se ha podido lograr una rápida mejoría. El uso de esta droga permite una rápida resolución de la fiebre en 24 horas, y corrección de las alteraciones hematológicas en pocos días.<sup>6</sup> El uso de gammaglobulina, ciclofosfamida, plasmaféresis y etopósido ha generado resultados controvertidos. Se desconoce si el etopósido a dosis menos agresivas pudiera ser benéfico en casos de síndrome de activación de macrófago secundario a artritis idiopática juvenil sistémica. De hecho, podría no ser apropiado como tratamiento de primera línea. Hay una creciente evidencia de que las terapias biológicas que suprimen macrófagos y linfocitos T activados, como los inhibidores de FNT alfa (etanercept), los inhibidores de IL-6 (tocilizumab), Campath-1H, abatacept, alemtuzumab, y en particular los inhibidores de IL-1 (anakinra), representan un valioso complemento a los corticoesteroides y ciclosporina A en el tratamiento del síndrome de activación de macrófago secundario a patologías reumatológicas, aunque por otro lado existe controversia ya que éstos podrían a su vez generar un síndrome de activación de macrófago. La intervención con globulina antitimocito se ha empleado exitosamente en pacientes con probable síndrome de activación de macrófago, aunque hay un riesgo significativo de infección grave y mortalidad con su uso.<sup>1,10</sup> Se han empleado los anticuerpos monoclonales (anti-CD20 [rituximab] y el receptor anti interleucina 2R alfa [daclizumab]) en el contexto de enfermedad reumatológica o maligna asociada con síndrome hemofagocítico. Con el primero se ha logrado remisión en un número considerable de pacientes con artritis idiopática juvenil sistémica refractaria.<sup>7,10</sup>

También se ha descrito el uso de rituximab para síndrome hemofagocítico progresivo asociado a VEB, ya que puede eliminar las células B infectadas por este virus.<sup>3,10</sup> El rol de la inmunoglobulina intravenosa en el tratamiento del síndrome hemofagocítico no ha sido comprendido del todo, pero si se usa tempranamente tiene mayor posibilidad de éxito. Sin embargo, se piensa que la inmunoglobulina intravenosa combinada con esteroides es inferior al régimen que incluye etopósido. El uso de factores de crecimiento como el factor estimulador de granulocitos o GM-CSF puede exacerbar el síndrome hemofagocítico.<sup>7</sup>

## **Pautas del Tratamiento**

El primer logro importante en el tratamiento de la linfocitosis hemofagocítica vino con el uso del etopósido y posteriormente el tenipósido, en combinación con esteroides, para la resolución sintomática prolongada. Los inmunosupresores ciclosporina A y globulina antitimocito también son eficaces en la linfocitosis hemofagocítica. Como ya se mencionó, en HLH-94, etopósido y dexametasona se combinaron con ciclosporina A.<sup>12</sup>

Se sabe que la afectación cerebral puede causar daños graves e irreversibles y en los niños con enfermedad del SNC al momento del diagnóstico ésta se resuelve a menudo

con terapia sistémica. Por lo tanto, la terapia sistémica incluyendo dexametasona, que penetra la barrera hematoencefálica mejor que la prednisolona, era la terapia de primera línea en el HLH-94, y también en los casos de implicación del SNC. Entonces se añadía metotrexato intratecal después de 2 semanas específicamente en niños con síntomas neurológicos progresivos o si un LCR anormal no había mejorado.<sup>12</sup>

Sin embargo, a pesar de que la quimioinmunoterapia mejora la supervivencia, en algunos pacientes no ha sido posible la cura con quimioinmunoterapia sola. Es aquí donde el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas ha demostrado proporcionar una cura para la linfocitosis hemofagocítica, como ya se ha comentado.<sup>12</sup>

**Propuesta de revisión de HLH-94.** Dado que la terapia pretrasplante de células progenitoras hematopoyéticas fue un éxito hasta en un 80% de los pacientes con enfermedad familiar, es decir, con un hermano afectado, el protocolo revisado de supervivencia al trasplante se basa en los logros alcanzados por HLH-94. Además, se incluyen revisiones menores:

**Terapia inicial** (semana 1 - 8). Como era de esperarse en una enfermedad que se caracteriza por citopenias graves y una deficiencia inmunológica, las modificaciones de dosis en HLH-94 fueron comunes. En particular, las dosis de VP-16 se redujeron en un número sustancial de los pacientes. Para la dexametasona, la cantidad administrada a menudo se aumentó durante la fase de inducción.<sup>12</sup>

Se propuso además que la intensidad del tratamiento se incrementara durante los primeros 2 meses con un fármaco que no indujera mielotoxicidad. En HLH-2004 se inició la ciclosporina A por adelantado en lugar de después de 8 semanas.<sup>12</sup>

**Continuación de la terapia.** Se consideró incluir análisis de líquido cefalorraquídeo cada cuarta semana en todos los niños (por lo menos para las células y las proteínas, y citospina en caso de pleocitosis) con el fin de detectar reactivación temprana en SNC. Como mínimo, se recomienda llevar a cabo el análisis del LCR en el momento de una reactivación sistémica o de nueva aparición o reactivación de los síntomas neurológicos. También se recomienda una resonancia magnética cerebral al momento del diagnóstico en estas situaciones.<sup>12</sup>

**Terapia intratecal.** Con los datos disponibles de HLH-94, aún no ha sido posible determinar si es útil la terapia intratecal además de la sistémica HLH-94. Según lo dispuesto en HLH-94, la terapia sistémica reduce la actividad de la enfermedad a nivel de SNC. No se puede descartar que la terapia intratecal pueda tener otros efectos benéficos, al menos en algunos pacientes, pero los efectos secundarios potenciales también tienen que ser considerados. La terapia intratecal está recomendada en pacientes con signos de enfermedad del SNC persistente y en casos de reactivación a nivel de SNC. Como en HLH-94, se recomiendan hasta 4 dosis intratecales en las semanas 3 a 6 si los síntomas neurológicos son progresivos durante las primeras 2 semanas, o si un LCR anormal al inicio no ha mejorado después de 2 semanas. Con el

efecto benéfico potencial de los corticoesteroides sistémicos en mente, ahora se sugiere agregar corticoesteroides a la terapia intratecal.<sup>12</sup>

**Trasplante de células hematopoyéticas.** Los resultados de HLH-94 sugieren que algún grado de actividad de la enfermedad en el momento de trasplante no debe excluir automáticamente el trasplante. En el protocolo HLH-2004 se adaptaron las dosis recomendadas para la quimioterapia usada en el régimen de preparación y profilaxis para enfermedad injerto contra huésped con el objeto de reflejar la última experiencia en trasplante.<sup>12</sup>

**Diseño del estudio HLH-2004.** El protocolo HLH-2004 está diseñado para los pacientes con linfohistiocitosis hemofagocítica, con o sin evidencia de enfermedad familiar o genética, independientemente de casos sospechosos o documentados de infecciones virales. La experiencia en Japón ha demostrado que los pacientes con infección por VEB y un cuadro clínico de linfohistiocitosis hemofagocítica tienen una ventaja significativa cuando se tratan de acuerdo a este protocolo. Como ya se sabe, la terapia inicial (semanas 1 - 8) se basa en etopósido, dexametasona y ciclosporina A, y sólo algunos pacientes seleccionados reciben terapia intratecal con metotrexato y prednisolona.<sup>12</sup>

Específicamente, en pacientes sin antecedentes familiares conocidos que logran una resolución completa de la enfermedad después de 8 semanas de tratamiento, éste se suspende con el fin de evitar un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en un niño que pueda tener linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria. En todos los niños con enfermedad familiar o con un diagnóstico verificado mediante pruebas genéticas, así como los niños con enfermedad no familiar severa y persistente, o reactivada, se recomienda administrar terapia de continuación con etopósido, dexametasona y ciclosporina A. Cuando hay donador disponible, se debe realizar lo más pronto posible el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.<sup>12</sup>

**Terapia inicial.** La terapia inicial cubre las primeras 8 semanas de tratamiento. Se sugiere máximo soporte inicial y antibióticos de amplio espectro (hasta obtención de resultados de cultivos). El tratamiento de apoyo incluye cotrimoxazol profiláctico, un antimicótico oral durante el tratamiento inicial, considerar antivirales en pacientes con infecciones virales concurrentes, e IgG (0,5 g/kg IV) cada 4 semanas (durante el tratamiento inicial y de continuación). También se sugiere gastroprotección con ranitidina o algún otro agente gastroprotector. Se subraya que si hay evidencia clínica tras 2 semanas de síntomas neurológicos progresivos o si un LCR anormal (recuento de células y proteínas) no ha mejorado, se recomiendan 4 terapias intratecales semanales.<sup>12</sup>

**Terapia de continuación.** Se recomienda terapia de continuación si la enfermedad está activa después de la terapia inicial en pacientes sin historia familiar de linfohistiocitosis hemofagocítica y sin evidencia genética de la enfermedad. Un aumento de la actividad de la enfermedad hace necesario intensificar el tratamiento en algunos niños.<sup>12</sup>

**Reactivación de la terapia.** La linfohistiocitosis hemofagocítica se caracteriza por reactivaciones frecuentes, o incluso por actividad más o menos continua de la enfermedad. En particular, la reactivación de la enfermedad es común mientras la intensidad del tratamiento se reduce, por ejemplo, durante la última parte de la terapia inicial. En consecuencia, una reactivación comúnmente responderá a una intensificación de la terapia inicial. Las reactivaciones también pueden ocurrir después de activación de la respuesta inmune, como por infecciones y vacunas. En los casos de reactivación, los antibióticos de amplio espectro, la terapia antiviral, y el tratamiento antimicótico también deben ser considerados como medidas de apoyo o terapéutico.<sup>12</sup>

Si el paciente desarrolla una reactivación, se recomienda intensificación del tratamiento, como reiniciar desde la semana 2, en cuyo caso la terapia inicial puede ser inferior a 8 semanas, y luego continuar con la terapia de continuación modificada. Nuevamente, se recomienda terapia intratecal en casos de reactivación del SNC. El trasplante tiene alta prioridad.<sup>12</sup>

**Terapia de rescate.** El protocolo HLH-2004 no incluye un protocolo de salvamento. Hay un enfoque alternativo para inducción de la remisión, con un régimen que incluye un tratamiento con esteroides, ciclosporina A y globulina antitimocito. Sin embargo, ésta última suele fallar en pacientes no respondedores. Recién después de un trasplante, la disregulación inmunológica puede inducir un cuadro de linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria que puede estar relacionado con el injerto pero con retraso en la recuperación linfocitaria, lo que exige reinstauración de algún tratamiento para la linfohistiocitosis hemofagocítica.<sup>12</sup>

**Interrupción de la terapia.** Se recomienda interrumpir la terapia sólo en niños con una resolución completa de la enfermedad. Se justifica seguimiento cercano, incluyendo la evaluación de fiebre, hepatoesplenomegalia, anormalidades neurológicas, anemia, trombocitopenia, neutropenia, así como elevación de la ferritina, transaminasas séricas y sCD25.<sup>12</sup>

**Trasplante de células hematopoyéticas.** Al médico tratante le corresponde la elección del donador. Si no está disponible un familiar HLA idéntico, es recomendable un donador compatible no emparentado. Se debe considerar el riesgo de un hermano que lleva la enfermedad. Si un marcador genético (por ejemplo, para PRF, UNC13D, o STX11) no está disponible, la actividad de las células NK puede ser considerada como un marcador sustituto de la disfunción inmune, aunque los hermanos sanos también pueden tener persistentemente disminuida la actividad de las células NK.<sup>12</sup>

Si no hay ningún donador compatible disponible, se busca un donador parcialmente compatible. Se ha presentado el resultado del estudio HLH-94 en relación con diversos donadores. Están mejorando los resultados con donadores no compatibles. Si no se dispone de otro donador, se sugiere el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas con donador familiar haploidéntico. Se puede considerar el uso de sangre periférica o sangre de cordón para trasplante, según el criterio del médico.<sup>12</sup>

## Pronóstico

Tanto el síndrome hemofagocítico primario como el secundario tienen elevada mortalidad.<sup>8</sup> En conjunto, la mortalidad global de los síndromes hemofagocíticos es del 53-61%.<sup>5</sup> Sin embargo, la mortalidad varía de un 20 a un 40% si el síndrome hemofagocítico está relacionado a infección y hasta casi 100% por otra causa, especialmente enfermedad maligna.<sup>4</sup> En una publicación costarricense, sin embargo, se refiere que la mortalidad va del 22-59% y que allí la mortalidad promedio es de 44%, detectando además la mortalidad más alta con infección por VEB o malignidad. Se reporta además que la muerte ocurre durante las primeras 4 a 8 semanas y se asocia con falla orgánica multisistémica, sangrado o sepsis.<sup>1</sup> El síndrome de activación de macrófago asociado a artritis idiopática juvenil sistémica también es una causa importante de morbilidad y mortalidad. En dos series de casos se reportó una mortalidad del 8%-22%, y un riesgo de recurrencia del síndrome de activación de macrófago del 16%.<sup>1,5</sup> Se han descrito reportes de remisión espontánea.<sup>1,7</sup>

La evolución natural de la enfermedad en las formas familiares es generalmente fatal, produciéndose la muerte en las primeras 6 semanas del comienzo de la enfermedad por sepsis, hemorragia o afectación del sistema nervioso central.<sup>5</sup>

