



Síndrome Hemofagocítico en Niños: Reporte de Caso

Hemophagocytic Syndrome in children: a case report.

Edison Esteban Terán Pazmiño*¹, Fabián Patricio Paredes Castillo¹, Jenny Maricela Martínez Mena¹, María Fernanda Guerra Navarrete¹

<https://orcid.org/0000-0002-9540-2437>

<https://orcid.org/0000-0003-4505-1461>

1. Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Pediátrico Baca Ortiz, Ministerio de Salud Pública, Quito-Ecuador.

Recibido: 2 Marzo 2020

Aceptado: 2 Julio 2020

Publicado: 31 Agosto 2020

Membrete bibliográfico:

Terán E, Paredes F, Martínez J, Guerra M. Síndrome Hemofagocítico en niños: reporte de caso. Rev. Ecuat. Pediatr. 2020;21(1):Artículo 16:1-8.



Copyright Terán E, et al. Este artículo es distribuido bajo los términos de [Creative Commons Attribution License CC BY-NC-SA 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/), el cual permite el uso y redistribución citando la fuente y al autor original sin fines comerciales.



RESUMEN

Introducción: El síndrome hemofagocítico (SHF) es reconocido como un conjunto de signos clínicos y hallazgos laboratoriales que tienen un grave compromiso en la salud y vitalidad de los niños con una incidencia de 1.2 casos/millón/año. Puede pasar subdiagnosticado y confundido con sepsis de foco inespecífico.

Caso clínico: Niño de 4 años de edad, sin antecedentes de importancia. Ingresado desde el servicio de emergencia por presentar 20 días de fiebre y dolor abdominal. Requirió intubación por franca falla respiratoria y el ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Con hipotensión e insuficiencia hepática, pancitopenia y esplenomegalia.

Evolución: Se descartaron infecciones bacterianas con policultivos, SARS-Cov 2 negativo, se descartaron inmunodeficiencias congénitas y adquiridas. TORCH negativo, VDRL no reactivo. La prueba de Epstein Barr fue positivo para IgM. Se determinó endocarditis con derrame pericárdico global. Estudio de biopsia medular normocromía, normocitosis, pancitopenia y blastos <5%, sin infiltración tumoral. Se estableció el Diagnóstico de SHF se inició ciclosporina y corticoterapia. Requirió ventilación mecánica por 20 días con período de pronación de 36 horas. Fue dado de alta a pediatría y posteriormente a domicilio, para control por consulta externa.

Conclusión: El diagnóstico del SHF es inusual y subestimado al momento de la evaluación clínica. En el presente reporte se asocia a la presencia del Virus Epstein Barr

Palabras claves:

DeCS: Linfocitosis Hemofagocítica, Herpesvirus Humano 4, Infecciones por Virus de Epstein-Barr, Perforina, Informes de Casos.

* Autor para correspondencia.

Received: March 2, 2020
Accepted: July 2, 2020
Published: August 31, 2020

Bibliographic letterhead:

Terán E, Paredes F, Martínez J, Guerra M. Hemophagocytic Syndrome in children: a case report. Rev. Ecuat. Pediatr. 2020;21(1): Article 16: 1-8.



Copyright Terán E, et al. This article is distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License CC BY-NC-SA 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/), which allows the use and redistribution citing the source and the original author without commercial purposes.



ABSTRACT

Introduction: Hemophagocytic syndrome (HPS) is recognized as a set of clinical signs and laboratory findings that have a serious compromise on the health and vitality of children with an incidence of 1.2 cases / million / year. It can be underdiagnosed and confused with sepsis with a non-specific focus.

Clinical case: 4-year-old boy, with no significant history. Admitted from the emergency service due to 20 days of fever and abdominal pain. She required intubation due to frank respiratory failure and admission to the Pediatric Intensive Care Unit. With hypotension and liver failure, pancytopenia and splenomegaly.

