



## PRESENTACIÓN DE CASO

### Síndrome hemofagocítico neonatal. Reporte de caso

Neonatal hemophagocytic syndrome. Case report

**Yamila Salgado-Caraballo**<sup>1</sup>  , **César Valdés-Sojo**<sup>2</sup> , **Yordis Mailin Gutiérrez-Cruz**<sup>1</sup> , **Yanet Montano-Medina**<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Hospital General Docente "Abel Santamaría Cuadrado". Pinar del Río, Cuba.

<sup>2</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Hospital Pediátrico Provincial Docente "Pepe Portilla". Pinar del Río, Cuba.

**Recibido:** 28 de marzo de 2022

**Aceptado:** 29 de mayo de 2023

**Publicado:** 25 de junio de 2023

**Citar como:** Salgado-Caraballo Y, Valdés-Sojo C, Mailin-Gutiérrez YM, Montano-Medina Y. Síndrome hemofagocítico neonatal. Reporte de caso. Rev Ciencias Médicas [Internet]. Año [citado: fecha de acceso]; 27(2023): e5576. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/5576>

### RESUMEN

**Introducción:** el síndrome hemofagocítico o linfohistiocitosis hemofagocítica se caracteriza por una activación patológica del sistema inmune mediada por linfocitos T citotóxicos, natural killers y macrófagos, que finalmente fagocitan las células hematopoyéticas.

**Presentación de caso:** recién nacido a término, peso adecuado para la edad gestacional, hijo de madre multípara, abortadora habitual, con antecedentes patológicos personales de hiper movilidad articular y gastritis crónica. Nació en buenas condiciones y en su evolución presentó distrés respiratorio, exantema, fiebre, pancitopenia, hepatomegalia marcada y ferritina sérica elevada con empeoramiento clínico-analítico y rápida progresión a la disfunción múltiple de órganos, con estudios virológicos negativos y sin crecimiento bacteriano ni micótico. Se diagnosticó síndrome hemofagocítico con prescripción de tratamiento específico: dexametasona e inmunoglobulina a dosis inmunosupresora. El neonato tuvo una evolución tórpida y fallece con 27 días de vida.

**Conclusiones:** el síndrome hemofagocítico en el período neonatal es difícil de diagnosticar y se comporta como un simulador de muchas enfermedades con rápida progresión al fallo multiorgánico e implicaciones pronósticas muy desfavorables para el paciente.

**Palabras clave:** Recién Nacido; Tejidos; Síndrome Hemofagocítico.

## ABSTRACT

**Introduction:** hemophagocytic syndrome or hemophagocytic lymphohistiocytosis is characterized by a pathological activation of the immune system mediated by cytotoxic T lymphocytes, natural killers and macrophages, which finally phagocytize hematopoietic cells.

**Case presentation:** term newborn, appropriate weight for gestational age, son of a multiparous mother, habitual aborter, with a personal pathological history of joint hypermobility and chronic gastritis. He was born in good condition and in his evolution presented respiratory distress, exanthema, fever, pancytopenia, marked hepatomegaly and elevated serum ferritin with clinical-analytical worsening and rapid progression to multiple organ dysfunction, with negative virological studies and no bacterial or fungal growth. Hemophagocytic syndrome was diagnosed and specific treatment was prescribed: dexamethasone and immunoglobulin at immunosuppressive doses. The neonate had a torpid evolution and died at 27 days of life.

**Conclusions:** hemophagocytic syndrome in the neonatal period is difficult to diagnose and behaves as a simulator of many diseases with rapid progression to multiorgan failure and very unfavorable prognostic implications for the patient.

**Keywords:** Infant, Newborn; Tissues; Lymphohistiocytosis, Hemophagocytic.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome hemofagocítico (SHF) o linfohistiocitosis hemofagocítica se caracteriza por una activación patológica del sistema inmune mediada por linfocitos T citotóxicos, natural killers y macrófagos, que finalmente fagocitan las células hematopoyéticas. Fue descrito en 1952 como un trastorno de la inmunidad. Su origen se asocia a características de herencia familiar (forma primaria) así como a infecciones, enfermedades oncológicas, reumatológicas y metabólicas (forma secundaria). En ambos tipos de presentación se demostró una deficiencia en la citotoxicidad la cual lleva a una activación anormal de linfocitos T y producción de citoquinas.<sup>(1,2,3)</sup>