En la linfocitosis hemofagocítica secundaria, asociada principalmente con infecciones virales o con desórdenes autoinmunes en adolescentes y adultos, también hay elevado índice de mortalidad<sup>2</sup> aunque éstas tienen un mejor pronóstico que la histiocitosis linfocítica familiar, de manera que en muchos casos leves se produce la curación rápida con el tratamiento etiológico y en muchas ocasiones no precisan ningún tratamiento específico, sino solamente el de la enfermedad de base.<sup>5</sup> Así, fuera de los casos de infección por virus de *Epstein Barr*, el tratamiento de la infección subyacente por sí solo en el síndrome hemofagocítico reactivo se asocia con recuperación en el 60-70% de los pacientes.<sup>7</sup> En los casos fatales, la muerte se atribuye frecuentemente a complicaciones de la enfermedad de base.<sup>5</sup>

En un reporte se encontró que los pacientes con linfocitosis hemofagocítica que recibieron HLH-94, un 75% obtuvieron remisión clínica después de 8 semanas de tratamiento, 1/4 parte de los pacientes tuvieron síntomas persistentes y fallecieron por complicaciones del síndrome hemofagocítico.<sup>1</sup>

En una revisión de 122 pacientes, Arico y colaboradores encontraron que los receptores de trasplante de médula ósea tenían mejor pronóstico comparados con los pacientes no trasplantados (66% contra 10%, respectivamente).<sup>1,7</sup> La probabilidad global de supervivencia a los 5 años es del 22%.<sup>5</sup>

El estudio HLH-94, que combinó el protocolo de quimioterapia con el trasplante de médula ósea en 113 niños, la probabilidad de supervivencia global a 3 años con una mediana de seguimiento de 3.1 años fue del 55% (95% intervalo de confianza +/-9%) (+/- 9%) (n=113). En los niños con un hermano afectado, es decir, enfermedad

familiar, la probabilidad de supervivencia a 3 años fue del 51% para los pacientes elegibles reclutados durante un período de 4 años.<sup>12</sup>

La probabilidad de supervivencia a 3 años después de un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas para HLH-94 fue del 64% (IC = +/- 10%) (n = 86), 71 +/- 18% con donador vivo relacionado (n = 24), 70 +/- 16% con donadores no relacionados (n = 33), 50 +/- 24% con los donadores familiares haploidénticos (n = 16), y 54 +/- 27% con donadores no relacionados (n = 13).<sup>12</sup>

Los mejores resultados con trasplante de médula ósea se han visto en niños que experimentaron una pronta y completa respuesta al tratamiento de inducción con el protocolo previo al trasplante y estaban libres de involucro significativo a sistema nervioso central. Las complicaciones tardías del daño previo al sistema nervioso central se pueden manifestar meses a años después del trasplante de médula ósea con déficits neurocognitivos. El seguimiento a largo plazo de sobrevivientes al trasplante por linfocitosis hemofagocítica indica que la mayoría de los niños regresaron a una calidad de vida normal o casi normal.<sup>2</sup>

En general se ha descrito que posterior a la era terapéutica se ha mejorado la supervivencia a 5 años de un 5% a un 50 a 70%.<sup>1,2</sup> El pronóstico depende del grado de alteración de las citocinas, de la disfunción de órganos al inicio del cuadro y de la enfermedad subyacente. Se debe realizar una cuidadosa búsqueda de infecciones asociadas para iniciar el tratamiento específico en forma precoz, lo que permite modificar la evolución del síndrome hemofagocítico en forma favorable.<sup>4</sup>

Así, la sospecha clínica de esta patología, en el contexto de un paciente oncológico, con mesenquimopatía o enfermedad infecciosa que se agrava y que presenta citopenias, debe motivar una acción médica urgente, ya que esto determinará el pronóstico del paciente. Se debe confirmar el síndrome hemofagocítico utilizando los criterios antes descritos, realizar mielograma e iniciar en forma inmediata el tratamiento específico de ser posible y el uso asociado de gammaglobulina y corticoides endovenosos, además de todas las medidas de soporte necesarias en cada caso (transfusiones, manejo hidroelectrolítico).<sup>4,10</sup>

### **Infección asociada al síndrome hemofagocítico**

Se ha asociado el síndrome hemofagocítico con una variedad de infecciones virales, bacterianas, micóticas y parasitarias. Las infecciones virales asociadas con el síndrome incluyen el virus de *Epstein Barr*, citomegalovirus, virus herpes humano 8 (HHV8), VIH, virus influenza, parvovirus, virus de hepatitis y enterovirus; sin embargo, el virus de *Epstein Barr* es el agente desencadenante más común.<sup>7</sup>

## Síndrome hemofagocítico asociado a virus

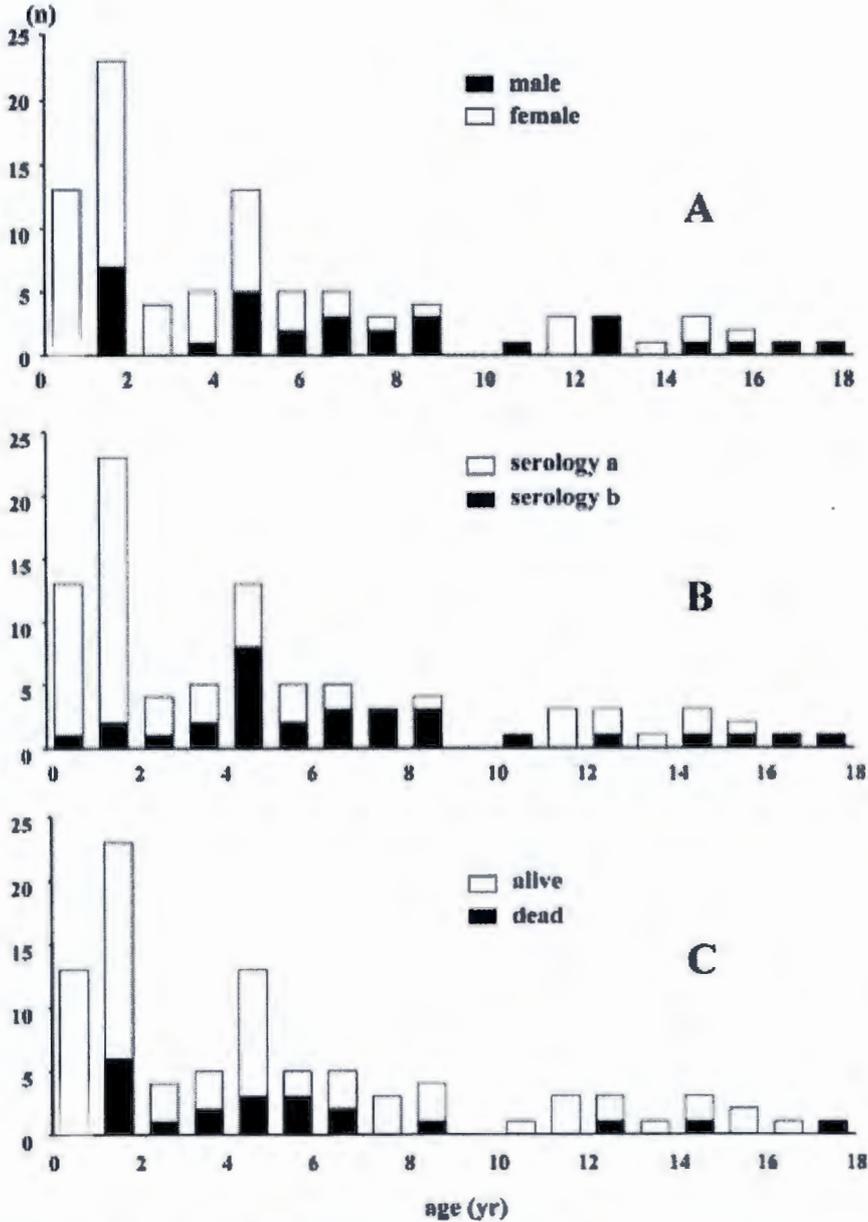
### Virus de Epstein Barr: Epidemiología, diagnóstico y tratamiento

El síndrome hemofagocítico asociado a virus de *Epstein Barr* es una enfermedad sistémica. Se le podría clasificar como una enfermedad neoplásica así como infecciosa/reactiva. Tiene una relativa alta incidencia y su epidemiología no está bien comprendida en la actualidad.<sup>8,9</sup>

La mayoría de los casos de síndrome hemofagocítico asociados a virus de *Epstein Barr* ocurren en niños aparentemente inmunocompetentes y adolescentes; sin embargo, el síndrome hemofagocítico asociado a virus de *Epstein Barr* puede ocurrir también en el contexto de inmunodeficiencias familiares (por ejemplo la linfocitosis hemofagocítica familiar) y no familiares (el síndrome linfoproliferativo ligado al X), así como en mononucleosis infecciosa, infección crónica por virus de *Epstein Barr* y desórdenes linfoproliferativos (por ejemplo leucemia de células T natural killer/linfoma de células T).<sup>7,9</sup> En una revisión de casos publicados por Janka y colaboradores, se mostró que de 219 niños diagnosticados con síndrome hemofagocítico asociado a infección previo a 1996, más de la mitad eran del sudeste de Asia. La mortalidad global fue de 52% (103 de 198 niños murieron) pero fue mayor en pacientes con enfermedad asociada a virus de *Epstein Barr* (72 [73%] de 99 niños con virus de *Epstein Barr* murieron). El virus de *Epstein Barr* fue el virus desencadenante en 121 (74%) de 163 niños.<sup>7</sup>

El síndrome hemofagocítico asociado a virus de *Epstein Barr* tiene una alta incidencia en países asiáticos posiblemente debido a la presencia de una cepa de virus de *Epstein Barr* patógena, pero también se ha descrito en otros países, como en Estados Unidos y Europa. En Japón la mitad de los casos de síndrome hemofagocítico son asociados a virus de *Epstein Barr* (25 de los 50 que se presentan por año) en la población pediátrica, con un pico de incidencia que ocurre entre el año y los 2 años de vida, y una incidencia ligeramente mayor en niñas que en niños (relación hombre:mujer de 0.64). El síndrome hemofagocítico asociado a virus de *Epstein Barr* ocurre más frecuentemente en el contexto de una reactivación.<sup>7,9</sup>

A continuación se ejemplifica mediante gráficas lo anteriormente señalado:<sup>9</sup>



Distribución por edad de los 90 casos pediátricos registrados de linfohistiocitosis hemofagocítica asociada a virus de *Epstein Barr* en Japón, en relación a (A) género; (B) serología; y (C) pronóstico. La serología B (exposición primaria/reactivación) fue significativamente mayor para el grupo > 2 años. Un pronóstico similar para los grupos etáreos de riesgo puede reflejar una mejoría reciente de los resultados terapéuticos en el grupo etáreo de alto riesgo.

Tomado de: Imashuku S. Clinical features and treatment strategies of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Crit Rev Oncol/Hematol.* 2002; 44: 259-272.

Fisiopatológicamente, hay que saber primero que el método principal para controlar la infección primaria por virus de *Epstein Barr* es la proliferación oligoclonal o monoclonal de las células T citotóxicas. En contraste con el objetivo primordial de las células B en pacientes con mononucleosis infecciosa, los objetivos del virus de *Epstein Barr* en un síndrome hemofagocítico son las células T y las células natural killer.<sup>8</sup>

Así, durante la infección primaria, el virus de *Epstein Barr* típicamente infecta y se replica en las células B, con expansión policlonal de células B, y generalmente se requieren las células T citotóxicas específicas del virus de *Epstein Barr* para la regulación de las células B infectadas y para la producción de células de memoria.<sup>7,8</sup> El virus de *Epstein Barr* infecta las células T y natural killer e induce infección persistente por virus de *Epstein Barr* con proliferación monoclonal u oligoclonal de las células citotóxicas CD8+, generando una falla en la producción de un número suficiente de células T citotóxicas específicas del virus de *Epstein Barr*, sugiriendo disfunción de las células T natural killer y pudiendo simular así un desorden linfoproliferativo de células T, con un curso clínico generalmente fulminante y pobre pronóstico.<sup>7-9</sup> La típica tormenta de citocinas vista en el síndrome hemofagocítico es más pronunciada en la enfermedad asociada a virus de *Epstein Barr*, causando hemofagocitosis, daño celular y disfunción orgánica.<sup>7-9</sup> En raras ocasiones, se puede desarrollar un desorden linfoproliferativo de células T asociado a infección aguda o crónica por virus de *Epstein Barr* y a síndrome hemofagocítico, y diferenciar una linfocitosis de células T de un desorden linfoproliferativo de células T representa un reto diagnóstico. Generalmente el curso de este último es fulminante, con un índice de supervivencia corto a pesar de tratamiento agresivo. Entonces es importante identificar un posible desorden linfoproliferativo de células T en pacientes con síndrome hemofagocítico asociado a virus de *Epstein Barr*. La proliferación monoclonal de células T generalmente indica desorden linfoproliferativo de células T; sin embargo, esto raramente puede presentarse en células T no neoplásicas.<sup>8</sup> Además, una cuenta elevada de linfocitos reactivos con expresión anormal (aumentada, disminuida o ausente) de CD3, CD45, CD7, CD2 ó CD5 y pérdida de uno o más antígenos pan-T lo sugiere en una inmunofenotipificación por citometría de flujo. Sin embargo, estas expresiones antigénicas aberrantes pueden presentarse en varias condiciones reactivas. Por ejemplo, Weisberger et al encontraron que 25 pacientes con mononucleosis infecciosa exhibieron activación de la población de células T CD8+ citotóxicas con inhibición de CD7 y, adicionalmente, 2 (8%) de los pacientes presentaron inhibición de CD5.<sup>8</sup>

En resumen, las células T citotóxicas o las células natural killer infectadas por virus de *Epstein Barr* proliferan y ocasionan una tormenta de citocinas, generando falla multiorgánica, hemorragia severa, neutropenia, infecciones pulmonares por oportunistas y finalmente la muerte del paciente.<sup>8</sup>

