



## PRESENTACIÓN DE CASO

### Síndrome hemofagocítico en pediatría, reporte de un caso

Hemophagocytic syndrome in pediatrics: a case report

Dayvi García Campaña<sup>1</sup>  

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Hospital Pediátrico Provincial Docente Pepe Portilla. Pinar del Río, Cuba.

**Recibido:** 4 de mayo de 2021

**Aceptado:** 16 de septiembre de 2021

**Publicado:** 15 de octubre de 2021

**Citar como:** García Campaña D. Síndrome hemofagocítico en pediatría, reporte de un caso. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2021 [citado: fecha de acceso]; 25(5): e5095. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/5095>

### RESUMEN

**Introducción:** el síndrome hemofagocítico es una grave enfermedad que se caracteriza por la activación exagerada del sistema inmune y aumento de la actividad linfocítica citotóxica y macrófaga, que puede ser fatal.

**Presentación del caso:** lactante de tres meses de edad, femenina, blanca, nacida producto de un embarazo normal, parto eutócico a las 39 semanas de gestación, con un peso al nacer de 3,6Kg, Apgar 9:9, sin complicaciones pre, peri, ni post natal. Es remitida al hospital por presentar vómitos, somnolencia, febrícula y pobre progreso de peso, al examen físico se constata visceromegalia, en los complementarios realizados se reciben las aminotransferasas en cifras muy elevadas, TGP: 1540 y TGO: 1590, así como la FA 800 UI/L, GGT 100UI/L y triglicéridos 2mmol/L, hemograma con una leucocitosis  $19 \times 10^9$  /L con un 82 % de linfocitos, en el medulograma se comprueba la actividad macrófaga intramedular. Se inicia el tratamiento según protocolo del mismo, no muestra mejoría, evoluciona tórpidamente hacia la disfunción múltiple de órganos y fallece.

**Conclusiones:** el síndrome hemofagocítico es infrecuente y requiere un alto índice de sospecha. El conocimiento de los criterios presentes en esta enfermedad permitiría el pensamiento diagnóstico y la terapéutica precoz y efectiva para los pacientes, con una mayor supervivencia.

**Palabras clave:** Síndrome Hemofagocítico; Hemofagocitosis; Adenopatía; Pediatría.

## ABSTRACT

**Introduction:** hemophagocytic syndrome is a serious disease characterized by exaggerated activation of the immune system and increased cytotoxic and macrophagic-lymphocytic activity, which can be potentially fatal.

**Case report:** 3-month-old female infant, white skin, born of a normal pregnancy, eutocic delivery at 39 weeks of gestation, with a birth weight of 3,6 kg, Apgar 9:9, without pre-, peri- or post-natal complications. She was referred to the hospital because of vomiting, somnolence, fever and poor weight gain, the physical examination showed visceromegaly, in the complementary tests the aminotransferases were very high, TGP: 1540 and TGO: 1590, as well as FA 800 UI/L, GGT 100UI/L and triglycerides 2mmol/L, hemogram with leukocytosis  $19 \times 10^9$  /L with 82 % of lymphocytes, in the medullogram an intramedullary macrophage activity is verified. Treatment was initiated according to protocol, but she did not show improvement, evolving torpidly to a multiple organ failure and died.

**Conclusions:** hemophagocytic syndrome is infrequent and requires a high index of suspicion. Knowledge of the criteria present in this condition would allow the diagnostic thinking, as well as the early and effective therapeutic for patients, with better survival rate.

**Keywords:** Hemophagocytic Syndrome; Hemophagocytosis; Adenopathy; Pediatrics.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome hemofagocítico (SHF) fue descrito en 1939 con el nombre de reticulosis medular histiocítica por Scott y Robb-Smith. Inicialmente fue considerado como un proceso maligno primario llamado histiocitosis maligna o reticulosis medular histiocítica. En 1979, Risdall y cols., describieron este síndrome asociado a infección viral y tiempo después otros autores propusieron su asociación a infecciones bacterianas, fúngicas o parasitarias. Se describió en relación con colagenosis y neoplasias malignas de ahí que se denominara, síndrome hemofagocítico reactivo (SHR).

