

HEMATOLOGIA

SINDROMES HEMOFAGOCITICOS: LA IMPORTANCIA DE CONOCERLOS (Revisión Bibliográfica)

Maricela Acuña Mosquera *

SUMMARY

Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH), macrophage activation syndrome or hemophagocytic syndrome are unusual syndromes characterized by fever, splenomegaly, jaundice and the pathologic finding of hemophagocytosis in several tissues. The diagnosis is difficult due to the lack of diagnostic criteria, hemophagocytosis, variability of clinical presentation, spontaneous improvement and the absence of a specific marker. HLH may be diagnosed in association with malignant, genetic or autoimmune diseases and prominently linked with Epstein-Barr (EBV) infection and for that diagnosis poses a real challenge for the physicians.

INTRODUCCIÓN

El término hemofagocitosis describe el hallazgo patológico de macrófagos ingurgitando eritrocitos, leucocitos, plaquetas y sus precursores celulares. Figura 1. (5) CLÍNICAMENTE es caracterizada por fiebre, pancitopenia, esplenomegalia y hemofagocitosis en médula ósea, hígado y ganglios linfáticos, descrito por primera vez en 1939. (15). (ver figura 1)

Ha recibido nombres muy diferentes como infiltración linfocítica generalizada, reticulosis hemofagocítica familiar, reticulosis histiocítica familiar, linfohistiocitosis familiar o síndromes hemofagocíticos, entre otros. (7,14) En 1997

la clasificación primitiva se actualizó basándose en la histiogénesis y comportamiento biológico y se presenta en la tabla I. (6,11)

Tabla I.

Síndromes histiocíticos

1. Síndromes de comportamiento biológico variado.
 - 1.1 Células dentríticas.
 - Histiocitosis de células de Langerhans
 - Procesos de células dentríticas secundario
 - Xantogranuloma Juvenil y Trastornos relacionados
 - Histiocitoma solitario
 - 1.2 Macrófagos.
 - Síndromes hemofagocíticos:
 - Linfohistiocitosis hemofagocítica

* Médico Asistente General. Hospital Escalante Pradilla.
Area de Salud de Pérez Zeledón. EBAIS de Cajón.

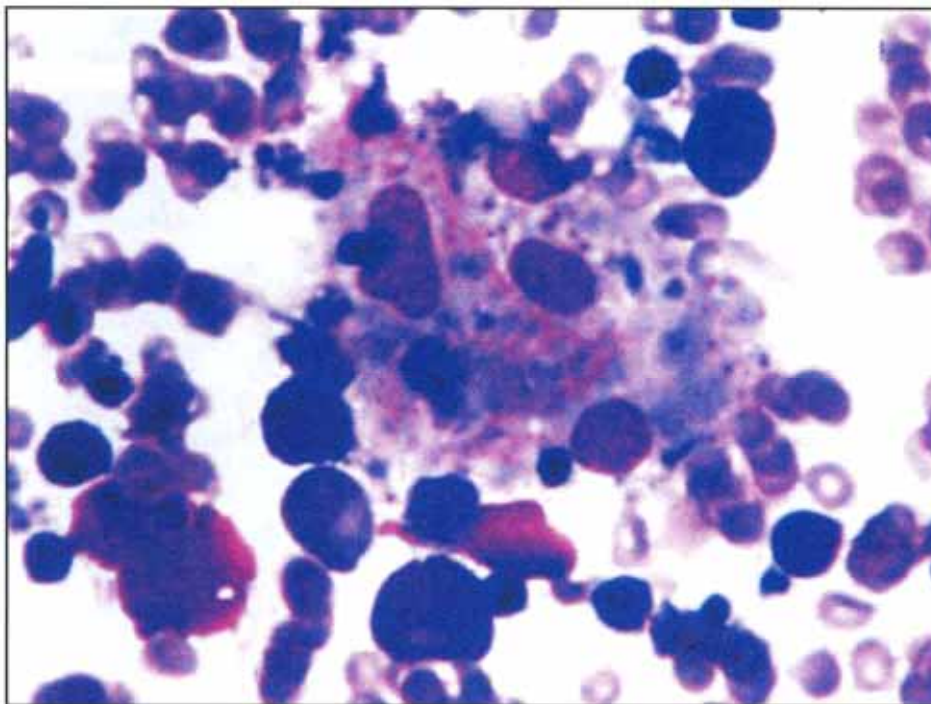


Figura 1 Hemofagocitosis en médula ósea

ca primaria (familiar y esporádica)

- Síndromes hemofagocíticos secundarios

Enfermedad de Rosai-Dorfman
Histiocitoma solitario con fenotipo macrófago.

