

Síndrome hemofagocítico secundario en pediatría. Experiencia clínica en ocho casos

Patricia Verdugo L.^{1,2}, Natalie Rodríguez Z.^{1,2},
Juan Tordecilla C.^{1,2}, Verónica Soto A.¹

Resumen

El Síndrome hemofagocítico secundario (SHS) es una entidad poco frecuente caracterizada por activación macrofágica asociada a infecciones, inmunodeficiencias o neoplasia, pudiendo presentarse como un cuadro grave y de alta letalidad. El objetivo de este estudio es describir las características clínicas de un grupo de pacientes con SHS y su evolución en relación a los tratamientos utilizados. *Pacientes y Método:* Análisis retrospectivo de 8 casos de SHS diagnosticados en 3 años. *Resultados:* Edad promedio de 6 años. Los diagnósticos de base fueron: Neoplasia (3), Artritis reumatoidea (2), Síndrome de Down (1) y 2 pacientes sin patología asociada. En todos se asoció a infecciones, documentándose agente etiológico en 4 de ellos (adenovirus, *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococo viridans* y *Pseudomonas aeruginosa*). Seis pacientes recibieron gammaglobulina EV y Metilprednisolona además de los antibióticos. Fallece 1 paciente. *Comentario:* La sospecha precoz del SHS y el inicio de tratamiento inmunomodulador se asociaron en esta serie a respuesta favorable y menor mortalidad.

(Palabras clave: activación macrofágica, hemofagocitosis, gammaglobulina).

Rev Chil Pediatr 76 (4); 397-403, 2005

Pediatric secondary hemophagocytic síndrome. Clinical report of eight cases

Introduction: Secondary hemophagocytic syndrome (SHS) is an uncommon clinical entity with high mortality, characterized by increased macrophagic activity associated to infections, immunodeficiency and neoplastic diseases. The clinical manifestations are persistent fever (> 7 days), hepatosplenomegaly and cytopenia affecting from a single hematological cell line up to pancytopenia. Diagnosis is based on examination of the bone marrow, lymph node or liver showing benign histiocytes with active hemophagocytosis. *Methods:* Retrospective analysis of clinical data related to 8 pediatric patients with SHS. *Results:* Median age 6 years with the following underlying diseases: hematological cancer (3), autoimmune disease (2) and Down Syndrome (1). Infection was associated with SHS in all patients and the etiology was documented in 4 cases. Intravenous immunoglobulin plus methylprednisolone besides antibiotics were given to 6 patients. Only one patient died. *Conclusion:* Early and accurate diagnosis with inmunomodulation therapy was useful to improve outcome and reduce mortality rate in these cases.

(Key words: Macrophagic activation, hemophagocytosis, intravenous immunoglobulin).

Rev Chil Pediatr 76 (4); 397-403, 2005

1. Médico, Unidad de Hemato-Oncología. Hospital de Niños Roberto del Río.
2. Médico, Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil. Campus Norte. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.

Trabajo recibido el 9 de marzo de 2005, devuelto para corregir el 13 de junio de 2005, segunda versión el 30 de junio de 2005, aceptado para publicación el 4 de julio de 2005.

Correspondencia a: Patricia Verdugo L. Teléfono/Fax: 4791519. E-mail: natalierod@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El Síndrome hemofagocítico (SH) o también llamado Síndrome de activación macrofágica o Linfohistiocitosis hemofagocítica, es una alteración reactiva del sistema fagocítico-mononuclear, caracterizada por la proliferación generalizada y benigna de los histiocitos, con marcada hemofagocitosis en médula ósea, bazo y/o ganglios, que se clasifica dentro de las Histiocitosis tipo II. La fisiopatología está relacionada con una alteración de regulación del linfocito T, con excesiva producción de citoquinas. Los principales hechos clínicos son fiebre, hepatosplenomegalia, exantema cutáneo, fenómenos neurológicos, citopenias, hipertrigliceridemia, ferritina elevada y coagulopatía. El diagnóstico se basa en el examen citológico de la médula ósea, ganglio o hígado, el que muestra histiocitos benignos fagocitando en forma activa las células hematopoyéticas^{1,2}.