El resultado es una excesiva y persistente activación de las células presentadoras de antígenos (histiocitos y macrófagos) y linfocitos T (CD8) lo que produce un masivo aumento de la proliferación de estas células y la migración ectópica de células T, con fenómenos de hemofagocitosis. La terminología SHF se fundamenta en la presencia de macrófagos fagocitantes de las tres series hematológicas.<sup>(4)</sup>

Es importante identificar su existencia de manera precoz, puesto que es una entidad amenazante para la vida por su rápida capacidad de generar afectación multiorgánica. La instauración de un tratamiento eficaz en una fase temprana puede condicionar un mejor pronóstico del paciente.<sup>(5)</sup>

Existen pocos estudios epidemiológicos acerca de la enfermedad, sin embargo, se estima que la incidencia mundial es de 1,2 casos por cada millón de habitantes, aunque esta cifra puede estar subestimada debido a la dificultad para realizar el diagnóstico porque los síntomas y signos de la enfermedad son pocos específicos.<sup>(1,6)</sup>

## PRESENTACION DE CASO

Recién nacido del sexo masculino, hijo de madre de 29 años con antecedentes patológicos personales de hipermovilidad articular y gastritis crónica, historia obstétrica de cuatro gestaciones y tres abortos espontáneos, serología VDRL no reactiva y VIH negativo. Producto de un parto eutócico, a las 40,4 semanas de edad gestacional, con un tiempo de rotura de membranas de cuatro horas, líquido amniótico meconial fluido, Apgar 9-9 puntos y un peso al nacer de 3580 gramos.

Con nueve horas de vida fue trasladado a la unidad de cuidados intensivos neonatales por presentar taquipnea (72 respiraciones por minuto) y tiraje intercostal con diagnóstico: síndrome de distrés respiratorio por aspiración de líquido amniótico meconial para lo cual se inició tratamiento específico. Al ingreso, la radiografía de tórax en decúbito no mostró lesiones agudas pleuropulmonares y los estudios de laboratorio se encontraban dentro de límites fisiológicos. Se suspendió la vía enteral y se inició alimentación parenteral por la presencia de contenido gástrico porráceo.

A los cuatro días de vida extrauterina, sin signos de dificultad respiratoria, presentó fiebre de 38,5 grados Celsius, hipoactividad, distensión abdominal, hepatomegalia, íctero y rechazo al alimento. Se sospechó un cuadro de origen infeccioso y se indicaron complementarios evolutivos donde se encontró acidosis metabólica y trombocitopenia ligera (Tablas 1 y 2) por lo cual se amplió cobertura antimicrobiana con meropenem y gentamicina según mapa microbiológico.

Se añadió tratamiento con drogas vasoactivas (dopamina y dobutamina) por presentar trastornos hemodinámicos con 10 días de vida, a pesar de haber obtenido hemocultivos y reactantes de fase aguda negativos. Requirió además, asistencia respiratoria mecánica, modalidad invasiva y se evolucionó por complementarios. Aparecieron manifestaciones exantemáticas y se intensificó el íctero. Según evolución clínica y analítica las cifras de hematocrito descendieron de forma considerable al igual que el conteo de plaquetas (tabla 1), por lo que se decidió administrar hemoderivados: transfusión de glóbulos y concentrado de plaquetas.

Presentó sangrado fácil por los sitios de punción y hematuria macroscópica a pesar del uso continuo de hemoderivados. Se escaló en la terapéutica antimicrobiana. Persistieron las alteraciones en la lámina periférica (hipocromía con anisocitosis, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia severas) y se sospechó la posibilidad diagnóstica de un síndrome hemofagocítico por la evolución tórpida del paciente sin respuesta al tratamiento indicado, la ausencia de crecimiento bacteriano y micótico, con estudios virológicos también negativos.

Se realizó medulograma para progresión diagnóstica. El extendido medular fue escaso, sin posibilidad de evaluar la integridad de los sistemas ni la relación mielo-eritroide, se observaron células aisladas del sistema granulopoyético en todos sus estadios de maduración sin evidencias del sistema megacariopoyético. Se determinó la existencia de histiocitos fagocitando células del sistema eritroide y granulopoyético sin infiltración leucémica ni presencia de células ajenas al parénquima medular

**Tabla 1.** Principales resultados de estudios de laboratorio. Hospital General Docente "Abel Santamaría Cuadrado". Pinar del Río.