2. Síndromes Malignos

2.1 Monocitos

Leucemias

Tumor o sarcoma monocítico extramedular

2.2 Sarcoma histiocítico realcionado con células dentríticas

2.3 Sarcoma histiocítico realcionado macrófago

La asociación entre HLH e infección es muy importante debido a que ambas esporádica y familiar son frecuentemente precipitadas por infecciones (7), puede simular enfermedades infecciosas como infecciones bacterianas y leptospirosis (19) o puede oscurecer el

diagnóstico de una enfermedad infecciosa tratable (13); por lo que un mejor entendimiento de la fisiopatología explica las interacciones entre el sistema inmune y agentes infecciosos. La hemofagocitosis en pequeño número puede aparecer en anemias hemolíticas, toxicidad por fármacos o personas sanas. (11)

EPIDEMIOLOGÍA:

Afecta todas las edades, aunque la esporádica y hereditaria son reportados principalmente en niños (1); más frecuentemente en verano. (7) Las formas familiares de HLH son autosómicas recesivas y también pueden ser complicaciones de los síndromes Chediak-Higashi, Linfoproliferativo ligado a X o infección por EBV; en los cuales la mononucleosis infecciosa fatal puede ser indistinguible de HLH. (7)

FISIOPATOLOGÍA:

Los Síndromes Hemofagocíticos son procesos de activación no maligna e incontrolada de los macrófagos-histiocitos que llevan a un estado de hipercitoquinemia.(11) El macrófago actúa sobre el antígeno extraño, estimulando los linfocitos T y secundariamente los histiocitos.(12) Altos niveles de interferon, interleuquinas-1 (IL-1), IL-2, IL-6, factor de necrosis tumoral, tromboxano A y prostaglandinas E2 y F2 producen de forma activa citocinas por los linfocitos T ayudadores, promoviendo la activación del macrófago, aumentando en la fase activa de modo reversible. (5, 8, 11) Se consideran también marcadores la neopterin (sintetizada por los macrófagos), triglicéridos ya que el FNT inhibe la lipoproteína-lipasa. (11) La eritrofagocitosis produce cifras elevadas de ferritina entre 10.000 y 450.000 ng/ml. (1,4) Así mismo el desencadenante infeccioso puede asociarse al factor genético desconocido, exacerbando la enfermedad o produciendo un defecto inmunitario secundario. (2,3,11,12)

HLH E INFECCIONES:

En los casos necesarios deben realizarse serología por EBV, CMV, parvovirus B 19, HIV y valorar por infección de Herpes virus-6 y hasta infecciones fúngicas como histoplasmosis. Pacientes con historia de viajes o contacto con animales deben ser tamizados por

leismaniasis, brucellosis, rickettsioses y malaria. (7,10,13) En pacientes transplantados descartar adenovirus. (7)

CLINICA:

Los criterios diagnósticos incluyen hallazgos clínicos, laboratorio e histopatológicos propuesta por The Histiocyte Society. Tabla II (10) Inicialmente las manifestaciones clínicas pueden ser bastante inespecíficas como fiebre de origen oscuro, retraso ponderal, palidez anorexia e irritabilidad. (14) Se describe la fiebre y esplenomegalia como los signos más comunes y se ha asociado hepatomegalia, linfadenopatías, ictericia y rash maculopapular o erupciones nodulares. (11,14,16) Al progresar la esplenomegalia aumenta, puede aparecer ictericia, ascitis y edema especialmente periorbitario y diátesis hemorrágica; las manifestaciones neurológicas pueden aparecer en un 20% de los niños. (9,17) Predominando signos generales como irritabilidad, disminución del nivel de conciencia e hipotonía. (11) Se han descrito manifestaciones del sistema nervioso como encefalopatía, meningismo y convulsiones; que pueden sugerir una infección aguda por EBV, citomegalovirus(CMV), hepatitis viral o HIV; lo que complica el cuadro. (9)

La evolución puede ser fatal produciéndose la muerte por sangrado, sepsis o afección neurológica antes de 6 semanas o una remisión

TABLA II.
SIGNOS CLÍNICOS Y ANORMALIDADES DE LABORATORIO ASOCIADAS CON SÍNDROMES HEMOFAGOCÍTICOS.