La forma adquirida o secundaria se asocia con enfermedades subyacentes tales como inmunodeficiencias, neoplasias hematológicas, infecciones y enfermedades autoinmunes.

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. La mortalidad varía de 20 a 40%, cuando se asocia a infección y aumenta a casi un 100% cuando se asocia a otras causas, especialmente patologías malignas.

El objetivo de esta revisión retrospectiva de los casos con SH secundario (SHS) atendidos en nuestra Unidad, es describir las características clínicas de este grupo de pacientes y la evolución en relación a las diferentes modalidades terapéuticas utilizadas.

PACIENTES Y MÉTODO

Análisis retrospectivo de 8 casos de SHS estudiados en el Hospital de niños Roberto del Río en 3 años (2000 al 2003). Se realizó revisión de las fichas clínicas consignando en todos los pacientes: edad, sexo, enfermedad subyacente y cuadro clínico. Se registraron los resultados de los siguientes exámenes de laboratorio: hemograma, VHS, perfil hepático, pruebas de coagulación (tiempo parcial de tromboplastina, protrombina, fibrinógeno y dímero D) cultivos (sangre,

orina), inmunofluorescencia indirecta para virus (adenovirus, virus respiratorio sincicial, parainfluenza 1, 2 y 3 e influenza A y B), IgM para *Mycoplasma pneumoniae*, cinética de hierro (ferremia, saturación de transferrina y ferritina), perfil lipídico y mielograma, que se realizó en todos los pacientes.

Se consignaron los tratamientos recibidos y la evolución clínica desde el planteamiento del diagnóstico hasta la resolución del cuadro clínico o el fallecimiento del paciente.

RESULTADOS

La mediana de edad de los pacientes fue de 6 años (4 meses-14 años), sin diferencia de frecuencia en ambos sexos. Las condiciones patológicas asociadas fueron: Leucemia aguda (3/8), Artritis reumatoidea (2/8) y síndrome de Down (1/8). En 2 pacientes no se encontró una patología de base, eran previamente sanos hasta que presentaron el SH en relación a cuadro infeccioso por adenovirus y *Mycoplasma pneumoniae*. No se realizó en estos pacientes estudio complementario para descartar inmunodeficiencia asociada, al igual que en el paciente con síndrome de Down. De los 2 pacientes con Artritis reumatoidea, uno de ellos correspondía a una forma sistémica juvenil, que se encontraba en tratamiento con prednisona y azatioprina (paciente 2) y el otro se presentó como una forma oligoarticular (paciente 7), encontrándose en tratamiento con prednisona y metotrexato oral semanal al momento de desarrollar el SH (tabla 1).

El SH se asoció a infección grave con importante deterioro clínico en los 8 pacientes, documentando el agente infeccioso en la mitad de los casos: *Streptococcus viridans* (1), *Mycoplasma pneumoniae* (1), *Adenovirus* (1) y *Pseudomonas aeruginosa* (1). Con respecto al compromiso hematológico, todos los pacientes presentaron anemia asociada a leucopenia y/o trombopenia (tabla 2). El mielograma mostró hallazgos compatibles con los criterios diagnósticos, esto es la presencia de > 3% de histiocitos maduros y/o 2 500 células/ml con prominente hemofagocitosis, descartándose recaída en los pacientes con leucemia. En 5 de 8 pacientes la médula ósea fue hipocelular y en 3 fue normo o hipercelular siendo estos últimos todos inmunocompetentes (figura 1).

