



## SÍNDROME DE ACTIVACIÓN MACROFAGOCÍTICA EN UN PACIENTE PEDIÁTRICO. REPORTE DE CASO

Macrophagocytic activation syndrome in a pediatric patient. Case report

**María Camila Arias-Eusse<sup>1</sup>, Carolina Basto-Domínguez<sup>2</sup>, Carolina Montoya-Hurtado<sup>3</sup>, Jorge Enrique Lizarazo-Yovanny<sup>4</sup>, Javier Fernando Feijoo-Hidalgo<sup>5</sup>**

- 
1. Médico Interno – Facultad de Medicina, Universidad Santiago de Cali Seccional Palmira.
  2. Médico Interno – Facultad de Medicina, Universidad Santiago de Cali Seccional Palmira.
  3. Médico Interno – Facultad de Medicina, Universidad Santiago de Cali Seccional Palmira.
  4. MD. Pediatra, Docente Universidad Santiago de Cali.
  5. MD. Pediatra.

### RESUMEN

---

El síndrome hemofagocítico (SHF), también conocido como linfocitosis hemofagocítica (HLH), suele ocurrir principalmente en la infancia siendo una enfermedad grave resultante de una desregulación del sistema inmune ya sea por causas infecciosas, neoplásicas, genéticas, metabólicas o reumatológicas dando lugar a una respuesta inmune exagerada.

Este síndrome actúa de forma rápida y pone en riesgo la vida del paciente por lo que el diagnóstico debe basarse en los criterios clínicos y paraclínicos y posteriormente se debe iniciar protocolo HLH-2004.

Este reporte de caso será importante para hacer visible esta patología ya que es infrecuente, la cual se da en todos los grupos de edad, pero principalmente en la edad pediátrica, tiene una incidencia de 1 de cada 50.000 nacidos vivos y varía según la región geográfica (1).

Presentamos el caso de un paciente menor de edad, con diagnóstico de Síndrome Hemofagocítico en quien se realiza toma de paraclínicos e imágenes diagnósticas, toma de Biopsia y aspirado de médula ósea más estudio del Líquido Cefalorraquídeo.

**Palabras clave:** *Síndrome hemofagocítico, Linfocitosis hemofagocítica, trasplante de médula ósea.*

## ABSTRACT

---

Hemophagocytic syndrome (SHF), also known as hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH), usually occurs mainly in childhood being a serious disease resulting from a deregulation of the immune system either by infectious causes, neoplastic, genetic, metabolic or rheumatological leading to an exaggerated immune response.

This syndrome acts quickly and puts the patient's life at risk, so the diagnosis must be based on clinical and paraclinical criteria and then HLH-2004 protocol must be initiated.

This case report will be important to make this pathology visible since it is uncommon, which occurs in all age groups, but mainly in pediatric age, has an incidence of 1 in 50,000 live births and varies by geographical region (1).

We present the case of a minor patient with a diagnosis of Hemophagocytic Syndrome in whom paraclinics and diagnostic images are taken, biopsy and bone marrow aspirate plus study of the Cerebrospinal Fluid.

**Key words:** *Hemophagocytic syndrome, Lymphohistiocytosis hemophagocytic, bone marrow transplantation.*

## INTRODUCCIÓN

El síndrome hemafagocítico (SHF) o linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH) es una patología grave, poco frecuente, que se puede presentar a cualquier edad, afectando principalmente a los niños (1). Puede ser de etiología genética o debido a una inmunodeficiencia primaria (Síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X) o de origen secundario causado por infecciones virales (Virus del Epstein-Barr, Herpes virus, Citomegalovirus, SARS-CoV-2, entre otros), anomalías metabólicas, neoplasias o complicaciones de enfermedades reumatológicas como: lupus eritematoso sistémico, artritis idiopática juvenil o enfermedad de Kawasaki (2).

Fue descrita por primera vez en 1939 por Scott y Robb-Smith como "Reticulosis medular histocítica" y en 1952 por Farquhar y Claireaux se identificó como un trastorno de origen familiar denominado "Reticulosis hemofagocítica familiar" (3). La incidencia estimada es de 1/50.000 recién nacidos vivos siendo los lactantes menores de 3 meses los más afectados (4). La relación hombre-mujer es 1:1 y en los adultos, hay una mayor predisposición sobre el género masculino (5).