Signo Clínico	% afectados
Fiebre	60-100
Esplenomegalia	35-100
Hepatomegalia	39-97
Linfadenopatías	17-52
Rash	3-65
Signos Neurológicos	7-47
<hr/>	
Laboratorio Anormales	% afectados
Anemia	89-100
Trombocitopenia	82-100
Neutropenia	58-87
Hipertrigliceridemia	59-100
Hipofibrinogenemia	19-85
Hiperbilirrubinemia	74

parcial antes de un curso fulminante. (2,14)

Estudios han demostrado que la mayoría de los casos contaban con antecedente de infección respiratoria o gastrointestinal; y que las manifestaciones clínicas pulmonares son menos frecuentes. (11)

Debe sospecharse en menores de 2 años, con antecedentes familiares compatibles o criterios diagnósticos, sea espontáneo o secundario a infección hasta en un 17% de los

casos. Ver tabla III. (7,11,14)

En etapas tempranas el aspirado de médula ósea puede ser normal por lo que es importante biopsiar de nuevos el bazo, hígado, ganglios o médula si persiste la sospecha diagnóstica. (2)

La asociación de síndromes hemofagocíticos y neoplasias es conocido, como la predisposición de los Linfomas B y las LLA de células B inmaduras. (2,6)

Se presenta en un 77% de los casos severos coagulación intravas-

cular diseminada (CID), sin embargo los productos de degradación del fibrinógeno pueden estar aumentados por la menor actividad del sistema fagocítico; asociado con aumento en el riesgo de muerte. (7,11)

Tabla III.

Criterios diagnósticos en Síndromes Hemofagocíticos

Criterios clínicos

- Fiebre: mínimo 7 días, con picos $> 38,5^{\circ}\text{C}$
- Esplenomegalia: 3 cm o más del reborde costal

Criterios de laboratorio

- Citopenia: de 2 o más líneas celulares en sangre periférica, no causada por hipoplasia o displasia de médula ósea.

Hb < 9 g/dl

Plaquetas $< 100 \times 10^9/l$

Neutrófilos $< 1,0 \times 10^9/l$

- Hipertrigliceridemia > 3 DS o $> 2,0$ mmol/L

- Hipofibrinogenemia $< 1,5$ g/dl o < 3 DS

Criterios Histopatológicos

- Hemofagocitosis en médula ósea, bazo o ganglio linfático. No evidencia de malignidad.

Se requieren de todos los criterios para el diagnóstico y para HLH se además una historia familiar de un caso previo. La consanguinidad de los padres es sugerente de la enfermedad. La pleocitosis en el LCR es inusual y ocurre en cua-

droso neurológicos añadidos, presentan células mononucleares. (8) Entre las anormalidades de laboratorio más prominentes destacan las citopenias; debidas al secuestro periférico de células sanguíneas (hemofagocitosis e hiperesplenismo), menor liberación central o inhibición de la célula madre secundaria a la hiperplasia histiocitaria. (5,7,11) Hemólisis con hiperbilirrubinemia y elevación de la deshidrogenasa láctica; además entre un 80-90% presentan hipertrigliceridemia. (7,10,14) Aunque los más específicos, con mayores cifras son la ferritina y las citoquinas TNF e INF; todos pueden ser utilizados como marcadores de seguimiento de la enfermedad. (4,7,8,12,16)

HALLAZGOS

ANATOMOPATOLÓGICOS:

Histopatológicamente hemofagocitosis es vista en médula ósea, bazo, ganglios, hígado y piel; principalmente eritrofagocitosis. (5,16) La anatomía patológica es decisiva, y se puede encontrar un infiltrado difuso de monocitos-macrófagos maduros con linfocitos y células plasmoides en estos misfilos órganos; los histiocitos no presentan atípicas sino gran actividad macrófaga. (5,10) Aunque el hallazgo de hemofagocitosis no es patognomónico de los síndromes hemofagocíticos.

PRONÓSTICO Y TERAPIA:

La evolución para la LH familiar y

asociado a EBV sin tratamiento, es fatal. Aquellos casos asociados a otros virus el tratamiento es de soporte, hasta plasmaferesis o exanguíneo transfusión; con una recuperación del 60-70%. (5,11,14) La proliferación celular y las alteraciones inmunológicas pueden detenerse con quimioterapia como VP-16, vinblastina, metotrexate y dexametasona intratecal; aunque pueden ser remisiones temporales. (2,9,14,18) Otras drogas como la ciclosporina y la gammaglobulina antitimocito actúan sobre la producción de citocinas. (18) El cuadro familiar puede ser también tratado por medio de transplantes alogénicos de médula ósea. (14)

CONCLUSIÓN

Los síndromes Hemofagocíticos y HLH son entidades poco comunes y de presentación severa, asociado a factores genéticos, agentes infecciosos, neoplásico o autoinmune; con una alta mortalidad. Por lo que ante una fuerte sospecha diagnóstica se recomienda el iniciar el tratamiento específico; aunque este puede ser dificultado por la inseguridad diagnóstica y la falta de un marcador específico. Actualmente el protocolo HLH-94 (1) posee supervivencias de un 50% y hasta un 60% en los transplantados. (3) Diagnóstico que debe ser tomado en cuenta en niños con fiebre y esplenomegalia.