Todos los pacientes recibieron tratamiento antibiótico específico de acuerdo al agente etiológico o a su patología de base. En 5 pacientes se administró gammaglobulina endovenosa (2 gr/kg) y Metilprednisolona endovenosa (500 mg/m²/día por 3 días); un paciente recibió sólo gammaglobulina, un paciente recibió sólo Metilprednisolona endo-

venosa y un paciente presentó recuperación hematológica en forma espontánea, sin requerir tratamiento (tabla 3).

No observamos diferencia en cuanto al tiempo de recuperación hematológica entre las modalidades de tratamiento realizado, con una mediana 6,8 días para los pacientes con gammaglobulina + metilprednisolona,

Tabla 1. Características clínicas

Paciente	Edad	Sexo	Enfermedad base	Patología asociada	Agente	Fiebre	Rash	Visceromegalia
1	1a 4m	M	—	Síndrome febril	Adenovirus	Sí	No	Sí
2	11 a	F	ARJ	Neumonía	No	Sí	No	No
3	14 a	F	LMA	Neutropenia febril	No	Sí	No	No
4	4 m	M	LLA	Bronconeumonía + tifritis	No	Sí	Si	Sí
5	7 a	F	—	Neumonía	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Sí	Si	Sí
6	1a 6m	M	S. Down + Cardiopatía	Endocarditis + Neumonía	<i>Streptococo viridans</i>	Sí	No	Sí
7	11 a	M	ARJ + LLA	Tifritis	No	Sí	No	Sí
8	14 a	F	LLA	Pancreatitis	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Sí	No	Sí

M: masculino, F: femenino, ARJ: Artritis reumatoidea juvenil, LLA: Leucemia linfoblástica aguda, LMA: Leucemia mieloide aguda

Tabla 2. Hallazgos de laboratorio

Paciente	Hb (g/dl)	Leucocitos (10 ⁹ / l)	Plaquetas (10 ⁹ / l)	Triglicéridos	Mielograma
1	9,7	3 900	392	N	Normocelular
2	4,9	800	260	N	Hipoplásica
3	10,1	1 000	160	E	Hipoplásica
4	7,6	200	20	E	Hipoplásica
5	9,6	1 900	297	N	Normocelular
6	9,8	900	116	N/R	Hipercelular
7	8,2	500	540	N/R	Hipoplásica
8	10,5	400	360	E	Aplasia

N: Normal
E: Elevado
N/R: No Realizado

HB: hemoglobina

Tabla 3. Evolución de los pacientes de acuerdo al tratamiento recibido

Paciente	Enfermedad de base	Patología Asociada	Agente infeccioso	Tratamiento recibido	Sobrevida
1	No	Síndrome febril	Adenovirus	Gammaglobulina+ Metilprednisolona	Sí
2	ARJ sistémica	Neumonía	No	Gammaglobulina+ Metilprednisolona	Sí
3	LMA	Neutropenia febril	No	No recibe	Sí
4	LLA	Bronconeumonía + Tiflitis	No	Gammaglobulina	Sí
5	No	Neumonía	<i>Micoplasma pneumoniae</i>	Gammaglobulina+ Metilprednisolona	Sí
6	Síndrome Down+ cardiopatía	Endocarditis+ Neumonía	<i>Streptococo viridans</i>	Gammaglobulina+ Metilprednisolona	Sí
7	ARJ monoarticular + LLA	Tiflitis	No	Metilprednisolona	Sí
8	LLA	Neutropenia febril+ pancreatitis	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Gammaglobulina+ Metilprednisolona	Fallece

ARJ: Artritis reumatoidea juvenil.

LMA: Leucemia mieloide aguda.

LLA: Leucemia linfoblástica aguda.

3 días para el grupo tratado con gammaglobulina y 4 días para aquellos pacientes que recibieron sólo metilprednisolona. La recuperación clínica se observó en 7/8 pacientes entre los 2 a 4 días de la terapia.