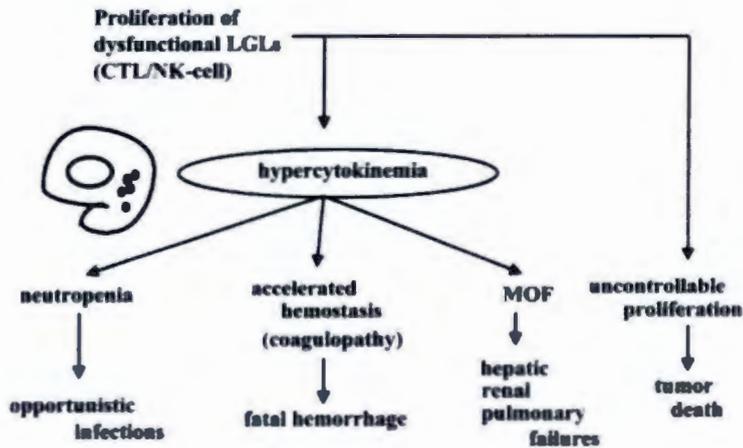
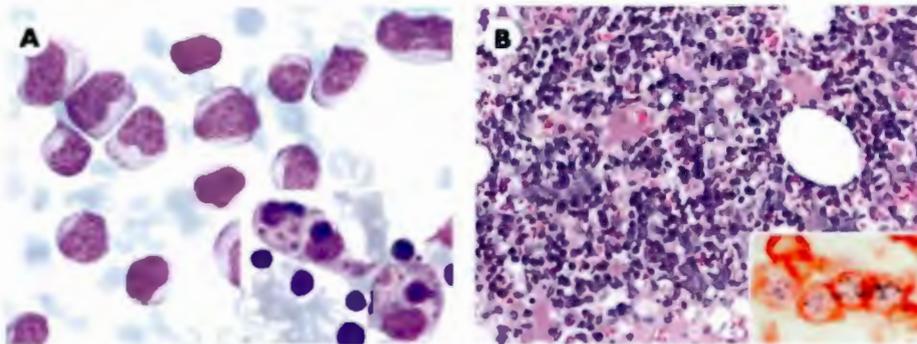


Diagrama que ilustra la fisiopatología de la linfohistiocitosis hemofagocítica asociada a virus de *Epstein Barr*. Aquí, las células T citotóxicas (CTL) infectadas por virus de *Epstein Barr* o las células NK proliferan y se convierten en grandes linfocitos granulares (LGLs) que causan hipercitocinemia y daño a diversos tejidos por un sinnúmero de mecanismos que favorecen un fatal pronóstico.

Tomado de: Imashuku S. Clinical features and treatment strategies of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Crit Rev Oncol/Hematol*. 2002; 44: 259-272.

En adultos, la linfohistiocitosis hemofagocítica se desarrolla generalmente en asociación con varios tipos de linfoma (por ejemplo linfoma de células T o linfoma nasal de células T/NK). Estos linfomas no se ven en la mayoría de los casos pediátricos y algunas linfohistiocitosis asociadas a virus de *Epstein Barr* en adultos. En estos casos no linfomatosos es difícil encontrar células morfológicamente malignas o estructuras malignas en la médula ósea o ganglios linfáticos, que parecen estar constituidos por macrófagos, hemofagocitos y linfocitos maduros o blastos con gránulos citoplasmáticos azurófilos.<sup>9</sup>



(A). El frotis de sangre periférica en el recuadro grande contiene varios linfocitos reactivos. El recuadro inferior muestra hemofagocitosis reactiva en el aspirado de médula ósea. (B). La tinción de hematoxilina eosina de la biopsia de médula ósea muestra infiltración linfocítica masiva.

Tomado de: Lin MT, Chang HM, Huang CJ, et al. Massive expansion of EBV+ monoclonal T cells with CD5 down regulation in EBV-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Clin Pathol*. 2007; 60:101-103.

La linfocitosis hemofagocítica generalmente se manifiesta como fiebre persistente que no responde a antibióticos. Los métodos serológicos pueden ayudar a determinar si el síndrome hemofagocítico asociado a infección por virus de *Epstein Barr* ha ocurrido en el contexto de infección aguda o es el resultado de un proceso de reactivación; sin embargo, estos métodos conllevan algunas limitaciones diagnósticas, como retraso en la positividad, dificultad en la interpretación de los resultados, invariabilidad con el tratamiento e imposibilidad de cuantificación de virus de *Epstein Barr*. Así pues, es importante la detección y cuantificación del ácido nucleico del virus de *Epstein Barr* por PCR para asegurar la carga viral de virus de *Epstein Barr* en pacientes con síndrome hemofagocítico asociado, ayudando a determinar no sólo el diagnóstico, sino también el pronóstico y la eficacia del tratamiento. En otras palabras, el contenido de virus de *Epstein Barr* en suero o plasma refleja las características clínicas y el pronóstico de una linfocitosis hemofagocítica por este virus, y el análisis cuantitativo de las células libres de copias de este virus es útil para evaluar la actividad de la enfermedad y para predecir la respuesta al tratamiento.<sup>7,8</sup>

Aunque el virus de *Epstein Barr* en sangre periférica es altamente asociado con leucocitos, es necesario medir PCR de virus de *Epstein Barr* tanto en sangre completa como en suero de modo que pueda establecerse la carga de virus de *Epstein Barr* en términos de replicación viral. Se observa una mayor carga viral en pacientes con síndrome hemofagocítico asociado a virus de *Epstein Barr*, comparada con aquellos pacientes con mononucleosis infecciosa. Al inicio de una mononucleosis infecciosa, la carga viral de *Epstein Barr* medida por PCR en tiempo real es de 100-1000 copias por mcg de DNA de células mononucleares en sangre periférica. La carga viral de *Epstein Barr* desaparece en 4-5 semanas después de un incremento normal de las células T citotóxicas. Sin embargo, en el síndrome hemofagocítico asociado a virus de *Epstein Barr*, la carga viral es usualmente mayor de 1,000-1'000,000 de copias por mcg de DNA de células mononucleares en sangre periférica. El análisis cuantitativo de células libres de virus de *Epstein Barr* después de 4 meses de tratamiento para síndrome hemofagocítico asociado a virus de *Epstein Barr* puede asegurar la respuesta al tratamiento y conlleva un valor pronóstico. La carga viral de *Epstein Barr* también se ha asociado con la severidad de la enfermedad en otras enfermedades ocasionadas por este virus.<sup>7</sup>

La evaluación genética es necesaria para descartar o confirmar la presencia de una inmunodeficiencia subyacente (por ejemplo linfocitosis hemofagocítica familiar o síndrome linfoproliferativo ligado al X), especialmente si el síndrome hemofagocítico ocurre tempranamente en la vida, tiene un patrón recidivante, o cuando hay consanguinidad entre los padres o síndrome hemofagocítico en otro hijo.<sup>7</sup>

Dado que el virus de *Epstein Barr* responde poco a agentes antivirales, el tratamiento se enfoca la interrupción temprana de la cascada inflamatoria mediante el control de la activación y proliferación de linfocitos/macrófagos. Una vez que la tormenta de citocinas está bajo control, se pueden erradicar las células T o natural killer con virus de *Epstein Barr* mediante el uso de etopósido y esteroides e inmunoglobulinas,

dependiendo de la severidad de la enfermedad.<sup>8</sup> La administración repetitiva de un agente mielosupresor en un paciente ya citopénico con un alto riesgo de complicaciones infecciosas adicionales no es inocuo.<sup>3</sup>

El tratamiento específico para virus de *Epstein Barr* es ineficaz en el tratamiento del síndrome hemofagocítico asociado a este virus, posiblemente debido a que el virus de *Epstein Barr* responde pobremente al aciclovir, como se muestra en estudios que usan este medicamento para el tratamiento de la mononucleosis infecciosa. Se requieren más estudios para asegurar la efectividad del tratamiento específico anti virus de *Epstein Barr* en el síndrome hemofagocítico asociado a este virus. Los regímenes que incluyen etopósido parecen tener un rol crucial para su remisión; el etopósido tiene gran actividad en las enfermedades histiocíticas e inhibe el antígeno nuclear del virus de *Epstein Barr* en las células infectadas. Se encontró una mortalidad 14 veces mayor en pacientes con síndrome hemofagocítico asociado a virus de *Epstein Barr* que no recibieron etopósido dentro de las primeras 4 semanas después del diagnóstico comparado con aquellos que recibieron tratamiento temprano con etopósido.<sup>7</sup> Sin embargo, también se ha documentado que los agentes inmunorreguladores por sí solos pueden ser efectivos en algunos pacientes con síndrome hemofagocítico secundario a virus de *Epstein Barr*, y que aquellos pacientes con proliferación persistente de este virus en las células T o natural killer deberán recibir quimioterapia citotóxica o trasplante de médula ósea.<sup>8</sup> El trasplante de médula ósea es necesario para pacientes con síndrome hemofagocítico asociado a virus de *Epstein Barr* en la linfocitosis hemofagocítica familiar, el síndrome linfoproliferativo ligado al X, la infección crónica por virus de *Epstein Barr* y la enfermedad refractaria.<sup>7</sup>

Un seguimiento longitudinal de 78 pacientes en Japón tratados por síndrome hemofagocítico asociado a virus de *Epstein Barr* con una mediana de seguimiento por 43 meses mostró una supervivencia del 75%; 66 pacientes (85%) recibieron un régimen basado en etopósido, 12 pacientes (15%) requirieron trasplante de médula ósea, y se observó reactivación clínica en un 20% de los casos.<sup>7</sup>

De todos los virus asociados con el síndrome hemofagocítico, el síndrome asociado a virus de *Epstein Barr* conlleva el peor pronóstico. Sin embargo, el tratamiento agresivo para esta condición ha tenido resultados favorables.<sup>7</sup> Como se ha mencionado, se requieren medidas terapéuticas específicas para controlar la tormenta de citocinas generada por este virus y para suprimir las células infectadas con el mismo.<sup>9</sup>

**Parámetros (biomarcadores) útiles para evaluar la actividad de la enfermedad y la respuesta terapéutica en el manejo práctico de Síndrome hemofagocítico asociado a VEB**

<i>Factores virales</i>	<i>Serología para VEB, carga viral para VEB</i>
Marcadores inmunológicos	Cuenta de monocitos
Determinaciones de citocinas	IFN-gamma, TNF-alfa, M-LCR, IL-6, IL-10, IL-8, sIL-2R
<i>Parámetros inducidos por citocinas</i>	
Marcadores de mielosupresión	Leucocitos (neutrófilos totales), Hb, plaquetas
Marcadores de daño hepático	AST, ALT, DHL, bilirrubinas totales
Reactantes de fase aguda	Proteína C reactiva
Marcadores de activación de macrófagos	Ferritina (sérica/plasmática), beta-2-microglobulina, beta-2-microglobulina (urinaria)
Marcadores plasmáticos de hemostasia (coagulación/fibrinólisis/activación de células endoteliales)	TTP, TP, fibrinógeno, AT III, productos de degradación de fibrina, dímero-D, PAI-1, proteína S
Marcadores del metabolismo de los lípidos	Triglicéridos, colesterol, prostaglandina E
Marcadores de enfermedad de SNC en LCR	Neopterinina
Marcadores de apoptosis	Fas soluble/FasL
De ser posible, estudios moleculares para perforina, SAP	

*Tomado de: Imoshuku S. Clinical features and treatment strategies of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. Crit Rev Oncol/Hematol. 2002; 44: 259-272.*

**Otros virus herpéticos**

Se ha asociado al citomegalovirus con síndrome hemofagocítico en pacientes sanos, así como en pacientes con enfermedades inflamatorias intestinales, enfermedades reumatológicas, y receptores de trasplantes. Entre 1986 y 2002, 4 de 5 pacientes menores de 1 año de edad con esta condición murieron, de acuerdo con el registro japonés de linfocitosis hemofagocítica. Sin embargo, reportes recientes muestran que el uso de terapia específica anti citomegalovirus, como la inmunoglobulina de citomegalovirus, el foscarnet y el ganciclovir, son curativos para esta patología.<sup>7</sup>

Se han descrito además 13 pacientes con síndrome hemofagocítico asociado a virus herpes humano tipo 8. La mayoría de estos casos ocurrieron en el contexto de sarcoma de Kaposi o enfermedad de Castleman, y en pacientes inmunocomprometidos (8 pacientes fueron VIH positivos y 2 pacientes fueron receptores de trasplante renal). Nueve de los 13 pacientes se recuperaron; 5 fueron

tratados con un régimen que incluyó etopósido, y 4 fueron tratados con ganciclovir y foscarnet.<sup>7</sup>

## VIH

El VIH por sí solo o en la presencia de otras infecciones oportunistas y no oportunistas o malignidad se ha asociado con el síndrome hemofagocítico. Aunque la asociación entre síndrome hemofagocítico y VIH es rara, es probable que la condición sea subdiagnosticada dado que el VIH y el síndrome hemofagocítico comparten muchas similitudes clínicas y de laboratorio. Alrededor del 10% de las biopsias de médula ósea en pacientes con VIH previo al inicio del tratamiento antirretroviral altamente efectivo muestran hemofagocitosis. En un estudio de autopsia, se encontró hemofagocitosis en 20% de 56 pacientes con VIH.<sup>7</sup>

Se ha sugerido un posible papel del VIH por sí solo como desencadenante del síndrome hemofagocítico. En este tipo de pacientes, se ha descrito que hasta 80% tienen una cuenta de CD4 <200 células/mcL (media de 132 células/mcL), lo que conlleva un peor pronóstico.<sup>7</sup>

El síndrome hemofagocítico puede ser la presentación inicial de VIH. El síndrome hemofagocítico asociado a VIH también se ha descrito en el contexto del síndrome de reconstitución inmunológica.<sup>7</sup>