Se conoce además, en la literatura, como infiltración linfohistiocítica generalizada, reticulosis hemofagocítica familiar, reticulosis histiocítica familiar, linfohistiocitosis familiar en las formas primarias, síndromes hemofagocíticos asociados a virus, síndrome de activación macrofágica, síndrome del histiocito activado, síndromes hemofagocíticos reactivos en las formas secundarias.<sup>(1,2)</sup>

La hemofagocitosis se define como la proliferación de las células histiocíticas que conservan su morfología normal, pero que despliegan una gran actividad fagocítica para fagocitar células hematopoyéticas (leucocitos, eritrocitos, y plaquetas).

El síndrome hemofagocítico puede presentarse de forma primaria asociada a alteraciones genéticas específicas generalmente hereditarias o genéticas en la que la hemofagocitosis es la única manifestación. Se asocia a un defecto central de la formación de perforinas y sintaxinas o a defectos como albinismo parcial y otros tipos de inmunodeficiencias, suele presentarse en los primeros meses de vida, o secundario; la forma adquirida que comprende cuadros secundarios hasta infecciones, neoplasias y enfermedades reumatológicas, se relaciona a alguna enfermedad o condición subyacente y suele presentarse en la adultez.<sup>(3,4,5,6)</sup>

Es un síndrome clínico provocado por una respuesta inadecuada del sistema inmunológico que provoca una reacción inflamatoria. De forma fisiológica, la función citotóxica de las células CD8+ y NK permite la lisis de células afectadas (infectadas, neoplásicas, envejecidas, sobrantes...) a través de la exocitosis de sus gránulos citotóxicos (o degranulación), que contienen proteínas citolíticas (granzimas) y perforinas (proteínas que formarán un poro en la membrana plasmática de la célula diana, por donde entrarán las granzimas para su lisis).

La retirada deficiente de las células afectadas estimula la presentación antigénica por parte de células dendríticas y se perpetúa la activación linfocitaria-T. La activación sostenida e incontrolada de estos linfocitos, que producen grandes cantidades de interferón-gamma (IFN- $\gamma$ ), tiene como consecuencia la activación macrófagica, que a su vez producirán hemofagocitosis y liberarán citocinas inflamatorias (TNF $\alpha$ , IFN- $\alpha$ , IL-6, IL-18, IL-12) que perpetúan la presentación antigénica y activación T. Se produce un círculo vicioso inflamatorio y de citocinas liberadas.

Es responsable de la activación de los macrófagos que ingieren los elementos formes de la sangre (eritrocitos, leucocitos, plaquetas). Se muestra como una vía final común de déficits inmunitarios primarios. El término hemofagocitosis describe los hallazgos característicos de macrófagos activados que incorporan eritrocitos, leucocitos, plaquetas y precursores. Su consecuencia es la destrucción (digestión) de células sanguíneas en médula ósea y otros tejidos. Se produce una infiltración multiorgánica de linfocitos y macrófagos activados.

La respuesta inmune altamente activada causa una liberación exagerada o tormenta de citocinas responsable del cuadro clínico, no es una única enfermedad, sino un síndrome clínico asociado a gran variedad de causas subyacentes que conducen al mismo fenotipo inflamatorio característico.<sup>(6,7)</sup>

Afecta principalmente a la población pediátrica; la incidencia a nivel mundial no está definida. En Suecia la incidencia es de 1,2 por cada 1 000 000 niños por año; mientras que en Japón se estima en un caso por cada 80 000 niños, al año en la población general, Estados Unidos de Norteamérica con una incidencia de 1:100.000 nacidos vivos, más elevada en países nórdicos. En Latinoamérica, no se han encontrado estudios que permitan definir la incidencia; sin embargo, se han realizado reportes de pacientes en los que esta patología aparece ligada a una infección viral o por protozoarios. En Argentina, entre el 2004 y 2016 se identificaron 20 casos secundarios a inmunosupresión e infecciones.<sup>(8,9)</sup>