Evolution: Bacterial infections were ruled out with polycultures, SARS-Cov 2 negative, congenital and acquired immunodeficiencies were ruled out. Negative TORCH, non-reactive VDRL. The Epstein Barr test was positive for IgM. Endocarditis with global pericardial effusion was determined. Medullary biopsy study normochromia, normocytosis, pancytopenia, and blasts <5%, without tumor infiltration. The diagnosis of SHF was established, cyclosporine and corticosteroid therapy were started. He required mechanical ventilation for 20 days with a 36-hour pronation period. He was discharged to pediatrics and later at home, for outpatient control.

Conclusion: The diagnosis of HHS is unusual and underestimated at the time of clinical evaluation. In this report it is associated with the presence of the Epstein Barr Virus.

Key words:

MESH: Lymphohistiocytosis, Hemophagocytic; Herpesvirus 4, Human; Epstein-Barr Virus Infections; Perforin, Case Reports.

INTRODUCCIÓN

El síndrome hemofagocítico fue descrito en 1939, posteriormente fue reconocido como un conjunto de signos clínicos y hallazgos laboratoriales para establecer su diagnóstico. Se caracteriza por la presencia de fiebre prolongada, insuficiencia medular, insuficiencia hepática aguda, disfunción pulmonar y compromiso neurológico.

Su incidencia en niños es de 1.2 casos/millón/año. Se clasifica en Síndrome Hemofagocítico Primario en relación a alteraciones genéticas asociado a la enzima perforina responsable de la apoptosis de los macrófagos y la forma secundaria está en relación a

infecciones en donde el virus de Epstein Barr, es el más frecuente. También las formas secundarias se asocian a enfermedades autoinmunes y neoplasias.

El diagnóstico se realiza según los Criterios Diagnósticos establecidos en el estudio HLH 2004 y su tratamiento tiene dos fases: la primera de inducción y la segunda de mantenimiento o de continuación, en ambos se emplean corticoterapia (dexametasona), etopósido y en ocasiones ciclosporina.

Presentamos un caso por la incidencia baja en la población pediátrica.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 4 años de edad, nacido y residente en Ambato, mestizo, de grupo sanguíneo ORh positivo, sin antecedentes patológicos de importancia. El niño ingresó a Hospitalización por presentar un cuadro clínico de 20 días de evolución caracterizado por fiebre y dolor abdominal. Había acudido a varios facultativos en forma particular quienes habían prescrito analgésicos y antibióticos no establecidos, sin mejoría del cuadro. Su madre notó cambios en las mucosas orales y disnea por lo es traído a la consulta por emergencia.

A su ingreso se observó un deterioro del estado de consciencia, hemiparesia, hipotensión y signos de insuficiencia respiratoria, requiriendo en pocos minutos proteger la vía aérea mediante intubación orotraqueal y ventilación mecánica. Se realizó una interconsulta a especialistas de la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP), quienes recomendaron iniciar con soporte vasoactivo por presencia de hipotensión y el ingreso a la UCIP.

Taller Diagnóstico

Ingresó a UCIP con diagnóstico de sepsis por presentar alza térmica, pancitopenia severa y biomarcadores positivos por lo que inició antibioticoterapia de amplio espectro. También se determinó falla hepática, dislipidemia y la presencia de esplenomegalia. En relación a la pancitopenia severa se descartó inmunodeficiencias congénitas y adquiridas: inmunoglobulinas normales para la edad y VIH negativo. Las pruebas solicitadas por el servicio de infectología fueron negativas: TORCH, VDRL no reactivo, hemocultivos negativos, urocultivo negativo e hisopado nasofaríngeo para Sars Cov-2 negativo. La prueba de Epstein Barr fue positiva para IgM.

La valoración por el servicio de Cardiología incluyó la realización de un rastreo ecocardiográfico, en donde se reportó la presencia de un derrame pericárdico global, colapso de vena inferior y presencia de vegetaciones sugestivas de endocarditis.