Estudios	Resultados según edad postnatal			
	Al nacer	4 días	10 días	15 días
Hematocrito	0,64 L/L	0,54 L/L	0,30 L/L	0,23 L/L
Gasometría capilar	pH: 7,38 PCO2 :40 mm Hg PO2:48 mm Hg HCO3: 22,3 meq/L BE: 2,2 meq/L	pH: 7,32 PCO2: 45 mm Hg PO2: 46 mm Hg HCO3: 18 meq/L BE : 5 meq/L	pH: 7,20 PCO2: 68 mm Hg PO2: 41 mm Hg HCO3: 16 meq/L BE: 7 meq/L	pH: 7,28 PCO2: 47 mm Hg PO2: 51 mm Hg HCO3: 17 meq/L BE : 9 meq/L
Perfil hepático y lipídico		BI: 13 mg/dl	TGP:27 UI TGO:49 UI BD: 3,8 mg/dl	TGP: 32 UI TGO: 13 UI GGT: 126 UI FA: 237 UI Albúmina:26 g/L Prot. tot: 42 g/L BD: 5,1 mg/dl LDH: 388 UI Triglicéridos: 1,15mmol/L Colesterol: 2,3mmol/L
Coagulograma	Plaquetas: (200x109/L) T. Protrombina Control: 13 seg Paciente: 14seg T. P. Tromboplast. Control: 35 seg Paciente: 30 seg	Plaquetas: (120x109/L) T Protrombina Control: 13 seg Paciente: 16 seg T P Tromboplast. Control: 30 seg Paciente: 33 seg	Plaquetas: (2x109/L) T Protrombina Control: 13 seg Paciente: 15 seg T P Tromboplast Control: 30 seg Paciente: 27 seg	Plaquetas: (2x109/L) T Protrombina Control: 13 seg Paciente: 22 seg T P Tromboplast Control: 38 seg Paciente: 38 seg
AgSVHB AcVHC				Negativos
Perfil renal				Creatinina: 33 mmol/L
Ferritina				1 000 mcg/L
Hierro sérico				3,77 mcg/dl
Días	4		10	
Lamina Periférica	Leucocitos: 8x10 <sup>9</sup> /L Segmentados 0,40; linfocitos 0,23; monocitos 0,07; mielocitos 0,01; juveniles 0,05 Granulaciones tóxicas, vacuolas citoplasmáticas, desviación izquierda. Anisomacrositosis, normocromía, esferocitos, dianocitos.		Recuento absoluto de neutrófilos: 1,2 x 10 <sup>9</sup> /L	

Leyenda: TGP: transaminasa glutámico-pirúvica; TGO: transaminasa glutámico-oxalacética; FA: fosfatasa alcalina; BI: bilirrubina indirecta; BD: bilirrubina directa; GGT: ganmaglutamil transpeptidasa; LDH: deshidrogenasa láctica

Tabla 2. Principales resultados de estudios microbiológicos y radiológicos

Estudios	Resultados según edad postnatal			
	Al nacer	4 días	10 días	15 días
Hemocultivo	Sin crecimiento	Sin crecimiento	Sin crecimiento	Sin crecimiento
Cultivo de punta de catéter epicutáneo			Sin crecimiento	
Cultivo de secreciones endotraqueales			Sin crecimiento	Sin crecimiento
Urocultivo			Sin crecimiento	
Estudio bacteriológico del LCR			Sin crecimiento	
Estudios virológicos				Negativos
Rx de Abdomen simple	-	Hepatomegalia, asas intestinales dilatadas sin niveles hidroaéreos.		Hepatomegalia, asas intestinales dilatadas sin niveles hidroaéreos.

Fue confirmado el diagnóstico de síndrome hemofagocítico por la presencia de exantema, fiebre, pancitopenia, hepatomegalia marcada, ferritina elevada y hemofagocitosis medular. Se inició tratamiento específico con dexametasona e inmunoglobulina a dosis inmunosupresoras. El paciente falleció a los 27 días de vida con fallo múltiple de órganos.