Un paciente con leucemia linfoblástica aguda evolucionó con diabetes mellitus se-

cundaria a L-asparaginasa, neutropenia mantenida y fiebre prolongada. Se realizó mielograma donde se evidenció una aplasia medular severa con ausencia de blastos y presencia de histiocitos fagocitando. Recibió gammaglobulina y metilprednisolona falleciendo por shock refractario.

DISCUSIÓN

Aunque el SHS no es una patología frecuente en pediatría, nos pareció importante revisar la experiencia acumulada en nuestro hospital y realizar una revisión de la literatura, con el fin de sensibilizar a los pediatras sobre la sospecha clínica precoz de esta condición. La aparición de este síndrome asociado a una condición subyacente, generalmente neoplásica o infecciosa, complica gravemente la evolución y el manejo del paciente, con una alta mortalidad, lo que podría evitarse con el inicio de un tratamiento adecuado en forma oportuna.

Para comprender mejor la fisiopatología del SHS es necesario revisar algunos conceptos. La fagocitosis es una de las princi-

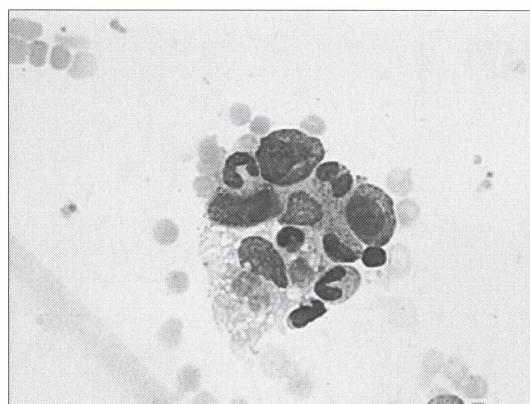


Figura 1. Mielograma con tinción May-Grunwald-Giemsa (100x). Se observa macrófago fagocitando diferentes células sanguíneas.

Tabla 4. Clasificación histiocitosis

- Clase I : Histiocitosis células de Langerhans.
- Clase II : Linfohistiocitosis hemofagocítica familiar
Síndrome hemofagocítico secundario
- Clase III : Leucemia monocítica (FAB M4 y M5)
histiocitosis maligna

pales funciones del histiocito o macrófago tisular. La proliferación de los histiocitos se conoce como Histiocitosis, entidad patológica que actualmente se clasifica como se especifica en la tabla 4.

La proliferación histiocítica descontrolada y la fagocitosis exagerada, con aumento en la destrucción de las células hematológicas, se denomina Síndrome hemofagocítico (SH). Por mucho tiempo se consideró que el SH pertenecía al grupo de las Histiocitosis malignas, pero en 1979 Risdall describió 19 pacientes con enfermedad viral de base, con cuadro clínico sugerente de histiocitosis maligna pero con histiocitos maduros con intensa hemofagocitosis. Debido a que el cuadro clínico mejoraba al controlar el cuadro infeccioso, inicialmente se denominó como SH asociado a virus y se replanteó la clasificación de las histiocitosis en el niño.³

Actualmente, el SH se define como un desorden reactivo del sistema fagocítico mononuclear, caracterizado por proliferación generalizada y benigna del histiocito con hemofagocitosis intensa en médula ósea, bazo y/o ganglio. Se clasifica como SH primario (linfohistiocitosis hemofagocítica) o secundario o reactivo a infecciones, neoplasias, enfermedades autoinmunes, inmunodeficiencias o asociado a drogas^{1,4}.

El SH familiar es conocido como esporádico ó linfohistiocitosis familiar y fue descrito por Scott y Robb-Smith en 1939, sugiriéndose una herencia autosómica recesiva. En esta patología se ha descrito una mutación del gen de la perforina (PRF 1), presente en el 25% de los pacientes, que causaría una menor expresión de este gen, lo que alteraría la función citolítica de las células natural killer (NK) 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

citoquinas que serían responsables del daño tisular y de las manifestaciones clínicas^{4,5}.