Los signos clínicos iniciales del SHF son los mismos que los de cualquier proceso infeccioso grave. Se caracteriza por fiebre alta prolongada, de más de siete días de duración, mayor de 38.5 °C, somnolencia, alteraciones del sensorio o afectación del sistema nervioso central, síndrome hemorrágico: melenas, sangrado de mucosas, púrpura, hematomas, paniculitis histiocítica citofágica (rash cutáneo o exantema, erupción polimorfa difusa (púrpuras, petequial, paniculitis), linfadenopatías generalizadas, hepato y/o esplenomegalia de moderada a severa ( $\geq 3$  cm) y fallo múltiple de órganos. Puede presentarse con síntomas neurológicos debido a la infiltración del sistema nervioso central (SNC) por macrófagos activados. La clínica es similar a la encefalitis, la cual empeora de forma significativa el pronóstico y puede producir secuelas permanentes.<sup>(7,10,11)</sup>

El objetivo de este trabajo es describir un caso y realizar una revisión bibliográfica a propósito del mismo.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Lactante de tres meses de edad, femenina, blanca, nacida producto de un embarazo normal, parto eutócico a las 39 semanas de gestación, con un peso al nacer de 3,6kg, Apgar 9:9, sin complicaciones pre, peri, ni post natal, egresada a los tres días con lactancia materna exclusiva, a los 15 días de edad se le introdujo leche maternizada por poca ganancia de peso e hipogalactia materna, siete días después comenzó con febrícula y deposiciones diarreicas, por lo que acude al hospital y se ingresa con el diagnóstico de enfermedad diarreaica aguda de posible etiología viral, evoluciona de forma favorable, se le da alta cinco días más tarde.

A los 15 días reingresa con vómitos, somnolencia, febrícula y pobre progreso de peso, al examen físico se constata gran hepatomegalia y esplenomegalia con predominio de esta última, en los complementarios realizados se reciben las aminotransferasas en cifras muy elevadas, TGP: 1540 U/I y TGO: 1590 U/I, así como la FA 800 UI/L, GGT 100UI/L y triglicéridos 2mmol/L, hemograma con una leucocitosis  $19 \times 10^9$  /L con un 82% de linfocitos, discuten el caso en conjunto intensivistas, hematólogos, gastroenterólogos y genetistas, se plantea como posibilidades diagnósticas una infección viral tipo TORCH, error congénito del metabolismo y/o enfermedad mitocondrial, sin descartar la posibilidad de un síndrome hemofagocítico de posible etiología viral y/o genético, se dirige los esfuerzos diagnósticos a estas posibles entidades nosológicas.

La evolución posterior no es favorable, con caída progresiva de la serie blanca hasta llegar a la leucopenia severa, caída de la hemoglobina y de las plaquetas así como progresión de la visceromegalia, en el medulograma inicial se informa (hiperplasia del sistema megacariocítico y eritropoyético con integridad del granulopoyético, no hemofagocitosis), persisten el movimiento de las transaminasas, incremento de la fosfatasa alcalina, GGT, bilirrubina, hipertrigliceridemia y la elevación de las pruebas de función renal, la evolución continúa tórpida, se repite medulograma y se comprueba la actividad macrofágica intramedular. Se confirma el diagnóstico de síndrome hemofagocítico con los demás criterios clínicos y de laboratorio.

Se valora con el servicio de oncohematología y se comienza tratamiento según protocolo con dexametasona 10mg/m<sup>2</sup>, etoposide 150mg/m<sup>2</sup>, cyclosporin A 6mg/kg, methotrexate 6mg/kg, inmunoglobulina G 0,5g/kg, protección gástrica, antimicrobianos de amplio espectro: cotrimoxazol 5mg/kg, meropenem 100mg/kg y vancomicina 50mg/kg, evoluciona tórpidamente con disfunción múltiple de órganos, lo que requiere transfusiones de hemoderivados, asistencia ventilatoria, apoyo con inotrópicos. A pesar de todos los esfuerzos la paciente fallece.

## DISCUSIÓN

Este síndrome se caracteriza principalmente por la presencia de pancitopenia, insuficiencia hepática, coagulopatía y diferentes síntomas neurológicos como somnolencia y crisis convulsivas, tiene una mortalidad significativa, la característica principal consiste en la acumulación de células tipo macrófagos bien diferenciados en diferentes órganos y tejidos como hígado, bazo, médula ósea y otros.