Debido a la pancitopenia se realizó la consulta al servicio de Onco-Hematología. Los especialistas realizaron un aspirado medular que reportó

normocromia, normocitosis, leucopenia moderada con granulocitosis tóxica, trombocitopenia severa. La celularidad se reportó con presencia de blastos menores al 5%, serie blanca: deprimida severamente, serie eritropoyética: deprimida severamente con cambios megaloblásticos intensos. No se encontraron indicios de infiltración tumoral en médula ósea; bajo esta premisa más la clínica de veinte días de evolución de alza térmica, esplenomegalia, pancitopenia severa e hipertrigliceridemia, elevación de ferritina y lactato deshidrogenasa más Epstein Barr IgM positivo se realizó el diagnóstico de Síndrome de Hemagofagocítico y se inicia administración de ciclosporina y corticoterapia.

Evolución

En hospitalización en la UCIP requirió apoyo de sedoanalgesia que con destete progresivo se suspendió dichas infusiones sin embargo por no obtener un adecuado despertar, sin conexión con el entorno más evidencia de hemiparesia derecha se decidió realizar un estudio tomográfico con presencia de tres hematomas intraparenquimatosos. La interconsulta al especialista de neurocirugía concluyó en que el paciente no tenía una resolución neuroquirúrgica.

El paciente requirió el apoyo de ventilación mecánica invasiva por veinte días. Al décimo día presentó un episodio de desaturación súbita, con un índice de oxigenación mayor a 15 y relación presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno (PaFi) < 200, por lo que se catalogó como Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo severo. Este hecho tuvo la indicación de colocar al paciente en decúbito prono por 30 horas, posteriormente a ello se recolocó al paciente en decúbito supino obteniendo buena evolución clínica respiratoria, con disminución progresiva de parámetros ventilatorios, mejoría radiológica y al día veinte se decidió su extubación.

Desde su ingreso recibió nutrición parenteral ajustada a la condición clínica y metabólica con la condicionante de falla hepática con elevación de enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia, alteración de los tiempos de coagulación, elevación de enzimas pancreáticas, hipoalbuminemia y esplenomegalia, lo que dio una

connotación especial a la nutrición del paciente. Luego del alta de la UCIP el paciente fue transferido a hospitalización en donde se retomó la vía enteral para nutrición.

El paciente fue dado de alta para controles por consulta externa con tratamiento inmunosupresor. Se mantiene con observación crítica en los primeros tres meses de consulta mensual.

DISCUSIÓN

El síndrome hemofagocítico (SHF) o linfohistiocitosis hemofagocítica fue descrito por primera vez en 1939 como una condición caracterizada por fiebre, adenopatías, pancitopenia y proliferación histiocítica en médula ósea¹; posteriormente en 1952 se denominó reticulosis familiar hemofagocítica y finalmente se describió como un desorden que podía presentarse de forma hereditaria por alteraciones genéticas (primaria) o asociada a infecciones, enfermedades malignas o autoinmunes (secundaria)¹⁻².

Epidemiología

La incidencia en niños es de 1.2 casos/millón/año, pero se cree que estas cifras están muy subestimadas. En Polonia en la población pediátrica se diagnostica con menos frecuencia (0.82/millón/año) que, en Europa occidental, y se cree que un número razonable de pacientes no está diagnosticado². Dicho síndrome es de mortalidad alta (50- 60% aproximadamente) aunque se cree que son cifras subestimadas por lo difícil del diagnóstico y clínica poco específica, estudios en Japón y USA revelan una incidencia de hasta 1 caso por cada 80 mil niños al año; mientras que en otra serie de estudios revelan una herencia autosómica recesiva con una incidencia 1:50 mil niños nacidos vivos³.

A nivel de Latinoamérica, no se han encontrado estudios que permitan definir la incidencia; sin embargo, un estudio realizado en Argentina, entre el 2004 y 2016 sobre las características clínicas y mortalidad de SHF, identificó 20 casos confirmados de SHF secundarios a inmunosupresión e infecciones⁴.

Clasificación

Se reconocen dos clasificaciones la forma primaria (genética), causada por mutaciones que afectan la citotoxicidad de los linfocitos y la regulación inmunitaria; suele presentarse en la infancia o típicamente entre el primero y sexto mes de vida (70-80% de los casos), sin embargo, el primer episodio puede ocurrir en cualquier momento de la vida²⁻⁵. La forma primaria se relaciona con la presencia de mutaciones en el gen de la Perforina, Sintaxina y Sintaxina unida a la proteína 2 o la presencia de mutaciones en el transporte de lisosomas⁵.