El SHS asociado a infección está relacionado con agentes como virus, mycobacterias, hongos y parásitos. Existen otras condiciones que pueden predisponer a la aparición de esta patología, como son los desórdenes inmunitarios primarios o adquiridos, mesenquimopatías y neoplasias^{6,7}.

La patogénesis del SHS aún no es bien conocida, pero se relaciona con activación descontrolada de monocitos, macrófagos y linfocitos T, lo cual lleva a una producción exagerada de citoquinas, lo que sería responsable de las manifestaciones clínicas. 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 B₂ microglobulina sérica y urinaria, aumento del receptor soluble de IL-2, aumento de los niveles de CD8 y factor de necrosis tumoral (FNT) alfa y gamma en suero. Los macrófagos son estimulados por las citoquinas producidas por los linfocitos T activados, especialmente los CD8, produciendo estos a su vez otras citoquinas, lo que perpetúa el fenómeno de desregulación inmune^{1,8}.

Por lo tanto, el SHS se debe sospechar en aquellos pacientes que presentan un cuadro febril de más de siete días de evolución y deterioro brusco del estado general. Cuando la fiebre está ausente el diagnóstico debe ser cuestionado. La linfadenopatía está presente en 50% de los pacientes y la hepatomegalia y esplenomegalia en 30-60% de los casos. La presencia de rash maculopapular es frecuente, así como ictericia y trastornos de coagulación. Se observan anormalidades neurológicas como convulsiones, hipertensión endocraneana o irritación meníngea en pacientes con cuadro clínico severo. Edema y ascitis son más frecuentes en niños que en adultos.

Actualmente, se consideran como criterios diagnósticos los descritos por Tsuda^{1,8}. El diagnóstico requiere que todos los criterios se cumplan: Fiebre alta más de siete días, citopenia progresiva inexplicada que afecta a lo menos dos líneas celulares hematológicas, más de 3% de histiocitos maduros en médula ósea o más de 2 500 células/ml con hemofagocitosis prominente y/o hemofagocitosis en hígado, bazo o ganglios.

En relación a los hallazgos de laboratorio, la hipertrigliceridemia está asociada con aumento de las lipoproteínas VLDL debido a inhibición de la lipasa lipoproteica por FNT alfa. La hiperferritinemia es indicador de severidad de la enfermedad y se debe a acumulación de ferritina en los macrófagos durante la fagocitosis de los glóbulos rojos y también por aumento de la producción de ferritina debido a aumento de IL1, como reactante de fase aguda. La coagulopatía se observa en 50-68% de los casos descritos. La hipofibrinogenemia está presente en la mayoría de los pacientes ya que se produce excesiva liberación de activador del plasminógeno por macrófagos estimulados. El aumento de las enzimas hepáticas se observa en 60-90% de los casos; además aumenta la LDH y la bilirrubina y disminuye la albúmina. No es infrecuente encontrar alteraciones como anticuerpos antinucleares (ANA) positivos, Coombs (+), anticuerpos antiplaquetas, hipogammaglobulinemia o hipergammaglobulinemia policlonal. También puede aparecer hiponatremia y elevación de niveles séricos de B₂ microglobulinas por activación del linfocito T^{1,4}.

La mortalidad varía de un 20 a un 40% si el SHF está relacionado a infección y casi en un 100% por otra causa, especialmente enfermedad maligna. El pronóstico depende del grado de alteración de las citoquinas, de la disfunción de órganos al inicio del cuadro y de la enfermedad subyacente^{9,13}.

Se debe realizar una cuidadosa búsqueda de infecciones asociadas para iniciar el tratamiento específico en forma precoz, lo que permite modificar la evolución del SHS en forma favorable. La inmunomodulación con corticoides en altas dosis (Metilprednisolona 500 mg/m²/día por 3 días) se ha descrito de utilidad en pacientes pediátricos. Han sido utilizados también la inmunoglobulina endovenosa (2 gr/kg) y Ciclosporina A (3 a 5 mg/kg/día) en casos severos o resistentes a corticoides, aunque para algunos autores la Ciclosporina estaría indicada de elección en pacientes que desarrollan un SHS en la evolución de una enfermedad autoinmune¹⁰⁻¹⁴.