En la enfermedad se presenta una alteración del sistema inmunológico con proliferación descontrolada de linfocitos y macrófagos y un aumento respectivo de citoquinas proinflamatorias. Su presentación clínica es variable, dependiendo del tiempo de evolución generalmente se presenta fiebre persistente, esplenomegalia, citopenias, hipertrigliceridemia, hiperferritinemia,

hipofibrinogenemia, afectación neurológica como: disartria, alteración de los pares craneales, entre otras (2).

El diagnóstico es clínico y paraclínico, actualmente se utilizan los criterios de Henter descritos en 1991 los cuales fueron modificados en el año 2004, en donde los pacientes deben de cumplir al menos con cinco de los ocho criterios (3). (ver cuadro 1) (4).

Cuadro 1. Criterios diagnósticos (protocolo HLH-2004).

1. Fiebre >38.5°C
2. Esplenomegalia
3. Citopenias que afectan al menos 2 de las siguientes: <ul style="list-style-type: none"><li>• Hemoglobina &lt;9 g/dL (en niños &lt;10 g/dL)</li><li>• Plaquetas &lt;100.000/uL</li><li>• Neutrófilos &lt;1.000/uL</li></ul>
4. Hipertrigliceridemia (>160 mg/dL o hipofibrinogenemia (<150 mg/dL)
5. Hemofagocitosis en médula ósea, bazo, ganglios linfáticos, hígado u otros tejidos
6. Actividad disminuida o ausente de las células NK
7. Ferritina >500 ng/mL
8. Elevación de Si2r >2400 U/mL o elevación basada en rangos normales de laboratorio

*Fuente: HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis*

El tratamiento comienza con quimioterapia durante 8 semanas, seguido de una fase de mantenimiento hasta que se pueda realizar el trasplante alogénico de células hematopoyéticas (6).

Las bases terapéuticas se basan principalmente en las guías de los

estudios Hemophagocytic Lympho Histiocytosis (HLH, 'Linfo-Histiocitosis hemofagocítica') de 1994 y de 2004 (3). (ver cuadro 2).

## Cuadro 2. Normas terapéuticas HLH

Estudio HLH – 1994:

- Inicio de tratamiento con dexametasona y etopósido (VB-16).
- Tratamiento con ciclosporina-A a las 8 h de iniciado el tratamiento anterior.
- Trasplante de células precursoras hematopoyéticas (supervivencia del 80%).

Estudio HLH – 2004:

- Principal variación: la ciclosporina-A se administra desde el inicio del tratamiento.

Fuente: Normas terapéuticas basadas en las guías de los estudios Hemophagocytic Lymph Histiocytosis (HLH, 'Linfo-Histiocitosis hemofagocítica') de 1994 y de 2004.

El objetivo principal del tratamiento es eliminar la hiperinflamación que es la responsable de los síntomas (3) y se debe de tener en cuenta que sin tratamiento está enfermedad puede ser potencialmente mortal, por lo tanto, el médico debe estar familiarizado con la presentación clínica, el diagnóstico y el tratamiento.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó la revisión de la historia clínica del paciente descrito, con consentimiento informado previo de los padres del paciente. Posteriormente se revisó la literatura sobre el síndrome hemofagocítico en motores de búsqueda como: Uptodate y Medigraphic.

## CASO CLÍNICO

Paciente masculino lactante mayor de 1 año y 10 meses, sin antecedentes personales, ni familiares de importancia, con cuadro clínico de 5 días de evolución de fiebre cuantificada hasta 39°C, emesis de contenido alimentario en múltiples ocasiones, rinorrea hialina, inyección conjuntival, secreción ocular amarillenta bilateral, tos con movilización de secreciones, exantema maculopapular morbiliforme

generalizado en piel, edema en manos, pies y cara y signos de parálisis del VII par craneal izquierdo periférico, sin signos meníngeos.

Al ingreso se considera como primera posibilidad diagnóstica una enfermedad exantemática de probable origen viral con neuritis secundaria por lo que se inicia manejo con esteroides y aciclovir y se toman paraclínicos (ver tabla 1). Se practica Resonancia Nuclear Magnética cerebral con contraste donde se evidencia pansinusitis con compromiso mastoideo y compromiso del oído medio bilateral por lo que se adiciona antibioticoterapia con Ampicilina-Sulbactam y debido a conjuntivitis aguda se inicia manejo con Tobramicina oftálmica. Durante la evolución clínica a pesar del manejo instaurado, el paciente persiste febril (8 días en total), con exantema descrito y sin mejoría de la parálisis facial, por lo que se sospecha Enfermedad de Kawasaki por lo cual se amplían estudios de perfil infeccioso con resultados negativos. Además, se realizan diversos estudios como ecografía de abdomen total evidenciando presencia de líquido libre escaso hacia gotera parietocólica y repleción vesicular con paredes engrosadas y ecocardiograma sin alteraciones.