Tabla 1. Causas de Síndrome Hemo-fagocítico

Infeciosas
<p>Virus: Epstein Barr Virus, Citomegalovirus, Hepatitis A-B-C, Virus herpes simple, VIH.</p> <p>Bacterias: Mycobacteria tuberculosis, Coxiella burnetti, Mycoplasma pneumoniae, Rickettsia conorii.</p> <p>Espiroquetas: Borrelia burgdorferi, Leptospira, Treponema pallidum.</p> <p>Hongos: Aspergillus, Candida albicans, Cryptococcus neoformans, Histoplasma capsulatum.</p> <p>Parásitos: Babesia microti, Leishmania Plasmodium falciparum, Toxoplasma gondii.</p>
Enfermedades Autoinmunes
<p>(Síndrome de Activación de Macrófagos), lupus Eritematoso Sistémico, artritis reumatoide, enfermedad mixta del tejido conectivo, esclerosis sistémica, síndrome de Sjogren, poliarteritis nodosa, síndrome de DRESS</p>
Otras Condiciones
<p>Enfermedades malignas, como linfomas o leucemias T o NK, linfomas anaplásicos, linfomas de células grandes, leucemias tipo B, fase tardía del Síndrome de Chediak Higashi, uso de terapia antiretroviral, enfermedad de Kawasaki, enfermedades metabólicas</p>



En cuanto a la forma secundaria, existe una serie de condiciones que desencadenan, siendo las causas infecciosas responsables del 50% de los casos (la mayoría asociada a infecciones virales), seguido de neoplasias, enfermedades reumatológicas y síndrome de inmunodeficiencia⁶⁻⁷.

En el grupo pediátrico, la etiología más frecuente reportada es la secundaria a infección, principalmente la infección primaria por Epstein Barr Virus⁸ (Tabla 1).

Fisiopatología

La primera descripción del gen de la perforina fue hecha en 1999 por Stepp⁹, y actualmente se conocen más de seis alteraciones genéticas asociadas al síndrome los cuales se encuentran en los cromosomas 6, 9, 10 y 17.¹⁰

En condiciones normales la actividad macrofágica es regulada por las células T CD8+ y las células NK, que por medio de la vía de las perforinas/granzimas, inducen la apoptosis de los macrófagos activados a través de la vía de las caspasas. Esta citotoxicidad controlada es llevada a cabo por medio de un complejo sistema de unión célula-célula que activa un movimiento de vesículas con granzimas a través de microtúbulos.

La falla en el control de la activación macrofágica y la ausencia de su apoptosis, son característicos en el SHF¹⁰.

En estos pacientes, las células NK y los linfocitos T citotóxicos (LTC) no son capaces de lisar antígenos, por la mutación de la perforina, por lo que la respuesta inflamatoria se perpetúa, con la producción excesiva de citocinas como interferón γ (IFN- γ). El IFN- γ estimula a los macrófagos para que produzcan interleucina 12 (IL-12) y otras citocinas como interleucina 2 (IL-2), factor de necrosis tumoral α (FNT- α), interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6), interleucina 10 (IL-10), interleucina 18 (IL-18) y factor estimulante de colonias de macrófagos, perpetuando la activación descontrolada de la respuesta inmune⁹.

Manifestaciones Clínicas

El SHF es un conjunto de signos y síntomas; en esta sección se analiza los hallazgos clínicos que encontramos compatibles con el caso clínico.

Fiebre prolongada

La fiebre de origen desconocido es un diagnóstico común en las salas de pediatría general. En una serie de casos, los pacientes finalmente diagnosticados con SHF presentaron fiebre por encima de 38.9 °C durante una mediana de 19 días (rango, 4-41 días)¹¹.

Enfermedad hepática y coagulopatía

La mayoría de los pacientes tienen evidencia variable de insuficiencia hepática aguda en el momento de la presentación por lo que debe considerarse en el diagnóstico diferencial¹⁰. Casi el 95% de los pacientes tienen características de coagulación intravascular diseminada y tienen un alto riesgo de hemorragia aguda¹¹.