Debido a que la mortalidad, complicaciones y dificultad en diagnóstico y tratamiento es elevado.

RESUMEN

Los síndromes Hemofagocíticos (SHF) o síndromes de activación macrófaga (SAM) son entidades muy poco frecuentes caracterizados por la acumulación de macrófagos en diversos órganos o tejidos del cuerpo, fiebre esplenomegalia e ictericia.^(7,14) El diagnóstico es difícil en muchos casos debido aun criterio o la ausencia de hemofagocitosis, heterogeneidad clínica, posibilidad de regresión espontánea, antecedente infeccioso así como la falta de un marcador específico de la enfermedad.⁽³⁾ A pesar de ser infrecuentes son agresivos y pueden culminar con fallo multiorgánico, no son fáciles de diagnosticar por lo que debemos tener muy presente la clínica como una guía para no retrasar el manejo.⁽¹⁷⁾ La linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH) puede ser diagnosticada en asociación con enfermedades ma-

lignas, genéticas, auto inmunes e infecciosas y entre estas altamente asociado al virus de Epstein-Barr (EBV). ⁽⁷⁾ Siendo el diagnóstico un reto real para los médicos.

BIBLIOGRAFIA

1. Arico M, Janka G et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. Report of 122 children from the International Registry. FHL Study Group of the Histiocyte Society. *Leukemia* 1996;10: 197-203.
2. Astarriaga A, Fernández A. et al. Síndrome Hemofagocítico en la infancia: A propósito de 4 casos. *An Esp Pediatr* 1998; 49:289-93
3. Astarriaga A, Navajas A. et al. Dificultades en el diagnóstico de la linfohistiocitosis hemofagocítica familiar. *An Esp Pediatr* 2002, 56: 168-70
4. Emmenegger U, Frey U et al. Hyperferritinemia as indicator for intravenous immunoglobulin treatment in reactive macrophage activation syndromes. *Am J Hematol* 2001, Sep;68(1):4-10
5. Favara B. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: a hemophagocytic síndrome. *Semin Diagn Pathol* 1992; 9:63-74
6. Favara BE, Fellere AC, with members of the WHO Committee on Histiocytic/Reticulum cell Proliferations, and for the Reclassification Working Group of The Histiocytic Society. *Med Ped Oncology* 1997; 29: 157-66
7. Fisman DN, Hemophagocytic Syndromes and Infection, *Emerg Infect Dis* 2000; 6:6-9
8. Fujiwara F, Hibis et al. Hypercytokinemia in hemophagocytic syndrome. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1993;15:92-8.
9. Haddad E, Sulis ML et al. Frequency and severity of central nervous system lesions in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 1997;89:794-800
10. Henter JI, Elinder G et al. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. The FHL Study Group of the Histiocyte Society. *Semin Oncol* 1991; 18:29-33.
11. Herrero A, Ramírez et al. Síndromes Hemofagocíticos. *An Esp Pediatr* 1998; 49:230-36
12. Kist A, Ho AD et al. Decrease of natural killer cell activity and monokine production in peripheral blood of patients treated with recombinant tumor necrosis factor. *Blood* 1988; 72:344
13. Matzner Y, Behar A et al. Systemic leishmaniasis mimicking malignant histiocytosis. *Cancer* 1979;43:398-402.
14. Sastre Urgellés A. Síndromes hemofagocíticos: pensar en ellos ... porque existen. *An Esp Pediatr* 2002; 56:95-98
15. Scott R, Robb-Smith A. Histiocytic medullary reticulosis. *Lancet* 1939; 2: 194-8
16. Smith K, Skelton H et al. Military Medical Consortium for Applied Retroviral Research. Cutaneous histopathologic, immunohistochemical, and clinical manifestations in patients with hemophagocytic syndrome. *Arch Dermatol* 1992; 128: 193-200.
17. Sault Rubio JA, García Bernabeu V et al. Síndromes de activación del Macrófago: Un reto diagnóstico. *An Esp Pediatr* 2002; 56: 165-67
18. Stephan JL, Donadieu J et al. Treatment of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with antithymocyte globulins, steroids, and cyclosporin A. *Blood* 1993;82:2319-23.
19. Yang CW, Pan MJ et al. Leptospirosis: an ignored cause of acute renal failure in Taiwan. *Am J Kidney Dis* 1997;30:840-5.