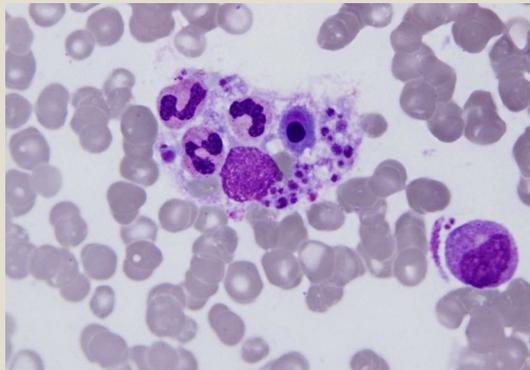


SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO

Introducción

- También conocido como **linfocitosis hemofagocítica (HLH)** → respuesta inadecuada del sistema inmunológico dando lugar a una reacción inflamatoria exagerada.
- Se describe por primera vez por **Scott y Robb-Smith en 1939**: comunican 4 casos de una enfermedad que se manifestaba con fiebre, adenopatías, organomegalias, pancitopenia e infiltración de la médula ósea por histiocitos, con una evolución invariablemente fatal y la denominan "reticulosis medular histiocítica".



Epidemiología

- Es una enfermedad fundamentalmente pediátrica (con mayor incidencia en niños menores de 3 meses), aunque se diagnostica en pacientes de todas las edades, incluidos adultos de hasta 70 años.
- La relación hombre-mujer es cercana a 1:1
- La incidencia se estima en 1.2 casos/millón de individuos/año, aunque probablemente es una cifra subestimada.
- Parece haber una predisposición étnica para HLH asociada a malignidad, viéndose un riesgo mayor en pacientes japoneses y de Asia oriental en comparación con pacientes occidentales.

Tabla 2 Linfocitosis hemofagocítica secundaria. Factores desencadenantes

Enfermedades infecciosas (LH-I) (más frecuentemente virus)

Virus	Herpesvirus (VEB , CMV, VHH8, VHS), VIH, HTLV, virus de hepatitis (A, B y C), sarampión, parotiditis, rubéola, adenovirus, dengue, hantavirus, parvovirus B19, enterovirus, influenza
Bacterias	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Campylobacter</i> spp., <i>Fusobacterium</i> spp, <i>Mycoplasma</i> spp., <i>Chlamydia</i> spp., <i>Legionella</i> spp., <i>Salmonella typhi</i> , <i>Rickettsia</i> spp., <i>Brucella</i> spp., <i>Ehrlichia</i> spp., <i>Borrelia burgdorferi</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Hongos	<i>Candida</i> spp., <i>Cryptococcus</i> spp., <i>Pneumocystis</i> spp., <i>Histoplasma</i> spp., <i>Aspergillus</i> spp., <i>Fusarium</i> spp.
Parásitos	<i>Plasmodium falciparum</i> , <i>Plasmodium vivax</i> , <i>Toxoplasma</i> spp., <i>Babesia</i> spp., <i>Strongyloides</i> spp., <i>Leishmania</i> spp.

Tumores (LH-T) (más frecuentemente linfomas)

Hematológicas	Linfomas (de células T/NK, linfomas anaplásicos de célula grande, Hodgkin), leucemia linfocítica aguda, mieloma múltiple, leucemia eritroide aguda
No hematológicas	Próstata, cáncer de pulmón, carcinoma hepatocelular