Por la persistencia de los síntomas y de la respuesta inflamatoria se amplían estudios, evidenciando hiperferritinemia, hipofibrinogemia, hipertrigliceridemia, hemograma con neutropenia, plaquetopenia y anemia menor a 9 gr/dL, sugestivos de Síndrome Hemofagocítico.

Tabla 1. Paraclínicos del paciente.

02.06.2022	FERRITINA SÉRICA: 533 NG/ML, TRIGLICERIDOS:453MG/DL, LEUCOCITOS: 10.430, NEUTROFILOS: 840, LINFOCITOS: 8.320, HEMOGLOBINA: 7.9, PLAQUETAS: 113.000, DENGUE NS1: NEGATIVO
07.06.2022	FIBRINOGENO: 135 MG/DL, HERPES I-II IgG: NO REACTIVO, TOXOPLASMA IgM-IgG NEGATIVOS, RUBEOLA IgG: POSITIVO IgM: NEGATIVO, CMV IgG: POSITIVO IgM: NEGATIVO, AgHB: NEGATIVO, EBV IgG-IgM: NEGATIVOS, VIH: NEGATIVO, SEROLOGÍA: NO REACTIVA.

Para completar el diagnóstico se realiza toma de Biopsia y aspirado de Médula ósea más evaluación del LCR donde se evidenció pleocitosis e hiperproteíorraquia y la medula ósea mostro hemofagocitosis sin evidencia de infiltración leucémica con lo cual se completaron los criterios para síndrome hemofagocítico y posterior a esto se decide iniciar protocolo HLH-2004 y quimioterapia intratecal, así mismo se realiza estudio genético de panel NGS para inmunodeficiencias y estudio de HLA a sus padres, para continuar con la realización del Trasplante Alogénico de médula ósea.

## DISCUSIÓN

El síndrome hemofagocítico (SHF) es una entidad clínica con elevada mortalidad, típicamente reconocida en la edad pediátrica (1). Este síndrome es inducido por la activación aberrante y prolongada de macrófagos o células T citotóxicas (4). Se caracteriza por fiebre alta prolongada, que asocia de forma progresiva pancitopenia y hepatoesplenomegalia, junto con otros datos de fallo multiorgánico

como afectación del sistema nervioso central, complicaciones cardíacas, falla hepática y alteraciones de la coagulación(7). Se ha descrito una forma primaria o genética que predomina en niños y varias secundarias o adquiridas, relacionadas con procesos infecciosos encontrando mayor correlación con el virus del Epstein-Barr seguido de hepatitis A (VHA) y citomegalovirus (CMV). Así mismo se encuentra relacionada con procesos neoplásicos y autoinmunitarios (1), (4). Se debe considerar que tanto el SHF de origen primario como secundario pueden ser rápidamente fatales por esta razón es importante la sospecha precoz de esta patología, dado que la mortalidad es alta y la evolución depende de un correcto manejo. (1), (7).

En el caso presentado, el paciente cumplió con 6 de los 8 criterios diagnósticos de SHF que incluyen: fiebre persistente, citopenias, hipertrigliceridemia, hiperferritinemia, hipofibrogenemia, esplenomegalia y hemofagocitosis confirmada por aspirado de médula ósea (4); además se le realizaron diferentes pruebas serológicas infecciosas siendo estas negativas.

Con el diagnóstico confirmado en el paciente y basándose en el protocolo HLH-2004 se inició manejo con dexametasona, etopósido y ciclosporina A, cumpliendo además con criterios para trasplante alogénico de médula ósea, el cual se realizó siendo su padre el donante, cabe resaltar que, en formas genéticas, está es la única terapia curativa para la reconstitución del sistema inmune con una supervivencia a largo plazo de un 50 a un 70% (9).

En la actualidad el paciente se encuentra en remisión completa de la enfermedad, en seguimiento con hematooncología pediátrica y en el momento sin recaídas.

## **CONCLUSIÓN**

El síndrome hemofagocítico es una patología poco común y de difícil diagnóstico, para identificarlo se debe aplicar los criterios HLH-2004, correlación clínica y analítica, con el fin de instaurar un adecuado y oportuno manejo terapéutico.