Insuficiencia de la médula ósea

La anemia y la trombocitopenia ocurren en más del 80% de los pacientes en el momento de la presentación. La celularidad de los aspirados de médula ósea varía de normocelular a hipocelular o hipercelular y la prevalencia de hemofagocitosis varía entre el 25% y el 100%, con ~ 1-10 hemofagocitos por 500 células¹³. A pesar de la nomenclatura de SHF, el diagnóstico nunca debe realizarse o excluirse únicamente por la presencia o ausencia de hemofagocitosis¹³.

Manifestaciones cutáneas

La incidencia de manifestaciones cutáneas oscila entre el 6% y el 65% que incluyen exantemas generalizados, eritrodermia, paniculitis, eritema morbilliforme, petequias y púrpura¹⁴.

Disfunción pulmonar

Los pacientes pueden desarrollar disfunción pulmonar que conduce a un ingreso urgente a la unidad de cuidados intensivos. En una revisión de las anomalías

radiográficas en 25 pacientes, 17 tenían Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda, con desenlace fatal en el 88% de esos casos¹⁵.

Síntomas neurológicos

Más de un tercio de los pacientes presentan síntomas neurológicos, que incluyen convulsiones, meningismo, disminución del nivel de conciencia, parálisis de pares craneales, retraso psicomotor, ataxia, irritabilidad o hipotonía¹⁶.

Diagnóstico

Desde 1991 la Histiocyte Society publicó los 6 criterios diagnósticos; que posteriormente fueron revisados en el 2004 y se agregaron 3 criterios adicionales para estandarizar y no subestimar la enfermedad¹⁷.

Tratamiento

El primer protocolo de tratamiento internacional para el SHF fue realizado por la Sociedad de Histiocitosis en 1994 con una supervivencia global del 55% con un promedio de seguimiento de 3.1 años. En el 2004 (**Tabla 2**) actualizan las guías de tratamiento, el cual se divide en dos fases, el primero de inducción, cuyo objetivo principal es suprimir el proceso inflamatorio donde se utiliza dexametasona, etopósido o ciclosporina durante 8 semanas seguido de un tratamiento de continuación en aquellos niños con historia familiar de enfermedad o con diagnóstico verificado por biología molecular, así como también los niños sin historia familiar, pero con enfermedad severa y persistente y pacientes con reactivación de la enfermedad el cual consisten en pulsos de dexametasona y etopósido desde la semana 9 a la 40¹⁸⁻¹⁹⁻²⁰.

Tabla 2. Criterios Diagnósticos de SHF según el estudio HLH 2004

A. Comprobación de alteración molecular consistente con SHF: mutación patológica de PRF1, UNC13D, Munc 18-2, Rab27a, STX11, SH2D1A, BIRC4
B. Cinco de los siguientes criterios deben cumplirse:
1. Fiebre > 38.5°C
2. Esplenomegalia
3. Citopenias (al menos 2 de 3 líneas celulares en sangre periférica): Hemoglobina < 9g/dl Plaquetas < 100.000/uL Neutrófilos < 1.000/UI
4. Hipertrigliceridemia (TG ayunas >265mg/dl) y/o hipofibrinogenemia (<150mg/dl)
5. Hemofagocitosis demostrada en médula ósea, bazo, ganglios linfáticos, hígado
6. Actividad celular NK ausente o disminuida
7. Ferritina > 500 UI/L
8. CD 25 soluble elevado
<i>Para el diagnóstico es suficiente el criterio A. En ausencia se realiza la sumatoria de los criterios clínicos.</i>

Conclusiones

El diagnóstico del Síndrome Hemofagocítico es inusual y por su poca frecuencia se subestima al momento de la evaluación clínica, sin embargo las características presentadas en el reporte de caso concuerdan con la información detallada; donde se evidencia que dicha patología suele presentarse en el contexto de pacientes pediátricos, asociado a causas genéticas e infecciosas, como el Virus Epstein Barr en este caso, con una serie de manifestaciones clínicas y laboratoriales que son indispensables para establecer su diagnóstico y tratamiento según los propuestos por la HLH-2004.