Enfermedades autoinmunes

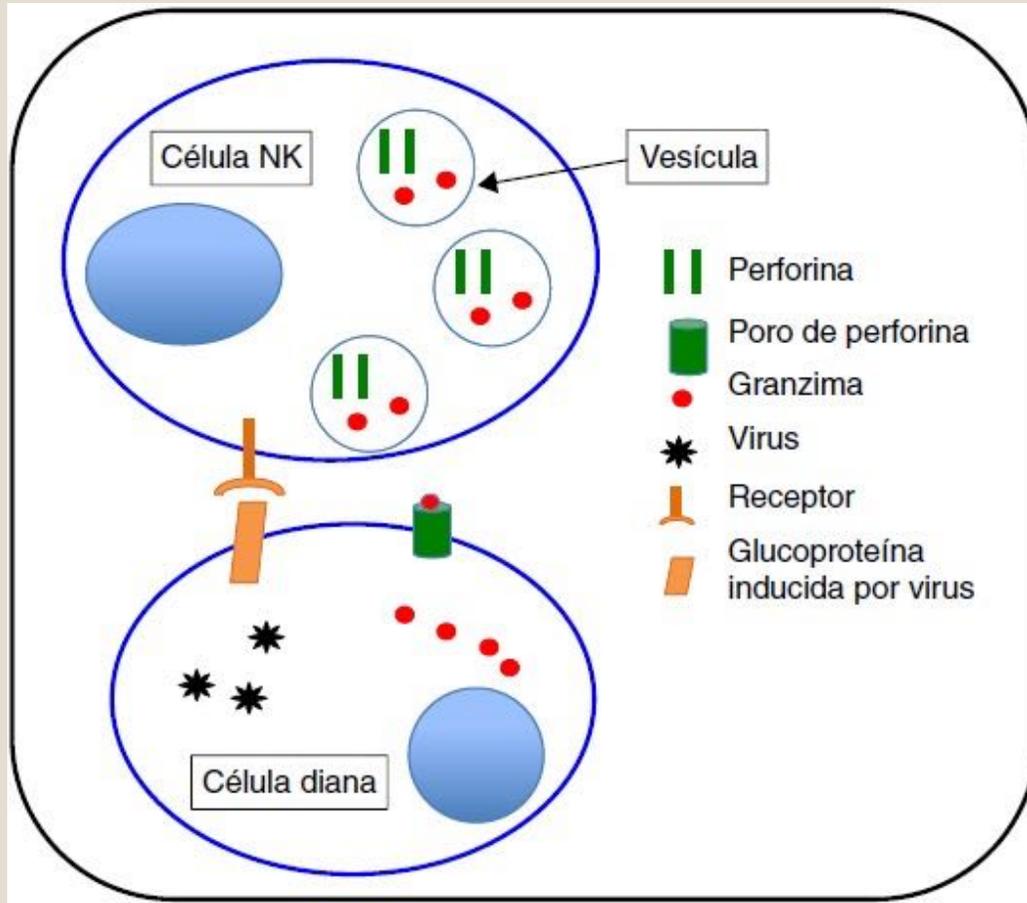
Síndrome de activación macrofágica (SAM)	Artritis crónica juvenil, enfermedad de Kawasaki, LES, espondiloartropatías seronegativas
------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------

Otros factores

Trasplantes, fármacos, embarazo, vacunas, cirugía, hemodiálisis.

Fuente: Rouphael et al.³.