## Influenza

El síndrome hemofagocítico asociado a influenza es muy raro. Esta condición se ha descrito con distintos virus de influenza (por ejemplo influenza humana, influenza aviar, influenza porcina) y es vista en huéspedes tanto inmunocompetentes como inmunocomprometidos.<sup>7</sup>

Los pacientes con infección severa por influenza aviar (H5N1) tienen síntomas y hallazgos de laboratorio similares a aquellos vistos en el síndrome hemofagocítico (principalmente encefalitis, disfunción orgánica acompañada de hemofagocitosis y pancitopenia). La hemofagocitosis reactiva es el hallazgo patológico más común. Una hemaglutinina recombinante (H5) de un virus H5N1 puede suprimir la expresión de la perforina en las células T CD8+ y puede reducir la citotoxicidad de estas células. La persistencia resultante de las células H5 favorece una linfoproliferación marcada y una hiperproducción de interferón gamma con sobreactivación de macrófagos. Dado que la mortalidad causada por el síndrome hemofagocítico asociado a H5N1 es elevada (alrededor del 50%) y los medicamentos antivirales pueden ser ineficaces, algunos expertos sugieren tratamiento con un protocolo HLH-94 modificado con un curso corto de etopósido y dexametasona. Sin embargo, en un estudio aleatorizado realizado en Vietnam, todos los pacientes con síndrome hemofagocítico asociado a H5N1 fallecieron a pesar de recibir esteroides.<sup>7</sup>

## Otros virus

En 28 pacientes con síndrome hemofagocítico asociado a parvovirus, la enfermedad subyacente más común fue la esferocitosis hereditaria. A pesar de que 16 pacientes no recibieron ninguna terapia específica, 22 pacientes sobrevivieron, sugiriendo que el síndrome hemofagocítico asociado a parvovirus B19 conlleva un mejor pronóstico comparado con otros síndromes hemofagocíticos asociados a virus.<sup>7</sup>

Una hepatitis fulminante puede simular un síndrome hemofagocítico. El virus de hepatitis A se ha encontrado más comúnmente asociado con el síndrome hemofagocítico que otros virus de hepatitis. Ocho de 11 pacientes con virus de hepatitis A y síndrome hemofagocítico sobrevivieron gracias al empleo de esteroides.<sup>7</sup>

El síndrome hemofagocítico asociado a enterovirus se ha descrito en 9 pacientes pediátricos, de los cuales 5 no tenían enfermedad subyacente y 5 murieron a pesar de tratamiento. Se utilizó inmunoglobulina intravenosa en 7 pacientes con un índice variable de éxito.<sup>7</sup>

Otros virus asociados a síndrome hemofagocítico son adenovirus, sarampión, rubéola, parotiditis, dengue, hantavirus y SARS.<sup>7</sup>

## **Síndrome hemofagocítico asociado a bacterias, hongos y parásitos**

### Síndrome hemofagocítico asociado a bacterias y micobacterias

Se han publicado y revisado recientemente 36 casos de síndrome hemofagocítico asociados a tuberculosis. Veintinueve pacientes recibieron tratamiento, ya sea solo con antifímicos (9 pacientes) o una combinación de antifímicos con inmunomoduladores (20 pacientes). El tratamiento inmunomodulador consistió principalmente en esteroides pero 2 pacientes fueron sometidos a esplenectomía y 2 a plasmaféresis. Doce de 20 pacientes que recibieron tratamiento combinado con antifímicos e inmunomoduladores y 7 de 9 pacientes que recibieron solo tratamiento antifímico sobrevivieron. Todos los pacientes que no recibieron tratamiento fallecieron.<sup>7</sup>

Se ha descrito también el síndrome hemofagocítico posterior al uso de BCG. La incidencia de síndrome hemofagocítico asociado a bacterias varía entre estudios. El síndrome hemofagocítico asociado con bacterias piógenas puede en ocasiones ser de mejor pronóstico que aquél asociado con virus. Sin embargo, asociado a sepsis, el síndrome hemofagocítico asociado a bacterias puede ser fatal a menos que se establezca tratamiento antibiótico y de soporte oportuno.<sup>7</sup>

Se han identificado en pacientes con síndrome hemofagocítico otros microorganismos como *Campylobacter*, *Fusobacterium*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Legionella*, *Rickettsia*, *Brucella*, *Ehrlichia* y *Borrelia Burgdorferi*.<sup>7</sup>

## Parásitos

*Leishmania donovani* puede ocasionar síndrome hemofagocítico y puede simular también el síndrome (organomegalias, citopenias). Un aspirado de médula ósea determina el diagnóstico correcto. El tratamiento del síndrome hemofagocítico asociado a leishmaniasis con anfotericina B promueve su remisión completa. La malaria (*Plasmodium falciparum* y *Plasmodium vivax*), toxoplasma, babesiosis y estrongiloidosis también se han descrito con el síndrome hemofagocítico. El antecedente de viaje es crucial para ayudar a determinar el agente desencadenante en pacientes que regresan de regiones endémicas.<sup>7</sup>

## Hongos

El síndrome hemofagocítico puede asociarse ya sea con levaduras (por ejemplo *Candida* spp, *Cryptococcus* spp, *Pneumocystis* spp) u hongos filamentosos (por ejemplo *Histoplasma* spp, *Aspergillus* spp, *Fusarium* spp). El síndrome hemofagocítico asociado con infección micótica ocurre más comúnmente con una condición subyacente como SIDA, linfoma, uso crónico de esteroides y receptores de trasplante.<sup>7</sup>

# PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Dado que se han encontrado diversos agentes etiológicos del síndrome hemofagocítico reactivo, ¿cuál es el principal agente etiológico asociado en la actualidad a este síndrome en el Instituto Nacional de Pediatría?

# JUSTIFICACIÓN

El síndrome hemofagocítico es un padecimiento grave y probablemente subdiagnosticado por el traslape de las manifestaciones clínicas con otras enfermedades infecciosas o por ser poco conocido por los médicos.

En el Instituto Nacional de Pediatría se realizó un estudio de junio de 1972 a agosto de 1994 sobre las características clínicas y hematológicas de 28 pacientes con síndrome hemofagocítico. En este estudio se concluye que el agente preponderante es *Klebsiella pneumoniae*, mientras que en la misma tesis señalan que en la literatura *Epstein Barr* es el agente más frecuente. Esta discrepancia es uno de los motivos de realización de este estudio, donde se pretende documentar la principal etiología infecciosa actual y conocer también otras posibles etiologías no infecciosas.

Por otro lado, sería de interés la comparación de las principales manifestaciones clínicas y los hallazgos de laboratorio, la edad más común de presentación, la evolución clínica, así como datos terapéuticos que no fueron documentados en el trabajo previo.

Además de lo anterior, la información obtenida será útil no sólo para que el clínico incluya al síndrome hemofagocítico dentro del diagnóstico diferencial en todo aquel paciente que curse con los signos y síntomas aquí evaluados, sino también para valorar la importancia del virus de *Epstein Barr* como agente etiológico aunque no el único a descartar en un paciente que ingrese con diagnóstico de síndrome hemofagocítico, y a su vez para descartar este síndrome en pacientes graves con infección por virus de *Epstein Barr* o por el resto de agentes etiológicos posibles.

## **OBJETIVO PRIMARIO**

Determinar la frecuencia del agente etiológico principal y los microorganismos asociados con síndrome hemofagocítico reactivo diagnosticado entre 2005 y 2012 en el Instituto Nacional de Pediatría.

## **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

Describir las características clínicas epidemiológicas al momento del diagnóstico de los casos con síndrome hemofagocítico diagnosticado entre 2005 y 2012 en el Instituto Nacional de Pediatría:

- Edad más frecuente de presentación por sexo
- Manifestaciones clínicas
- Hallazgos de estudios de laboratorio
- Tratamiento
- Desenlace

## **METODOLOGÍA**

### **Tipo de estudio**

El estudio se diseña como retrospectivo, observacional, transversal y descriptivo.

### **Población**

Niños con síndrome hemofagocítico atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría, desde 2005 hasta 2012.

### **Criterios de inclusión:**

Se incluyeron todos los expedientes clínicos de pacientes de:

- cualquier sexo
- la edad pediátrica
- vivos o finados
- con diagnóstico de síndrome hemofagocítico, independientemente de la etiología.

### **Criterios de exclusión:**

- Ninguno

### **Ubicación y tiempo del estudio**

Instituto Nacional de Pediatría. 2005-2012.

### **Variables (ver anexos 1 y 2)**

Variables que caracterizan a los pacientes: sexo y edad.

Variables que caracterizan el padecimiento: hallazgos clínicos (fiebre, hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatía, ictericia, sangrado), resultados de laboratorio (trombocitopenia, anemia de moderada a severa, hipertrigliceridemia), serologías para agentes específicos, positividad en cultivos o resultados de biología molecular, y tratamiento (antibioticoterapia, IgG intravenosa, esteroides y etopósido).

Variables que caracterizan el desenlace: recuperación, recurrencia y muerte.

### **Procedimiento**

Se revisaron sistemáticamente las notas de evolución y resultados de estudios de laboratorio de los expedientes de pacientes con diagnóstico de síndrome hemofagocítico atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría en un período de 8 años, es decir, desde 2005 hasta 2012. Se registraron la edad (0 a 15 años), sexo, hallazgos clínicos (fiebre, hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatía, ictericia, sangrado), resultados de estudios de laboratorio (trombocitopenia, anemia de moderada a severa, hipertrigliceridemia), serologías para agentes específicos, positividad en cultivos o resultados de biología molecular, tratamiento (antibioticoterapia, IgG intravenosa, esteroides y etopósido) y desenlace (recuperación, recurrencia y muerte).

### **Análisis estadístico**

La frecuencia del agente etiológico principal y los microorganismos asociados con

síndrome hemofagocítico reactivo diagnosticado se reportó en número de casos y el porcentaje. Con las variables relacionadas con los objetivos secundarios, — descripción de las características demográficas, manifestaciones clínicas, hallazgos de laboratorio, tratamiento y desenlace—, también se reportó su frecuencia absoluta y relativa, salvo la distribución de la edad de presentación, la cual se reportó por la mediana y rango intercuartil, junto con su distribución representada gráficamente. Las asociaciones tratamiento con etiología, desenlace con sexo, desenlace con edad, desenlace con manifestaciones clínicas y de laboratorio, desenlace con anemia moderada a severa y sangrado, desenlace con etiología, mortalidad con infección por VEB y mortalidad con esquema terapéutico, fueron sometidas a la prueba exacta de Fisher o la prueba de  $\chi^2$ . La asociación de la edad de pacientes con la clasificación etiológica fue analizada por el modelo de regresión logística. La significancia estadística fue reconocida al nivel de  $\alpha < 0.05$ . Todos los análisis estadísticos fueron realizados por el paquete comercial JMP10 de SAS Institute, Inc.

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este proyecto de investigación cumple con los lineamientos nacionales e internacionales en materia de Investigación en sujetos humanos de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, (artículos 67, 68, 69).

De acuerdo con lo antes mencionado:

- El proyecto de investigación fue presentado a los Comités Locales de Ética e Investigación para su evaluación y aprobación.
- Se asegura la confidencialidad de los datos de los pacientes.

## RESULTADOS

Se registraron 39 casos de síndrome hemofagocítico distribuidos de manera heterogénea a lo largo de estos últimos 8 años, sin mostrar alguna tendencia específica (cuadro 1). Un 54% correspondió al género masculino y un 46% al femenino (cuadro 2). La distribución de edad presenta la forma fuertemente asimétrica con la mediana de 3 años (rango intercuartil: 7 años) con mínimo y máximo de 0 y 15 años, respectivamente (figura 1). El 80% de las linfohistiocitosis hemofagocíticas familiares se presentaron antes de los 2 años. El grupo poblacional más afectado es el de menores de 3 años, pues el 51% de los pacientes pertenecían a este grupo. El grupo de 4 a 6 años se encuentra afectado aunque en menor grado, entre estas edades se encontró un 23% del total de casos. Se observa disminución progresiva de la incidencia a partir de los 7 años, aunque incrementaron los casos en

el grupo etáreo de 13 a 15 años, documentándose en 3 de ellos infección (VEB, Hepatitis A y Brucella), pero también se reportó otro caso secundario a enfermedad de Still.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron fiebre y hepatomegalia, mismas que se presentaron casi en la totalidad de los pacientes; seguidas de esplenomegalia, ictericia, adenomegalias y sangrado. Ésta última se presentó sólo en una tercera parte de los pacientes (cuadro 3). Los hallazgos de estudios de laboratorio más comunes fueron anemia, trombocitopenia e hipertrigliceridemia, los cuales se encontraron casi en todos los pacientes, pero la anemia fue el hallazgo más prevalente (cuadro 4).

La etiología infecciosa se documentó en un 49% de los casos, mientras que la etiología no infecciosa se reportó en el 51% (cuadro 5), aunque dentro de esta última cabe mencionar que hubo un 8% (3 casos) que a pesar de documentarse un diagnóstico de base que por sí solo explicara el desarrollo de síndrome hemofagocítico, se consideró que fue desencadenado por virus de *Epstein Barr*, pues se reportó además serología o biología molecular positiva para este agente. Los agentes etiológicos infecciosos encontrados fueron, en orden decreciente de frecuencia: virus de *Epstein Barr* con 13 casos, Brucella con 2 casos, y finalmente Citomegalovirus, *Salmonella enteritidis*, virus de hepatitis A y Leishmania con 1 caso cada uno (cuadro 6). Así, el virus de Epstein Barr ocupó el 68% de los casos de síndrome hemofagocítico asociados a infección, mientras que el resto de agentes únicamente el 32%. Además, el virus de *Epstein Barr* se consideró desencadenante del síndrome hemofagocítico en otros 3 casos donde las etiologías propuestas del síndrome fueron distintas a este agente infeccioso.