El hallazgo citológico característico es la presencia de hemofagocitosis. Para el diagnóstico se usan los criterios propuestos por el "Study Group of the Histiocyte Society", 2004 y luego en el 2007; es complicado y muchas veces tardío, al principio puede simular la presencia de una sepsis o enfermedad oncológica, por lo que es importante realizar estudios complementarios que permitan hacer un correcto diagnóstico diferencial y ser minuciosos en la elaboración de la historia clínica, pues ello posibilita la identificación de los posibles desencadenantes del SHF. (Tabla 1)

La mayor dificultad reside en que es difícil distinguir entre la activación macrofágica fisiológica que puede observarse en sepsis, enfermedades malignas o autoinmunes/autoinflamatorias, y la activación patológica que define el síndrome.

La progresión de los síntomas de una enfermedad común debe orientar la sospecha del mismo. Aunque los hallazgos microbiológicos confirmen una infección, esta puede ser la desencadenante del SHF que causa un fallo multiorgánico progresivo, que no responde al tratamiento antimicrobiano habitual y que precisa una terapia específica.<sup>(6,7,12,13,14)</sup>

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos propuestos por el "Study Group of the Histiocyte Society", 2004 y luego en el 2007.

<p>A. Comprobación de alteración molecular consistente con HLH: mutación patológica de PRF1, UNC13D, Munc 18-2, Rab27a, STX11, SH2D1A, BIRC4</p>	<p>B. Deben cumplirse cinco de los siguientes criterios.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fiebre <math>\geq 38,5^{\circ}\text{C}</math></li> <li>2. Esplenomegalia</li> <li>3. Citopenias (al menos 2 de 3 líneas celulares en sangre periférica): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemoglobina <math>&lt; 9 \text{ g\%}</math></li> <li>• Plaquetas <math>&lt; 100.000/\text{uL}</math></li> <li>• Neutrófilos <math>&lt; 1.000/\text{ul}</math></li> </ul> </li> <li>4. Hipertrigliceridemia (TG ayunas <math>&gt; 265 \text{ mg/dL}</math>) y/o hipofibrinogenemia (<math>&lt; 150 \text{ mg/dL}</math>)</li> <li>5. Hemofagocitosis demostrada en médula ósea, bazo, ganglios linfáticos, hígado.</li> <li>6. Actividad celular NK ausente o disminuida</li> <li>7. Ferritina <math>&gt; 500 \text{ UI/L}</math> (Si bien protocolo HLH-2004 usa ferritina <math>&gt; 500</math>, generalmente se ven niveles <math>&gt; 3.000</math> en casos sugerentes y <math>&gt; 10.000</math> en casos muy sospechosos)</li> <li>8. CD 25 soluble elevado (cadena alfa de receptor soluble de IL-2). Valores normales del laboratorio de referencia (<math>&gt; 2</math> desviaciones estándar del límite alto) son mejores que el valor absoluto de <math>&gt; 2.400 \text{ UI/UI}</math>.</li> </ol>
--	--

(Para el diagnóstico es suficiente el criterio A. En su ausencia se realiza con la sumatoria de los criterios descritos en B.)

Los estudios inmunológicos y genéticos son importantes, especialmente para diagnosticar las formas familiares o primarias. La presencia de hemofagocitosis en médula ósea al inicio se observa solamente en 30-40 % de los casos, esto dificulta el diagnóstico, y aumenta al 80-90 % con la progresión de la enfermedad. Su espectro clínico obliga a incluirlo en el diagnóstico diferencial de: fiebre de origen desconocido; fallo hepático agudo o hepatitis con coagulopatía (30 % presentan aumento de transaminasas  $>100 \text{ U/l}$ ); sepsis con fallo multiorgánico;

meningitis o encefalitis linfocitaria con lesiones focales en SNC; en el periodo neonatal, formas aisladas de afectación SNC o insuficiencia hepática fulminante, que simulan enfermedad metabólica.