Fisiopatología



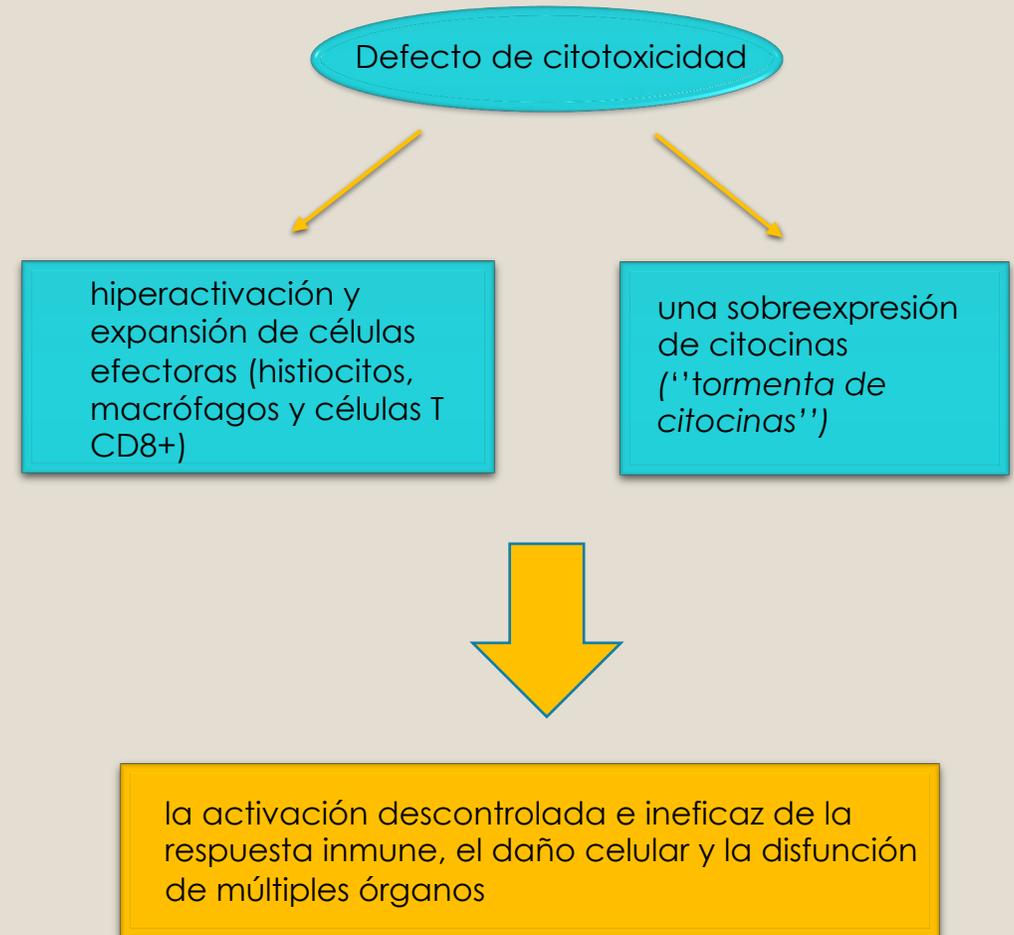
En individuos sanos, el reconocimiento de un antígeno extraño iniciará una cascada inflamatoria, con la liberación de citocinas por las células de la respuesta inmune Th1 (IFN- γ , TNF- α , IL-18 y otras) que inducirán la proliferación de las células NK y linfocitos T.

De forma fisiológica, la función citotóxica de las células CD8 y NK permite la lisis de las células afectadas (infectadas, neoplásicas, envejecidas...)

En la LH genética :

Mutaciones: **PRF1, UNC13D, STXBP1, RAB27A, STX11, SH2D1A o XIAP10**, afectan al tráfico de las vesículas intracelulares y conducen a unos niveles inadecuados de perforina o a un defecto en la exocitosis vesicular.

- Se compromete la eliminación de las células que son extrañas para el huésped
- se mantiene el estímulo antigénico
- no se produce la terminación o "apagado" de la respuesta inmune.



En la LH adquirida: los mecanismos que conducen a un defecto en la citotoxicidad y a una respuesta inmune mal controlada son probablemente **multifactoriales** y no han sido completamente definidos.