Por otro lado, un 51% restante de los casos tuvo etiología no infecciosa. Aquí se encuentra el síndrome hemofagocítico primario o genético con un 26% del total de casos de síndrome hemofagocítico (cuadro 5). Dentro de los casos de síndrome hemofagocítico primario, se documentaron 5 casos de linfohistiocitosis hemofagocítica familiar (la mitad de los casos del primario), 4 casos de síndrome de Griscelli, y uno de Hermansky Pudlak (cuadro 7). El síndrome hemofagocítico secundario de etiología no infecciosa se encontró en un 13% (cuadro 5). Dentro de los 5 casos de síndrome hemofagocítico secundario no infeccioso, 4 casos se asociaron con enfermedad autoinmune (2 con enfermedad de Still, uno con poliarteritis nodosa, uno con síndrome linfoproliferativo autoinmune) y uno con malignidad (leucemia aguda mieloide M7) (cuadro 8). Desafortunadamente, en un 13% de los casos no fue posible corroborar la etiología (cuadro 5). Esto se debió en uno de los casos a muerte previo a búsqueda de la causa, en otros 2 casos a respuesta policlonal detectada por serologías falsamente positivas para diversos agentes infecciosos (lo que puede hacer sospechar de etiología autoinmune aunque no se haya documentado), y en los últimos 2 casos porque no se encontró consignado en el expediente.

En un análisis de cada tratamiento empleado, fue bastante concurrido el uso de esteroides sistémicos, ya que se registró un 87%; y ya en menor grado la inmunoglobulina endovenosa y el etopósido, aunque en porcentajes aún considerables (cuadro 9). Se registró administración de antibióticos hasta en un 92%,

aquí conviene señalar que en la mayoría de los casos fue debido a sobreinfección bacteriana y no al síndrome hemofagocítico per se. Además se analizó frecuencia de esquemas terapéuticos, encontrando que un 51% de los pacientes recibieron los 4 tratamientos aquí estudiados, seguido de IgG, antibiótico y esteroide en un 15% y de antibiótico, esteroide y etopósido en un 13% (cuadro 10).

Con respecto al desenlace, un 82% de los pacientes se recuperaron. Sin embargo, de éstos hasta un 41% recurrieron. La mortalidad se registró en menos de la mitad de los casos (46%), incluyendo a quienes nunca se recuperaron y un 26% de quienes se recuperaron pero que posteriormente recayeron y tuvieron desenlace fatal (cuadro 11).

Se observó significancia estadística en el grupo etéreo y el desarrollo de síndrome hemofagocítico primario, presentándose característicamente en los primeros 2 años de vida: conforme aumentó la edad, disminuyó rápidamente la probabilidad de presentar un síndrome hemofagocítico primario (figura 2).

Se realizó un análisis de tratamiento de acuerdo a etiología, y entre otros se encontró que el etopósido se manejó primordialmente en casos de síndrome hemofagocítico primario y secundario asociado a infección. Esto fue estadísticamente significativo. En cuanto al uso del resto de medicamentos no se encontró una asociación estadísticamente significativa (cuadro 12).

Al analizar la asociación de recuperación de acuerdo a sexo, no se observó diferencia ya que el 83% de las mujeres y el 81% de los hombres se recuperaron. La mortalidad también fue muy similar en ambos sexos, observándose que el 44% de las mujeres y el 48% de los hombres fallecieron (cuadro 13).

Como se presenta en el cuadro 14, la frecuencia de casos por grupo etéreo para cada tipo de desenlace (recuperación, recurrencia y muerte) aparentemente es diferente, sin embargo, esta variación observada no es estadísticamente significativa en ninguno de los 3 desenlaces.

Si se analiza el desenlace de acuerdo a las manifestaciones clínicas y de laboratorio, tampoco encontramos asociaciones estadísticamente significativas salvo para los pacientes que presentaron sangrado, pues 92% de los pacientes no presentaban sangrado se recuperaron, mientras que sólo un 54% de los pacientes que sí presentaban sangrado se recuperaron ( $p=0.01$ ). Por otro lado, con el desenlace de muerte la tasa de mortalidad entre pacientes que presentaron sangrado fue de 69% y los que no presentaron sangrado fue de 35%, siendo discretamente significativa esta asociación ( $p=0.087$ ) (cuadro 15). Más aún, la gran mayoría de los desenlaces fatales presentaban sangrado y anemia (cuadro 16). Todos los casos que presentaban sangrado cursaron también con anemia moderada a severa como era esperado, aunque hubo casos con anemia moderada a severa que no presentaban sangrado.

Al observar la distribución de las frecuencias de casos en los pacientes estudiados, de

acuerdo a la etiología del síndrome hemofagocítico, los pacientes con este síndrome secundario a autoinmunidad o malignidad presentaron menos recuperación que los pacientes con síndrome hemofagocítico secundario a infección. Por otro lado, la recurrencia fue considerablemente menor en este grupo asociado a infección que en el grupo de síndrome hemofagocítico primario. Finalmente, la máxima mortalidad por grupos de clasificación se registró en los grupos de síndrome hemofagocítico primario y secundario en donde no se detectó agente infeccioso, pues fue de hasta 60%, mientras que la menor mortalidad se registró en el grupo de síndrome hemofagocítico secundario a infección, sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (cuadro 17). Al analizar la mortalidad secundaria a malignidad, ésta fue del 100% al fallecer el único caso encontrado. Al analizar los casos secundarios a infección, el desenlace muerte sólo ocurrió con el virus de *Epstein Barr*. Esta asociación fue estadísticamente significativa ( $p=0.024$ ) (cuadro 18).

Se observó que un 67% de los pacientes con desenlace fatal (12 de los 18 pacientes que fallecieron) recibieron todas las medidas terapéuticas evaluadas en este trabajo (cuadro 19).

## DISCUSIÓN

En la literatura nacional e internacional se registra la mayor frecuencia en menores de 3 años, con un pico de incidencia del síndrome hemofagocítico entre el año y los 2 años de vida, mismo que se documenta en este trabajo.<sup>9,13</sup> Si bien en un estudio realizado en Japón se encuentra una incidencia ligeramente mayor en niñas que en niños (relación hombre : mujer de 0.64 : 1), en el estudio realizado en el Instituto se encuentra una mayor incidencia en el sexo masculino, con una relación hombre : mujer de 1.17 : 1, al igual que en un estudio realizado en España.<sup>7,9,14</sup>

En el mismo estudio español se reportó una mediana de edad al diagnóstico de 4 años, con un rango entre 2 meses y 16 años, mientras que en el presente estudio se encontró una mediana de edad más temprana de 3 años con un rango entre 0 y 15 años.<sup>14</sup>

Era esperado que el 80% de las linfohistiocitosis hemofagocíticas familiares se presentaran antes de los 2 años (en la serie de casos española de Dapena-Díaz y colaboradores se registró hasta un 83% de diagnóstico en estos casos antes del año de vida), y así ocurrió en este estudio, pues sólo 1 de los 5 casos tuvo 5 años al diagnóstico y el resto eran menores de 2 años. Además, de éstos el 60% se presentó en el sexo masculino y semeja al 67% reportado en la literatura.<sup>5,14</sup>

En cuanto a las manifestaciones clínicas, la fiebre y la hepatomegalia fueron las más frecuentes con presencia en 92% de los casos, aunque la hepatomegalia no forme parte de los criterios diagnósticos. Un signo que sí forma parte de los criterios diagnósticos es la esplenomegalia, la cual se encontró de forma importante en 82%. El resto de manifestaciones clínicas se presentó en menos de la mitad de los casos, donde se reportó ictericia en 41%, adenomegalias en 38% y sangrado en 33%. Todas las

frecuencias relativas previamente comentadas son congruentes con lo reportado en la literatura, donde se refiere fiebre y esplenomegalia en 70-100%, hepatomegalia en 40-95%, adenomegalias en 15-50% e hiperbilirrubinemia en 35-75%.<sup>7,14</sup>

Por parte de los estudios de laboratorio, el dato más frecuentemente encontrado fue la anemia, ya que se reportó en 90% de los casos. El siguiente hallazgo fue la trombocitopenia en 85% y finalmente la hipertrigliceridemia, en 82% de los casos. Los primeros 2 hallazgos son consistentes con los reportes mundiales, donde se documenta anemia en 90-100% y trombocitopenia en 80-100%, sin embargo llama la atención que aunque en la misma serie de casos española se encontró un 91% de hipertrigliceridemia, nuestros pacientes presentaron un 10 a 20% más hipertrigliceridemia con respecto a otros reportes en la literatura, ya que se refiere sólo de 60 a 70%.<sup>7,14</sup>

El diagnóstico del síndrome hemofagocítico constituye un reto ya que clínicamente puede ser muy similar a un cuadro infeccioso. Además, puede acompañar o estar desencadenado por un proceso infeccioso, ya sea viral, bacteriano, parasitario o fúngico. Esto complica aún más el escenario, ya que las manifestaciones clínicas que presente un determinado paciente pueden estar dadas únicamente por un cierto agente infeccioso o sobreponerse con las de un síndrome hemofagocítico secundario.

Aunque el síndrome hemofagocítico se divide en 2 grandes grupos, es decir, en genético o primario y reactivo o secundario, al hablar del agente etiológico en este trabajo nos enfocamos a los agentes infecciosos asociados al síndrome hemofagocítico. En el trabajo de Dapena-Díaz y colaboradores se señala que el síndrome hemofagocítico asociado a infección representa del 50 al 60% de las formas secundarias, y de éstas, del 41-50% están representadas por infecciones víricas, fundamentalmente por VEB.<sup>14</sup> En este trabajo de hecho se encontró un 49% del síndrome asociado a infección, aunque de éste un porcentaje considerablemente mayor estuvo asociado a infecciones víricas (73%).

Del total, en el 41% de los casos se documentó la existencia de una infección vírica asociada (en 16 de los 39 casos VEB, CMV y VHA), al igual que en el trabajo de Fernández-Delgado y colaboradores.<sup>5</sup> Aquí también se documentó el virus de *Epstein Barr* como el principal agente, no sólo asociado sino también como desencadenante, pues además de los casos a los que se atribuyó el virus de *Epstein Barr* como etiología, un caso de linfocitosis hemofagocítica familiar, el caso en quien se corroboró también infección por *Leishmania*, y otro con enfermedad de base de poliarteritis nodosa fueron desencadenados por este virus, lo cual correlaciona con otros reportes donde se ha detectado por ejemplo en la forma familiar, infección vírica asociada.<sup>3,4,7,14</sup> Esto incrementaría el hallazgo de este virus de un 33% hasta un 41% de los pacientes afectados, ciertamente menor a los reportes de Japón, donde se ha documentado hasta un 50% de casos con infección por VEB.<sup>3,4,7</sup> En segundo lugar dentro de los agentes víricos se encuentra descrito el CMV.<sup>7</sup> Este virus se encontró en un solo caso de esta serie. Por otro lado, el virus de hepatitis A se ha encontrado más comúnmente

asociado con síndrome hemofagocítico que otros virus de hepatitis. En este trabajo se documentó también un caso.<sup>7</sup>

Sólo mencionar que en nuestro trabajo se encontró en un 26% síndrome hemofagocítico primario, muy similar a lo reportado en la serie española, donde se documentó el 27.2%. Por otro lado, aquí se encontró un 62% de síndrome hemofagocítico secundario, similar al mismo reporte español donde se encontró 72.7%, lo que podría explicarse porque en este trabajo la causa fue desconocida hasta en un 13% y probablemente varios de los casos hubieran entrado en esta categoría.<sup>14</sup>

Además de los virus, se hicieron presentes bacterias y parásitos, como se ha sugerido en la literatura.<sup>7</sup> No se encontraron hongos ni micobacterias en este estudio, aunque no necesariamente se buscaron intencionadamente. Se encontraron 3 agentes distintos a VEB y otros virus, los cuales ya fueron comentados. Con esto, se sumó un 49% de etiología infecciosa. La etiología infecciosa en la serie española ciertamente fue algo distinta ya que se encontraron 5 casos asociados a VEB, 4 a *Leishmania*, 1 a salmonella y 1 a virus herpes tipo 6. Sin embargo, para concluir similitud o diferencia al respecto se requieren estudios con mayor tamaño de muestra.<sup>14</sup>

El trabajo realizado en el Instituto Nacional de Pediatría publicado en 1997 reporta que todos los casos de síndrome hemofagocítico fueron secundarios a un proceso infeccioso y de éstos la etiología más frecuente fue bacteriana con *Klebsiella pneumoniae* a la cabeza.<sup>15</sup> Sin embargo, este agente más bien tiene un papel importante en las infecciones sobreagregadas pero no en la etiología del síndrome hemofagocítico. Consideramos que no se puede descartar la posibilidad de que el VEB haya sido el agente principal, ya que en resultados se describió que la *Klebsiella pneumoniae* fue el agente etiológico más frecuente cuando más bien se presentó como consecuencia del síndrome hemofagocítico y su tratamiento, y no como agente etiológico.

El manejo del síndrome hemofagocítico es complejo, ya que ciertos agentes infecciosos requieren no sólo tratamiento inmunomodulador sino también tratamiento específico, por lo que es crucial determinar la etiología y administrar tratamiento oportuno.