Se ha usado quimioterapia para frenar los SHS particularmente en aquellos asociados a virus Epstein-Barr con buena respuesta (Etopósido, Metotrexato o Vinblastina)^{15,16}.

En nuestra experiencia y de acuerdo a lo

revisado en la literatura, 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 SHS utilizando los criterios antes descritos, realizar mielograma e iniciar en forma inmediata el tratamiento antibiótico o antiviral específico y el uso asociado de gammaglobulina y corticoides endovenosos, además de todas las medidas de soporte necesarias en cada caso (transfusiones, manejo hidroelectrolítico).

REFERENCIAS

- 1.- *Mourad Tiab F, Mechinaud, Harousseau JL: Haemophagocytic syndrome associated with infections.* Baillière's Clinical Haematology 2000; 13: 163-78.
- 2.- *Favara, et al: Contemporary Classification of Histiocytic Disorders.* Med Pediatr Oncol 1997; 29: 157-66.
- 3.- *Risdall RJ, McKenna RW NE, Nesbit NE, et al: Virus associated hemophagocytic syndrome: a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis.* Cancer 1979; 44: 993-1002.
- 4.- *Meyer Andrea K: Síndrome de Activación Macrofágica.* Reumatología 2002; 18: 190-7.
- 5.- *Sullivan JL, Woda BA: Lymphohistiocytosis disorders.* Nathan DG, Oski FA; eds. Hematology of Infancy and Childhood. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1997: 1359-80.
- 6.- *McClain K, Gehrz R, et al: Virus-Associated Histiocytic Proliferations in Children. Frequent association with Epstein-Barr virus and Congenital or Acquired Immunodeficiencies.* Am J Pediatr Hematol Oncol 1988; 10: 196-205.
- 7.- *Sullivan JL, Woda BA: Epstein -Barr Virus-Associated Hemophagocytic Síndrome: Virological and Immunopathological Studies.* Blood 1985; 65: 1097-104.
- 8.- *Tsuda H: Hemophagocytic Syndrome in children and adult.* Int J Hematol 1997; 65; 15-226.
- 9.- *Strauss R, Neureiter D: Multifactorial risk analysis of bone marrow histiocytic hyperplasia with hemophagocytosis in critically ill medical patients. A postmortem clinicopathologic analysis.* Crit Care Med 2004; 32: 1316-21.
- 10.- *Goulder P, Seward D, Hatton C: Intravenous immunoglobulin in virus associated haemophagocytic syndrome.* Arch Dis Child 1990; 65: 1275-7.

- 11.- *Freeman B, Rathore M*: Intravenously administered immune globulin for the treatment of infection-associated hemophagocytic syndrome. *J Pediatr* 1993; 123: 479-81.
- 12.- *Imashuku S, Hibi S*: Effective control of Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis with immunochemotherapy. *Blood* 1999; 93: 1869-74.
- 13.- *Imashuku S*: Advances in the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Int J Hematol* 2000; 72: 1-11.
- 14.- *Schmidt N, Salas F, González B*: Síndrome hemofagocítico en pediatría. *Rev Ped al día* 2003; 20: 23-6.
- 15.- *Henter J, Samuelson-Horne A*: Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. *Blood* 2002; 100: 2367-73.
- 16.- *Chen J, Lin K*: Longitudinal observation and outcome of nonfamilial childhood haemophagocytic syndrome receiving etoposide-containing regimens. *B J Haematol* 1998; 103: 756-62.

AVISO A LOS AUTORES

La Revista Chilena de Pediatría puede ser visitada a texto completo en la página web: www.scielo.cl en un aporte de Conicyt a las publicaciones científicas nacionales.