- mutaciones hipomorfas y polimorfismos en genes que regulan la respuesta inmune
- interferencia de virus con la función citotóxica
- desequilibrios entre células infectadas y efectoras

La hemofagocitosis es el sello histológico de esta enfermedad

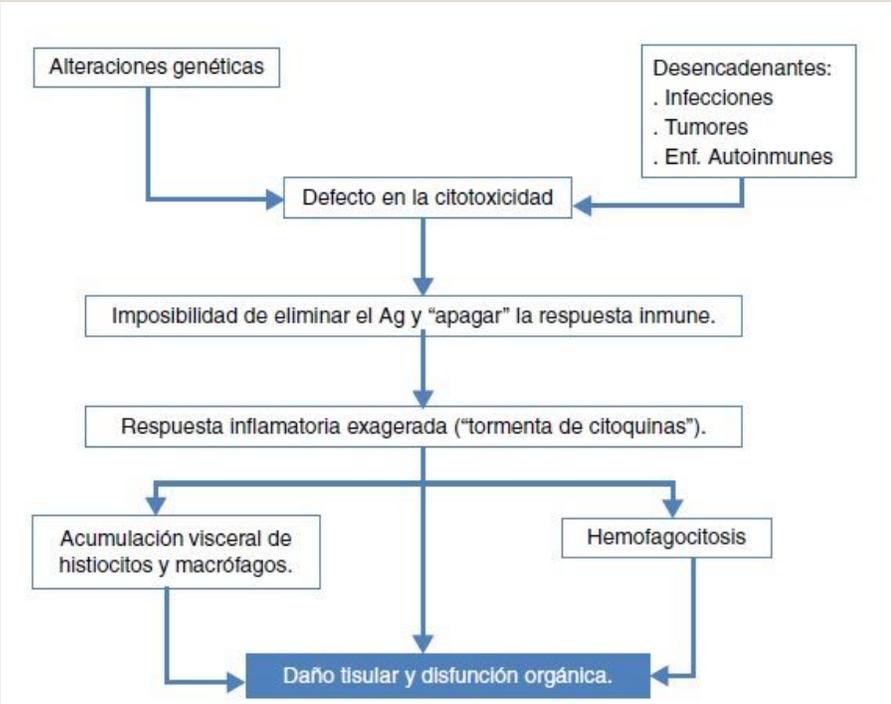
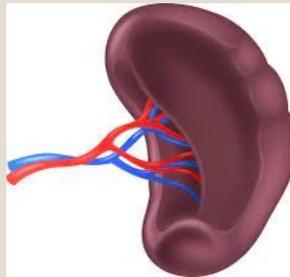
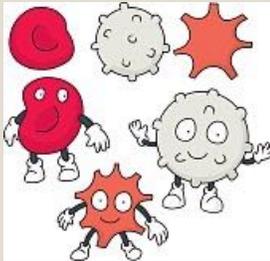
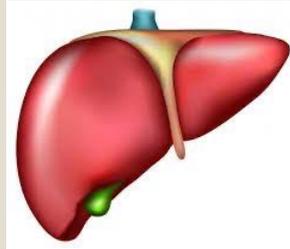


Figura 2 Fisiopatología de la linfocitosis hemofagocítica. Mecanismos involucrados en la producción de disfunción orgánica.

Manifestaciones clínicas

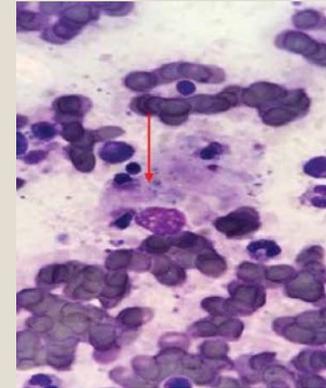


Otras manifestaciones menos frecuentes:

- Exantema
- Ictericia
- Linfadenopatía
- Letargia
- Convulsiones
- Afectación pulmonar, cardíaca o renal.

Manifestaciones de laboratorio

- Hipofibrinogenemia
- Coagulopatía
- Elevación de LDH, bilirrubina, transaminasas, triglicéridos y ferritina.
- Test inmunológicos → niveles altos de CD25s (receptor soluble de interleucina-2) y el déficit de la función de las células NK.
- El rasgo más singular es la hemofagocitosis.