En nuestro trabajo se encontró que dentro del tratamiento para el síndrome hemofagocítico per se, los esteroides sistémicos son los más empleados debido a la factibilidad de su uso, posteriormente inmunoglobulina intravenosa y finalmente etopósido en sólo un 72%. Sin embargo, en pacientes con infección por VEB documentada, el uso de etopósido se registró hasta en un 88%, pues el VEB no requiere tratamiento específico para el virus sino tratamiento inmunomodulador. Este último porcentaje es muy similar al del estudio realizado en Japón donde hasta un 85% de los pacientes recibieron un régimen basado en etopósido.<sup>7-9</sup> Por otro lado, en infección por VHA se sugiere ampliamente el empleo de esteroides para mejorar la posibilidad de supervivencia, mismos que fueron utilizados en nuestro caso.<sup>7</sup>

En este estudio se encuentra que, aunque de manera inicial un 82% de los pacientes presentan recuperación, hasta 41% de los pacientes recurren, muy diferente a lo que ocurre en Japón, donde hay reactivación clínica sólo en un 20% de los casos.<sup>7</sup> Está descrito que fuera de los casos de infección por virus de *Epstein Barr*, el tratamiento de la infección subyacente por sí solo en el síndrome hemofagocítico reactivo se asocia con recuperación en el 60-70% de los pacientes. En este caso, todos los pacientes que presentaron infección por otro agente se recuperaron, gracias tanto al tratamiento específico para dicho agente como al tratamiento inmunomodulador para controlar la respuesta inflamatoria. Aquí conviene especificar que quien presentó infección por virus de hepatitis A no requirió más que tratamiento inmunomodulador al igual que quien presentó infección por VEB, y en este caso la respuesta fue favorable.<sup>7</sup>

Debido a que el síndrome hemofagocítico puede seguir un curso rápidamente fatal, el reconocimiento clínico y laboratorio inmediato, y su rápida intervención terapéutica son esenciales.<sup>10</sup> La mortalidad va del 20 al 40% cuando se asocia a infección, como en nuestro trabajo, donde se encontró una mortalidad del 37%. Aumenta a casi un 100% cuando se asocia a otras causas, especialmente patologías malignas, como en nuestro caso donde el único paciente con malignidad falleció.<sup>3,4,7</sup>

En una publicación costarricense se realizaron 2 estudios. Uno en 2000, de Castillo-Salas y Porras, de 19 casos, la mayoría asociados a VEB, en el que se reportó una edad promedio al diagnóstico de 3.7 años (0.7-11.6 años) y una mortalidad del 46.4%, igual a la mortalidad encontrada en este trabajo. El otro en 2011, de Lavagni y Porras de 41 casos, la mayoría asociados a infección (78%), el 41.5% menores de 2 años y con mortalidad del 48.8%.<sup>1</sup>

En la revisión de casos publicados por Janka y colaboradores en 1996, la mortalidad fue mayor en pacientes con enfermedad asociada a virus de *Epstein Barr* (73% de niños con virus de *Epstein Barr* murieron).<sup>7</sup> En este trabajo se encontró que la mitad de los casos con infección por VEB fallecieron, muy parecido a la mortalidad de estos pacientes reportada por Dapena-Díaz y colaboradores (40%).<sup>14</sup> Además, la mortalidad que ocurrió en el síndrome hemofagocítico secundario a infección se dio única y exclusivamente en los casos de infección por virus *Epstein Barr*, subrayando así la importancia de este agente etiológico no sólo por su elevada frecuencia, sino también por el elevado riesgo de mortalidad dentro de los agentes infecciosos.

En el trabajo previo realizado en el Instituto en 1997 se reportó una mortalidad del 60%, en la revisión de Fernández-Delgado y colaboradores fue del 53-61% con un 22% de probabilidad global de supervivencia a 5 años, en la revisión de Janka y colaboradores la mortalidad fue de 52% y en el estudio costarricense fue del 44%. Con certeza se ha logrado una disminución significativa de la mortalidad global ya que en este trabajo se documentó una mortalidad global de 46%, gracias al diagnóstico cada vez más temprano y a más y mejores tratamientos.<sup>1,5,7,15</sup>

Además, de manera más específica, la supervivencia media de la linfohistiocitosis hemofagocítica familiar era menor a un mes hace 25 años, y había un 5% de sobrevida

al año del diagnóstico. Si bien en este trabajo no se documentó el índice de supervivencia a 5 años como se encontró en la literatura, donde se refiere que actualmente ha mejorado a un 50%, es posible darnos una idea de la correlación de este dato entre lo referido en la literatura y el trabajo realizado si se menciona que en este último la mortalidad del síndrome hemofagocítico primario (el cual incluye la linfohistiocitosis hemofagocítica familiar) no fue mayor al 60%.<sup>2</sup>

Por otro lado, la mortalidad de los pacientes con síndrome de activación de macrófago asociado a enfermedad reumática va del 8 al 22% con un riesgo de recurrencia del 16%. Estos datos no coinciden con los hallazgos en este estudio, pues aquí se documentó que la mitad de los casos por este motivo recurrieron y la mitad fallecieron, aunque se requiere mayor tamaño de muestra para que en realidad sea concluyente.<sup>5</sup>

El presente estudio tiene la limitación principalmente en cuanto a su reducido tamaño de muestra, debido a la baja frecuencia de este síndrome. Por lo mismo no hemos podido establecer la inferencia por medio de la comparación del resultado con otras investigaciones reportadas en la literatura internacional por medio del intervalo de confianza. Es necesario seguir capturando los datos prospectivamente para incrementar el tamaño de muestra, considerando la relevancia del padecimiento.

## CONCLUSIÓN

Cada vez se han relacionado más agentes etiológicos con el síndrome hemofagocítico. Sin embargo, el virus de *Epstein Barr* es el principal agente etiológico y desencadenante del síndrome, registrándose en los últimos 8 años en el Instituto Nacional de Pediatría hasta en un 41%. En cuanto al resto de agentes etiológicos infecciosos encontrados en la literatura, en este trabajo sólo se encontraron algunos como citomegalovirus, hepatitis A, Brucella, Salmonella y Leishmania.

La edad más frecuente de presentación fue de 1 a 3 años y se encontró con mayor frecuencia en el sexo masculino. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron fiebre y hepatoesplenomegalia, aunque también se encontraron ictericia, adenomegalias y sangrado. Anemia moderada a severa, trombocitopenia e hipertrigliceridemia se encontraron en la mayoría de las veces. Los esteroides fueron el tratamiento más frecuentemente utilizado para el síndrome hemofagocítico, considerando que aunque los antibióticos se registraron en un porcentaje mayor, éstos se emplearon más bien por sobreinfecciones agregadas.

La mortalidad en nuestro estudio fue de 46%, ligeramente menor a la reportada previamente en este Instituto gracias quizás a un diagnóstico más temprano y tratamiento oportuno. Cabe recalcar que en todos los casos con síndrome hemofagocítico secundario a infección que fallecieron, se documentó infección por VEB.

## REFERENCIAS

1. Porras O. Linfohistiocitosis hemofagocítica. *Acta Méd Costarric.* 2011; 53(2): 71-78.
2. Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and related disorders. *Hematol.* 2009; 127-131.
3. Torti L, Larocca LM, Massini G, Cuccaro A, Maiolo E, Santangelo R, et al. Epstein-Barr Virus (EBV)-Associated Haemophagocytic Syndrome. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2012; 4: 1-4.
4. Verdugo LP, Rodríguez ZN, Tordecilla CJ, Soto AV. Síndrome hemofagocítico secundario en pediatría. Experiencia clínica en ocho casos. *Rev Chil Pediatr.* 2005; 76(4): 397-403.
5. Fernández-Delgado R, Mares FJ, Donat J. Síndrome de activación macrofágica. *An Pediatr (Barc)* 2005; 62(4):365-369.
6. González MB, Roa AJ, Schmidt SN. Síndrome de activación macrofágico en pediatría: A propósito de cuatro casos. *Rev Chil Pediatr.* 2005; 76 (2): 183-192.
7. Roupheal NG, Talati NJ, Vaughan C, Cunningham K, Moreira R, Gould C. Infections associated with haemophagocytic syndrome. *Lancet Infect Dis.* 2007; 7:814-22.
8. Lin MT, Chang HM, Huang CJ, et al. Massive expansion of EBV+ monoclonal T cells with CD5 down regulation in EBV-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Clin Pathol.* 2007; 60:101-103.
9. Imashuku S. Clinical features and treatment strategies of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Crit Rev Oncol/Hematol.* 2002; 44: 259-272.
10. Lattanzi B, Davi S, Rosina S, Solari N, Lanni S, Bracciolini G. et al. Macrophage activation syndrome. *Ind J Rheumatol.* 2012; 7(1): 27-35.
11. Canna SW, Behrens EM. Making Sense of the Cytokine Storm: A Conceptual Framework for Understanding, Diagnosing and Treating Hemophagocytic Syndromes. *Pediatr Clin N Am.* 2012; 59: 329-344.
12. Henter J-I. et al. REVIEW HLH-2004: Diagnostic and Therapeutic Guidelines for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2007; 48:124-131.□
13. Morales-Ferrer G, et al. Síndrome hemofagocítico reactivo. *Rev Med Hosp Gen Mex.* 2002; 65(4): 207-212.
14. Dapena Díaz JL, Díaz de Heredia RC, Bastida VP, Llorca SA, Elorza AI, Olivé OT, Sánchez de Toledo CJ. Síndrome hemofagocítico: expresión de diversas entidades

nosológicas. An Pediatr (Barc). 2009; 71(2): 110-116.

15. Puente PR, Ruiz FM. Síndrome hemofagocítico: Estudio retrospectivo de 22 años en el Instituto Nacional de Pediatría de México. Director: Paredes AR. Tesis de especialidad en Pediatría. Universidad Nacional Autónoma de México, División de estudios de posgrado e investigación, 1997.

### Anexo 1. Lista de variables

<b>Nombre</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Categorías</b>
Sexo	Está determinado en el expediente de acuerdo a las características biológicas que caracterizan a la especie humana en hombres y mujeres	Cualitativa nominal dicotómica	Femenino/ Masculino
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo, registrado en el expediente	Cuantitativa numérica continua	Años
Fiebre	Presencia o no de fiebre en el paciente al momento del diagnóstico en las hojas de enfermería	Cualitativa nominal dicotómica	Sí/No
Hepatomegalia	Presencia o no de hepatomegalia en el paciente al momento del diagnóstico en las notas de evolución	Cualitativa nominal dicotómica	Sí/No
Esplenomegalia	Presencia o no de esplenomegalia en el paciente al momento del diagnóstico en las notas de evolución	Cualitativa nominal dicotómica	Sí/No
Adenomegalias	Presencia o no de adenomegalias en el paciente al momento del diagnóstico en las notas de evolución	Cualitativa nominal dicotómica	Sí/No
Ictericia	Presencia o no de ictericia en el paciente al momento del diagnóstico en las notas de evolución	Cualitativa nominal dicotómica	Sí/No
Sangrado	Presencia o no de sangrado en el paciente al momento del diagnóstico en las notas de evolución	Cualitativa nominal dicotómica	Sí/No
Anemia moderada a severa	Presencia o no de anemia moderada a severa en el paciente al momento del diagnóstico en resultados de laboratorio	Cualitativa nominal dicotómica	Sí/No
Trombocitopenia	Presencia o no de trombocitopenia en el paciente al momento del	Cualitativa nominal	Sí/No

		diagnóstico en resultados de laboratorio	de dicotómica	
Hipertrigliceridemia		Presencia o no de hipertrigliceridemia en el momento del diagnóstico en resultados de laboratorio	Cualitativa nominal dicotómica	Sí/No
Biología molecular VEB		Resultado positivo o negativo de biología molecular para VEB en resultados de laboratorio si es que se realizó en el paciente al momento del diagnóstico	Cualitativa nominal dicotómica	Positivo/Negativo
Serología VEB		Resultado positivo o negativo de serología para VEB en resultados de laboratorio si es que se realizó en el paciente al momento del diagnóstico	Cualitativa nominal dicotómica	Positivo/Negativo
Biología molecular CMV		Resultado positivo o negativo de biología molecular para CMV en resultados de laboratorio si es que se realizó en el paciente al momento del diagnóstico	Cualitativa nominal dicotómica	Positivo/Negativo
Serología CMV		Resultado positivo o negativo de serología para CMV en resultados de laboratorio si es que se realizó en el paciente al momento del diagnóstico	Cualitativa nominal dicotómica	Positivo/Negativo
Serología VHS		Resultado positivo o negativo de serología para VHS en resultados de laboratorio si es que se realizó en el paciente al momento del diagnóstico	Cualitativa nominal dicotómica	Positivo/Negativo
<i>Brucella</i>		Crecimiento de <i>Brucella</i> en cultivo o resultado positivo o negativo de rosa de Bengala y 2-mercaptoetanol en resultados de laboratorio si es que se realizaron en el paciente al momento del diagnóstico	Cualitativa nominal dicotómica	Positivo/Negativo
Serología Hepatitis A		Resultado positivo o negativo de serología para Hepatitis A en resultados de laboratorio si es que se realizó en el paciente al momento del diagnóstico	Cualitativa nominal dicotómica	Positivo/Negativo
Serología Parvovirus		Resultado positivo o negativo de serología para Parvovirus en resultados de laboratorio si es que se realizó en el paciente al momento del diagnóstico	Cualitativa nominal dicotómica	Positivo/Negativo