El objetivo general del tratamiento es la supresión y control de la hiperinflamación e hipercitocinemia y la eliminación de células activadas e infectadas. En formas genéticas, el único tratamiento curativo es el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) para corregir el defecto de citotoxicidad. Las diferentes modalidades de tratamiento incluyen corticoides (primer escalón terapéutico, habitualmente dexametasona 10 mg/m<sup>2</sup> según protocolos HLH-94, HLH-2004, en formas primarias, metilprednisolona en secundarias), inmunosupresores, citostáticos, inmunomoduladores, anticuerpos monoclonales y agentes anticitocinas.

El tratamiento debe ajustarse a la gravedad clínica y evolución. Hay formas muy graves de progresión fulminante que requieren terapia específica y medidas de soporte intensivo de forma empírica y urgente, mientras que otros casos son más leves o cursan de forma recidivante y responden a tratamientos menos agresivos. En formas graves los pacientes precisan ingreso en unidades de cuidados intensivos pediátricos porque requieren ventilación mecánica, soporte hemodinámico, transfusiones. Se aconseja consultar con expertos y trasladar a los pacientes graves a centros terciarios. La búsqueda exhaustiva del agente causante, identificación microbiológica y administración de terapia antibiótica, antifúngica, antiviral o antiparasitaria adecuada son fundamentales. En la mayoría de los casos no es suficiente una correcta terapia antiinfecciosa y debe asociarse precozmente un tratamiento específico de SHF.

La duración del tratamiento varía según la evolución y respuesta. En las formas primarias la terapia inicial es un puente hasta el trasplante: intenta conseguir la remisión y búsqueda del mejor donante disponible. En formas secundarias, la duración puede ser de pocos días o semanas si alcanza la remisión clínica, se debe vigilar la aparición de recaídas posteriores. En formas recidivantes puede ser necesario reiniciar el tratamiento específico y considerar el trasplante.<sup>(7,15)</sup>

## CONCLUSIONES

El síndrome hemofagocítico es infrecuente y requiere un alto índice de sospecha. El conocimiento de los criterios presentes en esta enfermedad permitiría el pensamiento diagnóstico y la terapéutica precoz y efectiva para los pacientes, con una mayor supervivencia.

### Conflicto de intereses

La autora declara que no existe conflicto de intereses.

### Contribución de los autores

**DGC:** se encargó de la conceptualización, análisis formal, administración del proyecto, redacción - borrador original, redacción - revisión y edición. Todos los autores aprobaron el manuscrito final.

### Financiación

La autora no recibió financiación para el desarrollo de la presente investigación.