Diagnóstico

➤ Historia familiar y examen físico

Criterios Dx

- Heterocigosidad + 5/8 de los siguientes hallazgos:
- Fiebre *
- Esplenomegalia*
- Citopenia*
- Hipertrigliceridemia y / o hipofibrinogenemia**
- Hemofagocitosis**
- Actividad de células NK baja o ausente**
- Ferritina > 500 ng / ml (> 3000 ng / ml)**
- CD25 soluble elevado

Pruebas iniciales

- Hemograma
- Estudios de coagulación
- Pruebas de función hepática*
- Triglicéridos séricos
- Ferritina sérica
- Receptor alfa de IL-2 soluble y CXCL9

Pruebas Especificas

- Cultivos: PCR VEB
- Aspiración y biopsia de MO
- ECG, ecocardiograma, Rx de tórax
- Punción lumbar
- Pruebas inmunológicas
- Imágenes: TC, RM.



**Modificados: 3/4 clínicos + 1/4 marcadores inmunes + SNC , hipotensión, IR o respiratoria.

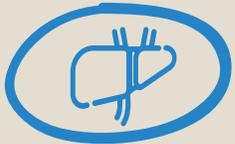
Diagnóstico diferencial



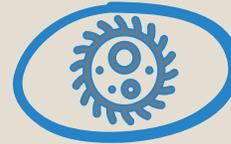
Infección/Sepsis



DRESS



**Insuficiencia
hepática**



Enf. Kawasaki



SDMO



MAT



Encefalitis

TRATAMIENTO



- Retraso en el diagnóstico
- Objetivo: suprimir la inflamación
- Protocolo HLH-94: (HLH-04) → Ciclosporina: PRES

Etopósido + Dexametasona
8 sem

MXT + Hidrocortisona IT
Semanal

- Seguimiento:

Suspender tratamiento
Estable HDM

TCH
Deterioro clínico

- Importante siempre tratar la enfermedad predisponente

Cuidados de apoyo

- Anemia, plaquetas, PCF
- Sangrado
- Infección: profilaxis
- Inmundeficiencias



Pronóstico

- >50% logran una supervivencia de cinco años.
- Refractaria o recidiva: Emapalumab o Alentuzumab
- Mal pronóstico: Ferritina alta, edad más joven, SNC y fracaso del tratamiento de inducción.

Seguimiento



- Respuesta al tratamiento inicial
- Marcadores de respuesta clínica
- Marcadores específicos de enfermedad: Ferritina, Marcadores de linfocitos y citoquinas y Células NK.

Bibliografía

- Astigarraga I, Gonzalez-Granado LI, Allende LM, Alsina L. Síndromes hemofagocíticos: la importancia del diagnóstico y tratamiento precoces [Haemophagocytic syndromes: The importance of early diagnosis and treatment]. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2018 Aug;89(2):124.e1-124.e8. Spanish. doi: 10.1016/j.anpedi.2018.05.003. Epub 2018 Jun 2. PMID: 29871839
- Espinosa Bautista KA, Garciadiego Fossas P, León Rodríguez E. Síndrome hemofagocítico. Conceptos actuales [Hemophagocytic syndrome. Current concepts]. *Gac Med Mex*. 2013 Jul-Aug;149(4):431-7. Spanish. PMID: 23999635
- Basauri Elorza B, Regúlez Uranga M, Pérez Garay R, Rubio Ollo I, Prieto Valtuille C, López-Urrutia Fernández A. Síndrome Hemofagocítico: un caso. *Rev Lab Clin*. 2008;1(2):68–70.
- McClain KL, MD, PhD, Eckstein O, MD. Clinical features and diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis - UpToDate. 2021; 1-50.
- Dávila Duponta D, de la Peña López IR. Síndrome hemofagocítico. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev Facultad de Medicina de la UNAM*. 2019; 62 (2),15-21.
- Mostaza-Fernández JL, et al. Linfocitosis hemofagocítica asociada a infecciones virales: reto diagnóstico y dilema terapéutico. *Rev Clin Esp*. 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2014.03.009>

Gracias