Biología molecular panenterovirus	Resultado positivo o negativo de biología molecular para panenterovirus en resultados de laboratorio si es que se realizó en el paciente al momento del diagnóstico	Cualitativa nominal dicotómica	Positivo/ Negativo
<i>Leishmania</i>	Identificación en frotis o resultado positivo o negativo de biología molecular para <i>Leishmania</i> en resultados de laboratorio si es que se realizó en el paciente al momento del diagnóstico	Cualitativa nominal dicotómica	Positivo/ Negativo
<i>Salmonella entérica</i>	Crecimiento o no de <i>Salmonella entérica</i> en cultivo en resultados de laboratorio si es que se realizó en el paciente al momento del diagnóstico	Cualitativa nominal dicotómica	Positivo/ Negativo
IgG	Administración o no de inmunoglobulina intravenosa en el paciente al momento del tratamiento en hojas de indicaciones	Cualitativa nominal dicotómica	Sí/No
Antibiótico	Administración o no de antibioticoterapia en el paciente al momento del tratamiento en hojas de indicaciones	Cualitativa nominal dicotómica	Sí/No
Esteroides	Administración o no de esteroide en el paciente al momento del tratamiento en hojas de indicaciones	Cualitativa nominal dicotómica	Sí/No
VP 16	Administración o no de etopósido en el paciente al momento del tratamiento en hojas de indicaciones	Cualitativa nominal dicotómica	Sí/No
Desenlace	Evolución del paciente al momento de la revisión del expediente en notas de evolución	Cualitativa nominal	Recuperación/ Recurrencia/ Muerte

## Anexo 2. Definiciones conceptuales

### 1. Hallazgos clínicos compatibles con síndrome hemofagocítico

<i>Manifestación clínica</i>	<i>Definición operacional</i>
Fiebre	Elevación anormal de la temperatura por arriba de 38°C, debida a enfermedad. Está causada por un desequilibrio entre la eliminación y la producción de calor.
Hepatomegalia	Aumento de tamaño del hígado que suele deberse a una enfermedad del mismo. Se diagnostica por percusión y palpación

---

	<p>en el curso de la exploración física: el hígado se palpa fácilmente por debajo de la costilla y muestra una respuesta dolorosa a la palpación. La hepatomegalia puede deberse a hepatitis o alguna otra infección, infiltración grasa, obstrucción biliar o neoplasia.</p>
Esplenomegalia	<p>Aumento de tamaño del bazo asociado a hemorragias gástricas, anemia, procesos infecciosos, hipertensión portal y cirrosis hepática.</p>
Linfadenopatía	<p>Aumento de tamaño de un ganglio linfático. Puede ser dolorosa o no, móvil o fija a planos profundos, blanda o dura. Dependiendo de las características descritas, la localización y el tiempo de duración se orienta la etiología.</p>
Ictericia	<p>Coloración amarillenta de la piel, mucosas y conjuntivas causada por cifras de bilirrubina en sangre superiores a las normales. Los enfermos pueden presentar náuseas, vómitos, dolor abdominal y color oscuro en la orina. Constituye un síntoma de muchos trastornos, como enfermedad hepática, obstrucción biliar y anemias hemolíticas. Los recién nacidos suelen desarrollar ictericia fisiológica, que desaparece a los pocos días. Los síndromes de Crigler Najjar y Gilbert son procesos poco frecuentes que también producen ictericia. Los procedimientos diagnósticos útiles comprenden la valoración clínica de los signos y síntomas, pruebas de función hepática, técnicas para visualización directa o indirecta, como rayos X, tomografía axial computarizada, ultrasonido, endoscopia, cirugía exploradora y biopsia.</p>
Sangrado	<p>Pérdida de sangre de los vasos sanguíneos. La sangre puede fluir externamente a través de un orificio o una rotura en la piel o internamente hacia una cavidad, un órgano o al espacio intersticial.</p>

---

## 2. Resultados de laboratorio

---

<i>Resultado de laboratorio</i>	<i>Definición operacional</i>
Trombocitopenia	<p>Situación hematológica anormal en que el número de plaquetas está disminuido, debido a destrucción en la médula ósea por ciertas enfermedades neoplásicas o por respuesta inmunológica a un medicamento. La disminución puede afectar a la producción de plaquetas, a su vida media, o bien haber aumento del gasto de las mismas asociado a</p>

---

---

	<p>esplenomegalia. Es la causa más frecuente de trastornos hemorrágicos. La hemorragia se origina generalmente en pequeños capilares. El tratamiento requiere un diagnóstico previo lo más específico posible. Debe suspenderse la ingesta de todo tipo de fármacos, ya que algunos de ellos pueden provocar el trastorno. Pueden administrarse corticoides y suelen ser necesarias las transfusiones.</p>
Anemia	<p>Trastorno que se caracteriza por la disminución de la hemoglobina sanguínea hasta concentraciones inferiores a los límites normales. Según la clasificación fisiopatológica, la anemia es la consecuencia de tres procesos fundamentales: disminución de la producción de hemoglobina o de hematíes, aumento de la destrucción de hematíes o pérdida de sangre. En otros sistemas de clasificación morfológica diferentes, se describe la anemia de acuerdo con el contenido de hemoglobina de los hematíes (normocrómica o hipocrómica) y por las diferencias de tamaño de éstos (macrocítica, normocítica o microcítica).</p>
Hipertrigliceridemia	<p>Incremento de los triglicéridos en sangre</p>
Biología molecular para VEB	<p>El virus de <i>Epstein Barr</i> es un virus del grupo herpes que causa un sinnúmero de entidades clínicas, como se describió. Se puede realizar biología molecular para VEB mediante PCR, lo cual es diagnóstico.</p>
Serología para VEB	<p>La serología para virus de <i>Epstein Barr</i> consiste en la realización de IgG VEB (aparece desde el inicio y es máximo a la semana, persiste positivo aún en infección pasada), IgM VEB (aparece en las primeras 2 semanas y desaparece gradualmente en 6 meses, indica infección actual), EA VEB (aparece desde el inicio de la infección y es máximo a los 2 meses) y EBNA VEB (aparece varias semanas a meses después del inicio de la infección, es máxima de 2 meses a 1 año, si es positiva excluye infección primaria activa).</p>
Biología molecular para CMV	<p>El citomegalovirus es un virus beta ubicuo de la familia de los Herpesvirus transmitido mediante diversas vías. Es el más grande de todos los virus herpéticos, con un genoma de 240 kb y un diámetro del virus de 200 nm. Contiene DNA bicatenario en un "core" de 64 nm cubierto por una cápside icosaédrica formada por 162 capsómeras. Es posible la realización de biología molecular para CMV mediante PCR, lo cual es diagnóstico.</p>
Serología para CMV	<p>La serología para citomegalovirus consiste en la realización de IgM e IgG para este virus. La positividad de IgM es diagnóstica</p>

---

---

para infección actual.

Serología para VHS

El virus de herpes simple por lo general ocasiona la aparición de pequeñas vesículas de evolución transitoria, a veces dolorosa, que asientan en la piel y las membranas mucosas. Las infecciones por herpes simple tipo 1 (herpes oral, herpes labial) suelen asentar en la región facial, particularmente en torno a la boca y la nariz, mientras que las producidas por el herpes simple tipo 2 (herpes genital) se limitan por lo general a la región genital. Así, tiene gran afinidad por la piel y el sistema nervioso. El diagnóstico es clínico y se puede corroborar con serología solicitando IgM e IgG para VHS. La positividad de IgM es diagnóstica para infección actual.

*Brucella*

La brucelosis es una enfermedad producida por una de las diversas especies del cocobacilo gramnegativo *Brucella*. Tiene particular incidencia en las zonas rurales entre granjeros, veterinarios, trabajadores de mataderos, carniceros y obreros de fábricas de embutidos. Es en principio una enfermedad de animales que afecta a la vaca, al cerdo y la cabra y el hombre la adquiere ingiriendo leche o productos lácteos contaminados a través de heridas cutáneas. Se caracteriza por fiebre, escalofríos, sudoración, malestar general y debilidad. La fiebre suele ser ondulante, aumentando por la noche y desapareciendo por el día y se produce en intervalos separados por períodos de remisión. Entre otros signos y síntomas destacan la anorexia con pérdida de peso, cefalea, dolores musculares y articulares y aumento de tamaño del bazo. En algunos pacientes la enfermedad sigue un curso agudo pero casi siempre tiene una evolución crónica con recidivas durante meses o años. Aunque la brucelosis rara vez es por sí misma una enfermedad fatal, su tratamiento es importante ya que da lugar a complicaciones graves como neumonía, meningitis y encefalitis. El diagnóstico definitivo se realiza mediante el aislamiento en cultivo, aunque es de crecimiento muy lento. Por esta razón se puede solicitar en caso de sospecha, antígeno rosa de Bengala que consiste en una prueba cualitativa, y confirmación cuantitativa mediante prueba de aglutinación lenta en presencia de 2 mercaptoetanol.

Serología para  
Hepatitis A

La hepatitis A es una forma de hepatitis vírica infecciosa producida por el virus de la hepatitis A y caracterizada por diversos signos y síntomas de comienzo insidioso. El virus puede transmitirse por contacto directo o a través de alimentos o agua contaminada. Suele afectar a adultos jóvenes

---

y generalmente cura sin secuelas. Se diagnostica identificando los anticuerpos frente al virus de la hepatitis A, es decir, mediante serología.

Serología para Parvovirus El parvovirus es un virión pequeño de cadena única que se ha asociado con diversas enfermedades, incluido el eritema infeccioso y las crisis aplásicas de las anemias hemolíticas crónicas. Se diagnostica clínicamente e identificando IgM positivo específico para este virus cuando se solicita la serología.

Panenterovirus Los enterovirus son virus que se multiplican principalmente en el conducto intestinal. Entre los distintos tipos destacan coxsackie, echovirus y poliovirus. Se puede realizar estudio de biología molecular para su identificación, es decir, PCR.

*Leishmania* *Leishmania* es un parásito protozoario que produce leishmaniasis en el hombre al ser inoculado por un flebótomo intermedio. La leishmaniasis es una infección que puede ser cutánea, mucosa o visceral. El diagnóstico se realiza mediante identificación microscópica del protozoario intracelular en una preparación de biopsia cutánea o visceral teñida con el método Giemsa, o mediante biología molecular: PCR para *Leishmania*.

Cultivo positivo para *Salmonella* *Salmonella* es un bacilo gram negativo móvil, con forma de bastón. Incluye las bacterias causantes de la fiebre tifoidea, paratifoidea y algunas formas de gastroenteritis. Se diagnostica mediante aislamiento en cultivo.

---

### 3. Tratamiento del síndrome hemofagocítico

<i>Tratamiento</i>	<i>Definición operacional</i>
Inmunoglobulina intravenosa	Solución estéril de globulinas utilizadas como agente inmunizante pasivo, que se obtiene de sangre humana adulta.
Antibióticos	Sustancias antimicrobianas obtenidas por cultivo de un microorganismo o producidas semisintéticamente, que se utilizan en el tratamiento de las infecciones.
Esteroides	Pertenecientes a un numeroso grupo de sustancias hormonales con una estructura química básica similar, producidas principalmente en la corteza suprarrenal y las gónadas.

---

---

Etopósido	Agente quimioterapéutico empleado sobre todo en diversos padecimientos oncológicos, conocido también como VP 16.
-----------	--

---

#### **4. Desenlace del síndrome hemofagocítico**

---

<b><i>Desenlace</i></b>	<b><i>Definición operacional</i></b>
Recuperación	Estado de salud y/o funcionalidad posterior a enfermedad.
Recurrencia	Estado de recaída posterior a uno inicial de enfermedad seguido de recuperación.
Muerte	Interrupción de la vida indicada por la ausencia de latido cardiaco y de respiración.

---

### Anexo 3. Formato de recolección de datos

Expediente: \_\_\_\_\_ Nombre: \_\_\_\_\_

Sexo: F/M

Edad: \_\_\_\_\_ años

#### *SINTOMATOLOGÍA:*

Fiebre: Sí/No

Hepatomegalia: Sí/No

Esplenomegalia: Sí/No

Adenomegalias: Sí/No

Ictericia: Sí/No

Sangrado: Sí/No

#### *LABORATORIO:*

Anemia moderada a severa: Sí/No

Trombocitopenia: Sí/No

Hipertrigliceridemia: Si/No

#### *AGENTE ETIOLÓGICO:*

PCR VEB: Pos/Neg

IgM VEB: Pos/Neg

IgG VEB: Pos/Neg

EA VEB: Pos/Neg

EBNA VEB: Pos/Neg

Ag pp65 CMV: Pos/Neg

pp67 CMV: Pos/Neg

PCR CMV: Pos/Neg

IgM CMV: Pos/Neg

IgG CMV: Pos/Neg

IgM VHS: Pos/Neg

IgG VHS: Pos/Neg

Cultivo *Brucella*: Pos/Neg

IgM Hepatitis A: Pos/Neg

IgG Hepatitis A: Pos/Neg

PCR Enterovirus: Pos/Neg

IgM Parvovirus: Pos/Neg

IgG Parvovirus: Pos/Neg

PCR *Leishmania*: Pos/Neg

Cultivo *Salmonella entérica*: Pos/Neg

#### *TRATAMIENTO:*

Inmunoglobulina intravenosa Sí/No

Antibióticos: Sí/No

Esteroides sistémicos: Sí/No

Etopósido: Sí/No

#### *EVOLUCIÓN:*

Recuperación: Sí/No

Recurrencia: Sí/No

Muerte: Sí/No

**Cuadro 1. Presentación de casos por año**

<i>Año</i>	<i>Número de casos</i>
2005	3
2006	8
2007	5
2008	3
2009	9
2010	4
2011	2
2012	6

**Cuadro 2. Descripción de las características demográficas**

<i>Edad</i>	<i>Masculino N (%)</i>	<i>Femenino N (%)</i>	<i>Total N (%)</i>
<1 año	3 (8%)	2 (5%)	5 (13%)
1-3 años	8 (21%)	7 (17%)	15 (38%)
4-6 años	6 (15%)	3 (8%)	9 (23%)
7-9 años	2 (5%)	1 (3%)	3 (8%)
10-12 años	1 (3%)	1 (3%)	2 (5%)
13-15 años	1 (3%)	4 (10%)	5 (13%)
<b>Total</b>	<b>21 (54%)</b>	<b>18 (46%)</b>	<b>39 (100%)</b>

El número total de casos es el denominador de todos los porcentajes calculados. Debido a que los porcentajes se redondearon, la suma de éstos no necesariamente concuerda con el total o subtotal.