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. López-López JM, Sánchez-Guerra JA, Duany-Almira LF, Pompa-Carrazana SG, Larramendi-Benítez L. Linfocitosis hemofagocítica familiar. Reporte de un caso. 16 de Abril [Internet]. 2018 [Citado: 15/03/2021]; 57(269): 195-200. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=84158>
2. González Galván LM, Arredondo Ruiz P, Chac Lezama G, Molina Villena AA, Ortiz Falfan V, Santana Castillo O. Síndrome hemofagocítico en un paciente con artritis reumatoide secundario a choque séptico. Med. interna Méx. [Internet]. 2017 Feb [Citado: 15/03/2021]; 33(1): 121-125. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0186-48662017000100121&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-48662017000100121&lng=es).
3. Cárdenas Bruno M, Moreno Miravalles M. Diagnóstico postmortem de un caso con síndrome hemofagocítico secundario. Rev Cubana Pediatr [Internet]. 2019 Mar [Citado: 15/03/2021]; 91(1): e490. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75312019000100012&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312019000100012&lng=es).
4. Muñoz Quiroz MG. Síndrome hemofagocítico primario. Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí. Manta-Ecuador [Internet]. 2017 [Citado: 15/03/2021]: [Aprox. 22p.]. Disponible en: <https://1library.co/document/1y9em0jz-sindrome-hemofagocitico-primario.html>
5. Urías Estrella DM, González Pérez MC, Rascón Alcántar A, Díaz Reyes GA. Características clínicas del síndrome hemofagocítico en niños sonorenses. Bol Clin Hosp Infant Edo Son [Internet]. 2016 [Citado: 07/07/2017]; 33(2): 49-53. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/bolclinhosinfson/bis-2016/bis162b.pdf>
6. Beffermann N, Pilcante J, Ocqueteau M, Sarmiento M. Síndrome hemofagocítico adquirido: reporte de casos de cuatro pacientes adultos tratados con protocolo HLH 94-04 y revisión de la literatura. Rev Med Chile [Internet]. 2015 [Citado: 07/07/2017]; 143:1172-8. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rmc/v143n9/art10.pdf>
7. Astigarraga I, Gonzalez Granado L, Allende LM, Alsina L. Síndromes hemofagocíticos: la importancia del diagnóstico y tratamiento precoces. Anales de pediatría [Internet]. 2018 [Citado: 15/03/2021]; 89(2): 124.e1-124.e8. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-sindromes-hemofagociticos-importancia-del-diagnostico-articulo-S1695403318301838>.
8. Núñez Cuadros E, Galindo Zavala R, Díaz-Cordovés Rego G. Síndrome de activación macrófaga. SERPE [Internet]. 2020 [Citado: 15/03/2021]; 2: 89-100. Disponible en: [https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/08\\_sindrome\\_act\\_macrofagica.pdf](https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/08_sindrome_act_macrofagica.pdf).
9. De La Cruz-Armijo Frank, Povea-Palomino Juan C, Javier-Najarro Rosario, Altamirano-Molina Milagros, Abarca-Salazar Susan. Tratamiento exitoso de síndrome hemofagocítico secundario a infección por virus de Epstein Barr: Reporte de caso. Acta méd. Peru [Internet]. 2019 Jul [Citado: 15/03/2021]; 36(3): 227-230. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1728-59172019000300008&lng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172019000300008&lng=es).

10. Izaguirre González A, Sánchez Sierra LE, Cerrato Castro A, Flores Irías J, Peña A. Síndrome hemofagocítico reactivo en lactante mayor. Reporte de caso. ARCHIVOS DE MEDICINA. [Internet]. 2016 [Citado: 15/03/2021]; 12(3): [Aprox. 22p.]. Disponible en: <https://www.archivosdemedicina.com/medicina-de-familia/sndrome-hemofagoctico-reactivo-en-lactante-mayor-reporte-de-caso.pdf>
11. Peña C, Valladares X, Cabrera ME. Síndrome hemofagocítico secundario: reporte de 5 casos. Rev. méd. Chile. [Internet]. 2013 [Citado: 15/03/2021]; 141(11): 1475-79. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872013001100016>
12. Otárola B. Daniela, Troncoso L. Nicolás, Álvarez C. Daniel, Bahamondes M. Laura. Síndrome hemafagocítico, enfrentamiento diagnóstico y terapéutico actual. Revisión a partir de un caso relacionado a virus Epstein-Barr. Rev. Méd. Chile [Internet]. 2020 Mar [Citado: 15/03/2021]; 148(3): 371-380. Disponible en: DOI: [10.4067/S0034-98872020000300371](https://doi.org/10.4067/S0034-98872020000300371)
13. Santos Pérez LA, Martínez Morales O, Milián Hernández G. Síndrome hemofagocítico. Informe de caso y revisión de la enfermedad. Acta Méd Centro [Internet]. 2017 [Citado: 15/03/2021]; 11(4). Disponible en: <http://www.revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/861>
14. Dos Santos G, Uría R, Silvera L, de los Santos C, Oliver C, Frantchez V, Cichero M, Solari P, Grille S, Sosa L, Silvariño R. Síndrome hemofagocítico. Rev. Urug. Med. Int. [Internet]. 2017 [Citado: 15/03/2021]; 2(1): 25-31. Disponible en: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S2393-67972017000100025&lng=es&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2393-67972017000100025&lng=es&nrm=iso&tlng=en)
15. Valdés-Díaz KC, Hernández-Negrín H, Valdés-Leiva L, Vila-Toledo AA, Tejeda-Ramón MC. Linfocitosis hemofagocítica, un síndrome potencialmente fatal. Presentación de tres casos. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2020 [Citado: 15/03/2021]; 36(1). Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1084>