## DISCUSIÓN

El término hemofagocitosis se refiere al hallazgo característico de macrófagos activados que incorporan eritrocitos, leucocitos, plaquetas o sus precursores y como consecuencia, la destrucción de células sanguíneas en medula ósea y otros tejidos. Cuando ocurre en el contexto de una respuesta inmune altamente estimulada pero ineficaz, se denomina síndrome hemofagocítico.<sup>(7)</sup>

El SHF primario se asocia a alteraciones genéticas específicas, generalmente hereditarias, en que la hemofagocitosis es la única manifestación y se asocia a un defecto central de la formación de perforinas y sintaxinas o a otros como albinismo parcial y algunos tipos de inmodeficiencia, pudiendo presentarse en los primeros meses de vida.<sup>(8)</sup>

Esta forma hereditaria o familiar sigue un patrón de herencia autosómico recesivo y sus defectos genéticos alteran los mecanismos responsables de la apoptosis (mediados por células citotóxicas). Se han descrito mutaciones en 12 genes diferentes ligada al cromosoma X.<sup>(2,4,9)</sup>

Por su parte, el síndrome hemofagocítico secundario puede asociarse a infecciones, neoplasias (principalmente trastornos linfoproliferativos), enfermedades autoinmunes (síndrome de activación macrofágica) y algunas enfermedades metabólicas.<sup>(9,10,11)</sup>

El virus de Epstein Barr es la infección más frecuentemente relacionada, no obstante, también puede ser desencadenado por otros virus, bacterias, espiroquetas, hongos y parásitos.<sup>(6,10,12)</sup>

Para su diagnóstico se utilizan los criterios propuestos por el Study Group of the Histiocyte Society.<sup>(4)</sup> Estos criterios son:

1. Fiebre
2. Esplenomegalia
3. Citopenia (afección mínima de dos líneas celulares). Hemoglobina inferior a 90 g/L recuento plaquetario inferior a  $100 \times 10^9/L$ , conteo total de neutrófilos menor  $1 \times 10^9/L$
4. Hiperferritinemia (mayor a 500 mcg/l)
5. Hipofibrinogenemia (menor a 1.5 g/L o hipertrigliceridemia (mayor 265 mg/dl)
6. CD25 soluble (mayor a 2 400 UI/ml)
7. Actividad celular de las células NK disminuida (referencia de acuerdo al laboratorio)
8. Hemofagocitosis en médula ósea, ganglios linfáticos o bazo

De acuerdo con estos criterios clínicos y analíticos, el diagnóstico puede establecerse cuando se cumplen cinco o más de estos ocho criterios, o cuando se confirma el diagnóstico molecular. Los estudios inmunológicos y genéticos son importantes, especialmente para diagnosticar las formas familiares o primarias.<sup>(1,4,8)</sup>

No todos los criterios diagnósticos se encuentran presentes al inicio de la enfermedad o en la presentación neonatal. La presencia de hemofagocitosis no es imprescindible para el diagnóstico. Es la progresión en la aparición de los criterios lo que debe alertar al médico de la posible presencia del SHF. El curso desfavorable o inusual de los síntomas de una enfermedad común debe indicar la sospecha de esta entidad.

El caso que se reporta presentó exantema, fiebre, pancitopenia, hepatomegalia marcada y ferritina elevada de 1 000 mcg/L, acompañada de la presencia de hemofagocitosis en médula ósea.

En ausencia de historia familiar o pruebas genéticas confirmatorias, puede ser difícil la diferenciación entre las dos formas de presentación (primario o secundario) como sucedió en este recién nacido y en el que además fue imposible realizar pruebas genéticas. Por otro lado, los neonatos tienen altas probabilidades de padecer bacteriemia debido a la inmadurez de su sistema inmune, ya que nacen con una producción y una capacidad funcional limitadas de todos los componentes celulares. Unido a esto están expuestos a múltiples microorganismos potencialmente patógenos en sitios como el canal del parto y la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, lo que incrementa el riesgo de bacteriemia junto al uso de métodos invasivos como los dispositivos intravasculares. De hecho, las infecciones se encuentran en esta etapa de la vida entre las tres primeras causas de muerte.

Aunque en este paciente los resultados microbiológicos no confirmaron la existencia de una infección, debemos recordar que la principal desventaja de los hemocultivos como técnica microbiológica es su baja sensibilidad en la etapa neonatal, en la que hasta el 60% de los recién nacidos con sepsis clínica tienen hemocultivos negativos,<sup>(13)</sup> por lo que no se puede descartar la infección en el mismo como desencadenante del SHF con fallo multiorgánico progresivo que no respondió al tratamiento antimicrobiano habitual.

La evolución del síndrome en general es extremadamente desfavorable, en especial durante la etapa neonatal, con un curso rápido, agresivo y con elevada mortalidad. <sup>(5)</sup>

## CONCLUSIONES

El SHF es una enfermedad poco frecuente en la etapa neonatal. En la mayoría de los casos no se sospecha tempranamente y pasa inadvertido, con implicaciones pronósticas muy desfavorables para el paciente. Es imprescindible plantearlo como diagnóstico diferencial ante un recién nacido grave, potencialmente séptico.