Nuestro interés y finalidad con este reporte de caso es concientizar al personal de salud en la importancia de conocer y estudiar esta patología, así mismo saber sus criterios para lograr un diagnóstico oportuno, un tratamiento adecuado y que pueda haber un buen pronóstico que ayude a disminuir las secuelas que pueden llegar a afectar la calidad de vida del paciente.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Este reporte de caso clínico fue realizado bajo las normas nacionales, resolución 8430 de 1993 por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud además de las normas internacionales como el código de Nuremberg y la declaración de Helsinki.

Este estudio se realizó con el objetivo de poner este caso clínico en conocimiento de la comunidad científica, para que sirva como una base del conocimiento que permita mejorar los procedimientos de diagnóstico y tratamiento de otros pacientes que presenten situaciones clínicas similares.

Este reporte de caso cuenta con un consentimiento parental informado previo, donde el familiar da la autorización y donde se explica que se va a utilizar la información suministrada como fin educativo, de manera que siempre se protejan sus derechos e integridad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Astigarraga I, Gonzalez-Granado LI, Allende LM, Alsina L. Síndromes hemofagocíticos: la importancia del diagnóstico y tratamiento precoces. *Anales de Pediatría*. 2018 Aug;89(2):124.e1–8.
2. Síndrome hemofagocítico | *Pediatría integral* [Internet]. 2021 [cited 2023 Mar 9]. Available from: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2021-09/sindrome-hemofagocitico/>
3. *Revistamedicahondurena.hn*. [citado el 4 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://revistamedicahondurena.hn/assets/Uploads/Vol86-3-4-2018-12.pdf>
4. Leija-Walle R, Osorno-Rodríguez KL, Pérez-Arredondo LA, Gómez-De León A. Síndrome hemofagocítico asociado con infección por virus de Epstein-Barr. *Hematol Méx*. 2020; 21 (4): 236-246. [https://doi.org/10.24245/rev\\_hematol.v21i4.4245](https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v21i4.4245)
5. Kenneth L McClain, Olive Eckstein. Clinical features and diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis UpToDate [Internet]. *www.uptodate.com*. [cited 2023 Mar 9]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-hemophagocytic-lymphohistiocytosis?source=history>
6. Manuel López-López J, Sánchez-Guerra, Félix Duany-Almira L, Grey Pompa-Carrazana S, Larramendi-Benítez L. Linfohistiocitosis hemofagocítica familiar. Reporte de un caso Familiar hemophagocytic lymphohistiocytosis. A case report. 16 de Abril [Internet]. 2018;57(269):195–200. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/abril/abr-2018/abr18269i.pdf>
7. Almenara G, Lima, Nefrología S, Hospitalario C, Callao A, Gonzales-Hamada L, et al. Síndrome hemofagocítico secundario a infección por Citomegalovirus post trasplante renal. Reporte del primer caso en Perú Hemophagocytic syndrome due to cytomegalovirus infection after renal transplantation. First report in Peru. *Rev Med Hered* [Internet]. 2017 [cited 2023 Mar 16];28:182–6. Available from: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rmh/v28n3/a08v28n3.pdf>
8. Sara CF. *Revista Médica MD* [Internet]. Available from: <https://www.medigraphic.com/>

- pdfs/revmed/md-2010/md102e.pdf
9. Caicedo-Herrera G, Candelo E, Olaya M, Pérez P, Medina D, Pachajoa H. [Sucesos de éxito de trasplante de médula ósea en un caso de linfoma histiocítico familiar tipo 3]. *Andes Pediátrica: Revista Chilena De Pediatría* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2023 Jan 25];92(2):269–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34106167/>
  10. Sánchez L, Máttar S, Contreras V, Sánchez L, Máttar S, Contreras V. Primer caso del síndrome hemofagocítico asociado con posible infección con *Rickettsia* sp del grupo de las fiebres manchadas, Meta, Colombia. *Infectio* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2023 Mar 9];21(3):192–4. Available from: [http://www.scielo.org.co/scielo](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-93922017000300192)
  11. Kenneth L McClain. Treatment and prognosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis UpToDate [Internet]. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). [cited 2023 Mar 9]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-hemophagocytic-lymphohistiocytosis?source=history>
  12. Hernández-Sómerson MA, Bernal-Ramírez O, Jiménez-Palomino JC, Rodríguez-Urueña S, Montoya Agudelo F. Linfoma histiocítico hemofagocítico secundario/síndrome de liberación de citoquinas por SARS-CoV-2: una revisión concisa. *Medicina Crítica*. 2021;35(5):263–8.