INFORMACIÓN ADMINISTRATIVA DEL ARTÍCULO

Abreviaturas

LTC: linfocitos T citotóxicos

SHF: síndrome hemofagocítico

FNT- α : factor de necrosis tumoral

Nota del Editor

La Revista Ecuatoriana de Pediatría permanece neutral con respecto a los reclamos jurisdiccionales en mapas publicados y afiliaciones institucionales.

Originalidad del artículo

La Revista Ecuatoriana de Pediatría garantiza que el artículo es original y sin redundancia, el sistema antiplagio de nuestra revista reportó similitud menor al 4%.

Acceso abierto

Este artículo tiene la licencia de Creative Commons Attribution 4.0 CC-BY-NC-SA., que permite el uso, el intercambio, la adaptación, la distribución y la reproducción en cualquier medio o formato, siempre que otorgue el crédito adecuado al autor original y a la fuente. Usted no puede hacer uso del material con propósitos comerciales. Se debe proporcionar un enlace a la licencia Creative Commons e indicar si se realizaron cambios. Las imágenes u otro material de terceros en este artículo están incluidos en la licencia Creative Commons del artículo. Para ver una copia de esta licencia, visite <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>.

DECLARACIONES ÉTICAS

Protección de personas:

Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos:

Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Consentimiento de publicación:

Los autores han obtenido el consentimiento informado de los tutores del paciente referido en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia. Se ha firmado la autorización para publicación del presente caso por parte de los padres.

Conflictos de intereses

BIBLIOGRAFÍA

1. Karla Adriana Espinosa Bautista, P. G. Síndrome hemofagocítico. Conceptos actuales. Gaceta Médica de México, (2013) 149:431-7.
2. Malinowska I, Machaczka M, Popko K, Siwicka A, Salamonowicz M, et-la. Nasiłowska-Adamska B. Hemophagocytic syndrome in children and adults. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2014 Oct;62(5):385-94. DOI: 10.1007/s00005-014-0274-1. Epub 2014 Feb 9. PMID: [24509696](#); PMCID: PMC4164855.
3. Santidrian, Rosso D, Elena G. Síndrome Hemofagocítico en Pediatría. Revista Pediatría Elizalde, 2012;4(1): 18- 22.
4. 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 Peru. (2019) 36(3):227-30
5. Allen M, De Fusco C, Legrand F, Clementi R, Conter V, Danesino C, Janka G, Aricò M. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: how late can the onset be? Haematologica. 2001 May;86(5):499-503. PMID: [11410413](#).
6. Nicole Beffermann, Javier Pilcante, Mauricio Ocqueteau, Mauricio Sarmiento M. Síndrome hemofagocítico adquirido: reporte de casos de cuatro pacientes. Rev Med Chile, (2015) 143: 1172-1178
7. Fisman DN. Hemophagocytic syndromes and infection. Emerg Infect Dis. 2000 Nov-Dec;6(6):601-8. doi: 10.3201/eid0606.000608. PMID: [11076718](#); PMCID: PMC2640913.
8. Kazuhiro Kogawa, Hiroki Sato, Takeshi Asano, Shouichi Ohga, Kazuko Kudo, Akira Morimoto, Shigeru Ohta, Prognostic factors of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in children: Report of

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Financiamiento

Los autores realizaron el financiamiento de los gastos incurridos en la producción de este artículo.

Contribuciones de los autores

EETP: Idea de investigación, escritura del artículo, análisis crítico, correcciones editoriales.

FPPC, Compilación de los datos, Revisión bibliográfica.

JMMM, Idea de investigación, escritura del artículo, análisis crítico

MFGN análisis crítico, correcciones editoriales.

Todos los autores leyeron y aprobaron la versión final del manuscrito

Agradecimientos

Se reconoce el trabajo del personal del Hospital Pediátrico Baca Ortiz, Quito, Ecuador, que colaboraron en el diagnóstico y tratamiento.