## Conflicto de Intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

## Contribución de Autoría

**YSC:** conceptualización, revisión de la bibliografía, investigación, análisis formal, redacción, revisión y edición del manuscrito.

**CVS:** supervisión, conceptualización, diseño del trabajo y revisión crítica del manuscrito.

**YMG:** revisión de la bibliografía y redacción del manuscrito.

## Financiación

No existió

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Canna SW, Marsh RA. Pediatric hemophagocytic Lymphohistiocytosis. Blood [Internet]. 2020 [Citado 20/05/2023]; 135(16): 1332-43. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32107531/>
2. Cabra Rodríguez R, Ruíz Márquez MJ. Síndrome hemofagocítico por Leishmania en paciente con síndrome poliglandular. Rev Esp Quimioter [Internet]. 2020 [Citado 20/05/2023]; 33(2): 145-6. Disponible en: <https://seq.es/wp-content/uploads/2020/03/cabra11mar2020.pdf>
3. Simon AC, Delhi Kumar CG, Basu D, Ramesh Kumar R. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in children: Clinical Profile and Outcome. J Pediatr Hematol Oncol [Internet]. 2020 [Citado 20/05/2023]; 42(5): e281-5: Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32218098/>
4. Hernandez Jimenez P, Diaz Pedroche C, Laureiro J, Madrid O, Martin E, Lumbreras C. Linfohistiocitosis hemofagocítica: análisis de 18 casos. Med Clin [Internet]. 2016 [Citado 20/05/2023]; 147(11):495-8. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-linfohistiocitosis-hemofagocitica-analisis-18-casos-S0025775316303840>
5. De La Cruz Armijo F, Povea Palomino JC, Javier Najarro R, Altamirano Molina M, Abarca Salazar S. Tratamiento exitoso de síndrome hemofagocítico secundario a infección de virus de Epstein Barr. Reporte de Caso. Acta Med Perú [Internet]. 2019 [Citado 20/05/2023]; 36(3): 227-30. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/amp/v36n3/a08v36n3.pdf>
6. Espinal D, Salinas F, Lanza L. Reporte de caso: linfohistiocitosis hemofagocítica adquirida. Rev Científica [Internet]. 2016 [Citado 20/05/2023]; 14(1): 38-41. Disponible en: <http://www.revistasbolivianas.org>.

7. Astigarraga I, Gonzalez-Granadob L, Allende L, Alsina L. Síndromes hemofagocíticos: la importancia del diagnóstico y tratamiento precoces. *An Pediatr (Barc)* [Internet]. 2018 [Citado 20/05/2023]; 89(2): 124.e1-124.e8. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-sindromes-hemofagociticos-importancia-del-diagnostico-articulo-S1695403318301838>
8. Urias Estrella DM, Gonzalez Perez MC, Rascon Alcantar A, Diaz Reyes GA. Características clínicas del síndrome hemofagocítico en niños sonorenses. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son* [Internet]. 2016 [Citado 20/05/2023]; 33(2): 49-53. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/bolclinhosinfson/bis-2016/bis162b.pdf>
9. García Campaña D. Síndrome hemofagocítico en pediatría, reporte de un caso. *Rev Ciencias Médicas* [Internet]. 2021 [Citado 20/05/2023]; 25(5): e5095. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-31942021000500024](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942021000500024)
10. 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* [Internet]. 2020 [Citado 20/05/2023]; 21(4): 236-46. Disponible en: [https://doi.org/10.24245/rev\\_hematol.v21i4.4245](https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v21i4.4245)
11. Brisse E, Wouters CH, Matthys P. Advances in the pathogenesis of primary and secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis: differences and similarities. *Br J haematol* [Internet]. 2016 [Citado 20/05/2023]; 174(2): 203-17. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.14147>
12. Reyes Hernández KL, Santos-Calderón L A, Reyes Gómez U, Quero Hernández A, López Cruz G, Reyes Hernández DP, et al. Síndrome linfohistiocítico hemofagocítico secundario a infección urinaria por *Escherichia coli*, reporte de caso. *ENF INF MICROBIOL* [Internet]. 2019 [Citado 20/05/2023]; 39(1): 36-42. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/micro/ei-2019/ei191f.pdf>
13. Bard J McElvania T, Kippe E. Diagnosis of bloodstream infections in children. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2016 [Citado 20/05/2023]; 54(6): 1418-24. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4879304/>