**Cuadro 3. Distribución de frecuencia de manifestaciones clínicas**

Signo/síntoma	N (%)
Fiebre	36 (92%)
Hepatomegalia	36 (92%)
Esplenomegalia	32 (82%)
Ictericia	16 (41%)
Adenomegalias	15 (38%)
Sangrado	13 (33%)

**Cuadro 4. Hallazgos de estudios de laboratorio**

Resultado de laboratorio	N (%)
Anemia moderada a severa	35 (90%)
Trombocitopenia	33 (85%)
Hipertrigliceridemia	32 (82%)

**Cuadro 5. Distribución de etiología por orden de frecuencia de acuerdo a clasificación de síndrome hemofagocítico**

Etiología	N (%)
Síndrome hemofagocítico secundario de etiología infecciosa	19 (49%)
Síndrome hemofagocítico primario	10 (26%)
Síndrome hemofagocítico secundario de etiología no infecciosa	5 (13%)
Desconocida	5 (13%)
<b>Total</b>	<b>39 (100%)</b>

Debido a que los porcentajes se redondearon, la suma de éstos no necesariamente concuerda con el total.

**Cuadro 6. Distribución de agente etiológico infeccioso encontrado en síndrome hemofagocítico secundario**

Agente etiológico	N (%)
Virus de <i>Epstein Barr</i>	13 (68%)
<i>Brucella</i> spp.	2 (11%)
Citomegalovirus	1 (5%)
Virus de hepatitis A	1 (5%)
<i>Leishmania</i>	1 (5%)
<i>Salmonella</i> entérica	1 (5%)
<b>Total</b>	<b>19 (100%)</b>

El total de casos de síndrome hemofagocítico secundario infeccioso es el denominador de todos los porcentajes calculados. Debido a que los porcentajes se redondearon, la suma de éstos no necesariamente concuerda con el total.

**Cuadro 7. Distribución de etiología en síndrome hemofagocítico primario**

Etiología	N (%)
Linfohistiocitosis hemofagocítica familiar	5 (50%)
Síndrome de Griscelli	4 (40%)
Síndrome de Hermansky-Pudlak	1 (10%)
<b>Total</b>	<b>10 (100%)</b>

El total de casos de síndrome hemofagocítico primario es el denominador de todos los porcentajes calculados. Debido a que los porcentajes se redondearon, la suma de éstos no necesariamente concuerda con el total.

**Cuadro 8. Distribución de etiología no infecciosa en síndrome hemofagocítico secundario**

Etiología	N (%)
Enfermedad de Still	2 (40%)
Poliarteritis nodosa	1 (20%)
Síndrome linfoproliferativo autoinmune	1 (20%)
Leucemia aguda mieloide M7	1 (20%)
<b>Total</b>	<b>5 (100%)</b>

El total de casos de síndrome hemofagocítico secundario no infeccioso es el denominador de todos los porcentajes calculados. 80% de los casos son debidos a autoinmunidad (Enfermedad de Still, PAN y síndrome linfoproliferativo autoinmune) y 20% a malignidad (LAM M7). Debido a que los porcentajes se redondearon, la suma de éstos no necesariamente concuerda con el total.

### Cuadro 9. Distribución de frecuencia de tratamiento administrado

Tratamiento administrado	N (%)
Antibioticoterapia	36 (92%)
Esteroides sistémicos	34 (87%)
Inmunoglobulina intravenosa	29 (74%)
Etopósido	28 (72%)

### Cuadro 10. Distribución de frecuencias de esquemas terapéuticos empleados

Esquema terapéutico	N (%)
Ninguno	1 (3%)
Antibiótico	3 (8%)
Antibiótico y esteroide	1 (3%)
Antibiótico, esteroide y etopósido	5 (13%)
IGG, esteroide y etopósido	2 (5%)
IGG, antibiótico y etopósido	1(3%)
IGG, antibiótico y esteroide	6 (15%)
IGG, antibiótico, esteroide y etopósido	20 (51%)
Total	39 (100%)

Debido a que los porcentajes se redondearon, la suma de éstos no necesariamente concuerda con el total.

**Cuadro 11. Desenlace de los casos de síndrome hemofagocítico en el INP durante el período 2005-2012**

Desenlace	N (%)
Recuperación	32 (82%)
Recurrencia	16 (41%)
Muerte	18 (46%)

**Cuadro 12. Distribución de tratamiento de acuerdo a etiología**

Etiología	IgG	Antibióticos	Esteroides	Etopósido
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Desconocida	4/5 (80%)	4/5 (80%)	4/5 (80%)	3/5 (60%)
Primario	7/10 (70%)	10/10 (100%)	10/10 (100%)	9/10 (90%)
Secundario infeccioso	14/19 (74%)	17/19 (89%)	16/19 (84%)	15/19 (79%)
Secundario no infeccioso	4/5 (80%)	5/5 (100%)	4/5 (80%)	1/5 (20%)
Valor de P	0.965	0.470	0.556	0.028

El número de casos de acuerdo a la etiología es el denominador de los porcentajes calculados.

**Cuadro 13. Distribución de desenlace de acuerdo al sexo**

Sexo	Desenlaces		
	Recuperación N (%)	Recurrencia N (%)	Muerte N (%)
F	15/18 (83%)	8/18 (44%)	8/18 (44%)
M	17/21 (81%)	8/21 (38%)	10/21 (48%)
Valor de P	0.847	0.688	0.843

El número de casos de acuerdo al sexo es el denominador de los porcentajes calculados.

**Cuadro 14. Distribución de desenlace de acuerdo a edad**

Edad	Desenlaces		
	Recuperación N (%)	Recurrencia N (%)	Muerte N (%)
<1 año	3/5 (60%)	2/5 (40%)	3/5 (60%)
1-3 años	13/15 (87%)	8/15 (53%)	7/15 (47%)
4-6 años	7/9 (78%)	2/9 (22%)	4/9 (44%)
7-9 años	3/3 (100%)	1/3 (33%)	1/3 (33%)
10-12 años	1/2 (50%)	1/2 (50%)	2/2 (100%)
13-15 años	5/5 (100%)	2/5 (40%)	1/5 (20%)
Valor de P	0.401	0.792	0.506

El número de casos de acuerdo a la edad es el denominador de los porcentajes calculados.

**Cuadro 15. Distribución de desenlace con manifestaciones clínicas y de laboratorio**

Manifestaciones clínicas y de laboratorio	Recuperación	P	Recurrencia	P	Muerte	P
Fiebre (+)	29/36 (81%)	0.508	15/36 (42%)	1.000	16/36 (44%)	0.586
Fiebre (-)	2/3 (67%)		1/3 (33%)		2/3 (67%)	
Hepatomegalia (+)	28/36 (78%)	1.000	15/36 (42%)	1.000	18/36 (50%)	0.235
Hepatomegalia (-)	3/3 (100%)		1/3 (33%)		0/3 (0%)	
Esplenomegalia (+)	27/32 (84%)	0.137	15/32 (47%)	0.206	15/32 (47%)	1.000
Esplenomegalia (-)	4/7 (57%)		1/7 (14%)		3/7 (43%)	
Adenomegalias (+)	12/15 (80%)	1.000	6/15 (40%)	1.000	5/15 (33%)	0.323
Adenomegalias (-)	19/24 (79%)		10/24 (42%)		13/24 (54%)	
Ictericia (+)	13/16 (81%)	1.000	5/16 (31%)	0.342	7/16 (44%)	1.000
Ictericia (-)	18/23 (78%)		11/23 (48%)		11/23 (48%)	
Sangrado (+)	7/13 (54%)	0.010	6/13 (46%)	0.736	9/13 (69%)	0.087
Sangrado (-)	24/26 (92%)		10/26 (38%)		9/26 (35%)	
Anemia moderada a severa (+)	27/35 (77%)	0.563	16/35 (46%)	0.130	18/35 (51%)	0.110
Anemia moderada a severa (-)	4/4 (100%)		0/4 (0%)		0/4 (0%)	
Trombocitopenia (+)	26/33 (79%)	1.000	12/33 (36%)	0.205	15/33 (45%)	1.000
Trombocitopenia (-)	5/6 (83%)		4/6 (67%)		3/6 (50%)	
Hipertrigliceridemia (+)	27/32 (84%)	0.303	15/32 (47%)	0.370	14/32 (44%)	1.000
Hipertrigliceridemia (-)	4/6 (67%)		1/6 (17%)		3/6 (50%)	

La significancia estadística fue calculada por la prueba exacta de Fisher.

**Cuadro 16. Distribución de desenlace de acuerdo a manifestaciones de anemia moderada a severa y sangrado**

Anemia moderada a severa y sangrado	Desenlaces		
	Recuperación N (%)	Recurrencia N (%)	Muerte N (%)
(+)	7/13 (54%)	6/13 (46%)	9/13 (69%)
(-)	24/26 (92%)	10/26 (38%)	9/26 (35%)

Valor de P

0.005

0.645

0.041

El número de casos de acuerdo a las manifestaciones en conjunto de anemia moderada y severa y sangrado es el denominador de los porcentajes calculados.

**Cuadro 17. Distribución de desenlace de acuerdo a etiología del síndrome hemofagocítico**

Etiología	Desenlaces		
	Recuperación N (%)	Recurrencia N (%)	Muerte N (%)
Desconocida	4/5 (80%)	1/5 (20%)	2/5 (40%)
Primario	8/10 (80%)	7/10 (70%)	6/10 (60%)
Secundario infeccioso	17/19 (89%)	6/19 (32%)	7/19 (37%)
Secundario no infeccioso	3/5 (60%)	2/5 (40%)	3/5 (60%)

Valor de P

0.493

0.166

0.594

El número de casos de acuerdo a la etiología es el denominador de los porcentajes calculados.

**Cuadro 18. Asociación de mortalidad con virus de *Epstein Barr* VS otros**

Agente infeccioso	Mortalidad	
	No	Sí
	N (%)	N (%)
Virus <i>Epstein Barr</i>	6/13 (46%)	7/13 (54%)
Otros	6/6 (100%)	0/6 (0%)

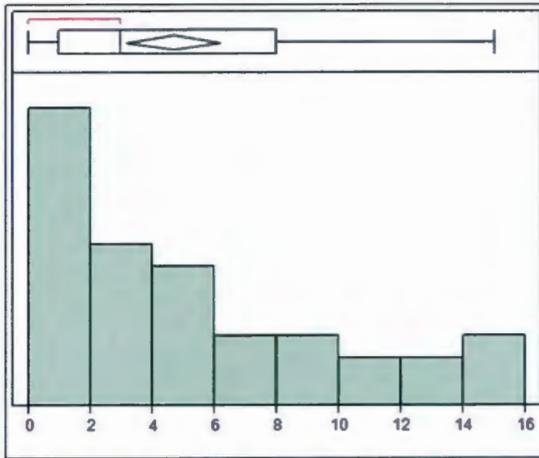
P=0.024. El número de casos de acuerdo al agente infeccioso es el denominador de los porcentajes calculados.

**Cuadro 19. Relación de esquemas terapéuticos empleados y mortalidad**

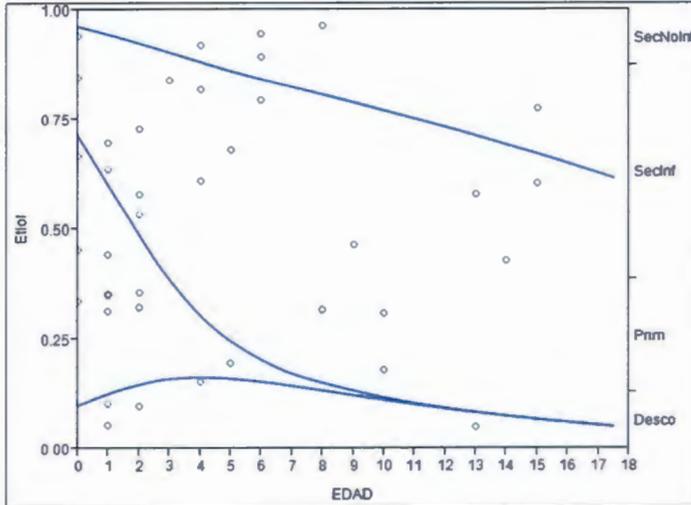
Esquema terapéutico	Casos de defunción N (%)
Ninguno	0 (0%)
Antibiótico	2 (11%)
Antibiótico y esteroide	0 (0%)
Antibiótico, esteroide y etopósido	2 (11%)
IGG, esteroide y etopósido	0 (0%)
IGG, antibiótico y etopósido	0 (0%)
IGG, antibiótico y esteroide	2 (11%)
IGG, antibiótico, esteroide y etopósido	12 (67%)
Total	18 (100%)

Debido a que los porcentajes se redondearon, la suma de éstos no necesariamente concuerda con el total.

**Figura 1. Distribución de edad de los pacientes con diagnóstico de síndrome hemofagocítico**



**Figura 2. Asociación de la edad con la clasificación del síndrome hemofagocítico determinada por el análisis de regresión logística**



Las áreas divididas por las curvas presentan el cambio de probabilidad que corresponde a las 4 clasificaciones conforme incrementa la edad (de izquierda a derecha) y el modelo es estadísticamente significativo (g.l.=3;  $\chi^2=13.2$ ;  $p=0.0042$ ). Se observa que la probabilidad de "primaria" disminuye rápidamente al incrementar la edad, siendo muy altamente significativa esta asociación ( $p=0.0006$ ). Las clasificaciones "secundaria a no infección" y "secundaria a infección" aparentemente aumentan su probabilidad, sin embargo, esas tendencias observadas en la muestra no son significativas estadísticamente ( $p=0.1194$  y  $p=0.1477$ , respectivamente).