INFORMACIÓN DE LOS AUTORES

Edison Esteban Terán Pazmiño. Médico Residente de la Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Pediátrico Baca Ortiz, Quito, Ecuador.

 <https://orcid.org/0000-0001-7988-2218>

Correo: eteranp_1993@hotmail.com

Fabián Patricio Paredes Castillo. Médico Especialista en Cuidados Intensivos, Hospital Pediátrico Baca Ortiz, Quito, Ecuador.

Jenny Maricela Martínez Mena. Médico Especialista en Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital Pediátrico Baca Ortiz, Quito, Ecuador.

María Fernanda Guerra Navarrete. Master en Fisioterapia Respiratoria de la Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Pediátrico Baca Ortiz, Quito, Ecuador.

- the Japan Histiocytosis Study Group, *Pediatric Blood and Cancer* 2014;61(7):1257-1262.
9. Tang YM, Xu XJ. Advances in hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis, early diagnosis/differential diagnosis, and treatment. *Scientific World Journal* 2011;;11:697-708. DOI: 10.1100/tsw.2011.62. PMID: [21442147](#); PMCID: PMC5720059.
 10. Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, Filipovich AH, McClain KL. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2011;118(15):4041-52. DOI: 10.1182/blood-2011-03-278127. Epub 2011 Aug 9. PMID: [21828139](#); PMCID: PMC3204727.
 11. Palazzi DL, McClain KL, Kaplan SL. Hemophagocytic syndrome in children: an important diagnostic consideration in fever of unknown origin. *Clin Infect Dis* 2003;36(3):306-312
 12. Sandrock K, Nakamura L, Vraetz T, Beutel K, Ehl S, et-la. Zieger B. Platelet secretion defect in patients with familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 5 (FHL-5). *Blood*. 2010;23:116(26):6148-50. DOI: 10.1182/blood-2010-08-302943. PMID: [21183701](#).
 13. Gupta A, Weitzman S, Abdelhaleem M. The role of hemophagocytosis in bone marrow aspirates in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50(2):192-4. DOI: 10.1002/pbc.21441. PMID: [18061932](#).
 14. Morrell DS, Pepping MA, Scott JP, Esterly NB, Drolet BA. Cutaneous manifestations of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arch Dermatol*. 2002;138(9):1208-12. DOI: 10.1001/archderm.138.9.1208. PMID: [12224982](#).
 15. Fitzgerald NE, MacClain KL. Imaging characteristics of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Radiol*. 2003;33(6):392-401. DOI: 10.1007/s00247-003-0894-9. Epub 2003 Mar 21. PMID: 12768255; PMCID: PMC7100656.
 16. Horne A, Trottestam H, Aricò M, Egeler RM, Filipovich AH, et-la. Gadner H, Imashuku S, Ladisch S, Webb D, Janka G, Henter JI; Histiocyte Society. Frequency and spectrum of central nervous system involvement in 193 children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol*. 2008 Feb;140(3):327-35. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2007.06922.x. Epub 2007 Dec 10. PMID: [18076710](#).
 17. Henter JI, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, Ladisch S, McClain K, Webb D, Winiarski J, Janka G. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007 Feb;48(2):124-31. DOI: 10.1002/pbc.21039. PMID: [16937360](#).
 18. George MR. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. *J Blood Med*. 2014 Jun 12;5:69-86. DOI: 10.2147/JBM.S46255. PMID: [24966707](#); PMCID: PMC4062561.
 19. Tamamyán GN, Kantarjian HM, Ning J, Jain P, Sasaki K, McClain KL, et al. Malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: Relation to hemophagocytosis, characteristics, and outcomes. *Cancer*. 2016 Sep 15;122(18):2857-66. DOI: 10.1002/cncr.30084. Epub 2016 May 31. PMID: [27244347](#); PMCID: PMC5014667.
 20. Dávila D, de la Peña López I. Síndrome Hemofagocítico, Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Hematooncología. Fundación clínica Médica Sur* 2018;62(2):15-21.

DOI: Identificador de objeto digital PMID: identificador de PubMed SU: Short URL
