

Síndromes hemofagocíticos: pensar en ellos... porque existen

A. Sastre Urgellés

Unidad de Hematooncología Pediátrica. Hospital Infantil La Paz. Madrid.

(*An Esp Pediatr* 2002; 56: 95-98)

Los síndromes hemofagocíticos o histiocitosis hemofagocíticas son cuadros poco conocidos en los cuales se acumulan células de tipo macrófago en diferentes órganos y tejidos como hígado, bazo, médula ósea, etc., siendo el hallazgo característico la presencia de hemofagocitosis. Su importancia radica en su posible gravedad: pueden ser cuadros muy agresivos y evolucionar en poco tiempo de forma fulminante con un fallo multiorgánico letal, antes de que sea posible establecer un diagnóstico¹. Por otro lado, el diagnóstico es precisamente el caballo de batalla en estos procesos^{1,2}, pues en muchas ocasiones no es fácil demostrar la existencia de hemofagocitosis, aun cuando se sospeche clínicamente la enfermedad y se realicen los estudios patológicos correspondientes, causando retrasos en el inicio del tratamiento que pueden resultar fatales. Los dos trabajos publicados en este número son un claro ejemplo de esta situación^{1,2}.

Véanse las páginas 165-170

A muchos pediatras, el término "histiocitosis hemofagocítica" les hace pensar en "una de esas enfermedades raras", tan poco frecuentes que casi no merece la pena considerar y estudiar, en la creencia de que nunca se encontrarán ante un cuadro de este tipo. Por otro lado, otros no sabrán "catalogar" estos síndromes, y seguro que se plantean preguntas como: ¿son cuadros benignos o malignos?; ¿son de etiología infecciosa, inmune o neoplásica?; ¿son congénitos o adquiridos?

No es sorprendente la confusión y el desconocimiento que rodea a estos síndromes. Aunque están descritos desde hace tiempo, el problema es que han recibido nombres muy diferentes en la bibliografía como infiltración linfohistiocítica generalizada, reticulosis hemofagocítica familiar, reticulosis histiocítica familiar, linfohistiocitosis

familiar, etc., y esto sólo para las formas familiares. En el caso de las formas secundarias, se han nombrado como síndromes hemofagocíticos asociados a virus, síndrome de activación macrófaga, síndrome del histiocito activado, síndromes hemofagocíticos reactivos.

En 1987, un grupo internacional multidisciplinario, The Histiocyte Society, propuso un sistema para clasificar las histiocitosis desde el punto de vista patológico³. Gracias a ello, durante la pasada década se han unificado criterios de diagnóstico, y el panorama se ha aclarado considerablemente. Los síndromes hemofagocíticos se clasificaron como histiocitosis de clase II, e incluía dos entidades que cursan clínicamente de forma similar: la linfohistiocitosis hemofagocítica familiar, con un componente hereditario, y los síndromes hemofagocíticos reactivos o secundarios, en los cuales no hay antecedente familiar y sí existe otra enfermedad asociada (infección, neoplasia, proceso autoinmune, etc.). En la clasificación ya mencionada, las histiocitosis de clase I correspondían a las histiocitosis de células de Langerhans (histiocitosis X) y las de clase III a las poco frecuentes histiocitosis malignas. Posteriormente, en 1997, la clasificación primitiva se revisó y actualizó⁴, y el resultado fue una clasificación basada en la histogénesis: se establecen dos categorías, según el comportamiento biológico de los diferentes procesos y dentro de cada categoría, se clasifican los cuadros clínicos según el tipo de célula predominante en la lesión. En la categoría I se encuadran los procesos histiocíticos con comportamiento biológico variable: la histiocitosis de células de Langerhans, los síndromes hemofagocíticos y la enfermedad de Rosai-Dorfman. En la categoría II se incluyen los procesos histiocíticos malignos. No obstante, esta reclasificación ha tenido poca difusión, y lo cierto es que cuando se habla de síndromes hemofagocíticos se siguen encuadrando como histiocitosis de clase II según la clasificación de 1987.

Como ya se ha mencionado, pueden distinguirse dos cuadros dentro de los síndromes hemofagocíticos, que

Correspondencia: Dra. A. Sastre Urgellés.
Unidad de Hematooncología Pediátrica. Hospital Infantil La Paz.
Pº de la Castellana, 261. 28046 Madrid.
Correo electrónico: 37361@eresmas.net

Recibido en noviembre de 2001.

Aceptado para su publicación en noviembre de 2001.

se diferencian por su forma de presentación. La linfohistiocitosis hemofagocítica familiar es una enfermedad rara, descrita en 1952 por Farquhar y Claireaux⁵: llamaron reticulosis familiar hemofagocítica a una enfermedad de curso rápidamente fatal observada en dos hermanos. La incidencia anual se estima en 1 caso por millón de niños. La edad de comienzo es generalmente inferior a los 2 años (80%), y el 65% en menores de 6 meses. Es algo más frecuente en varones (67%). La familiaridad advertida en muchos casos hace suponer la posibilidad de una herencia autosómica recesiva, aunque el 25% de casos no son familiares, y aunque no se ha identificado un marcador genético aún, sí se han descrito alteraciones del cromosoma 9q⁶.

En las formas secundarias, la primera reseña corresponde a Risdall et al⁷, quienes describieron en 1979 un síndrome clínico caracterizado por proliferación de histiocitos neoplásicos con fenómenos de hemofagocitosis, asociado a infección por virus, y que llamaron síndrome hemofagocítico asociado a virus; posteriormente este síndrome se ha descrito asociado con todo tipo de infecciones⁸, y con patología no infecciosa que produzca estrés inmunológico, como linfomas y leucemias, síndromes mielodisplásicos, carcinomas, etc., e, incluso, relacionado con transfusiones recientes de hemoderivados y alimentación parenteral prolongada que incluya lípidos solubles. En conjunto se habla de síndromes hemofagocíticos reactivos o secundarios. Es difícil conocer su frecuencia, pues posiblemente está infradiagnosticado, ya que en los casos leves se produce la curación rápida con el tratamiento etiológico, y en los casos fatales, la muerte, si no se realiza el estudio necrópico, se atribuye a complicaciones de la enfermedad de base.

En cuanto a la etiopatogenia de estos cuadros, aunque se han conseguido algunos avances recientemente, no se conoce aún exactamente cuáles son los mecanismos desencadenantes del proceso. Durante la fase aguda de la enfermedad se encuentran niveles altos de gran cantidad de citocinas: interferón gamma (IFN- γ), interleucinas IL-1, IL-2, receptor de IL-2, factor de necrosis tumoral alfa y gamma (TNF- α y TNF- γ), entre otras⁹. Se piensa por ello que existe una inapropiada y excesiva respuesta inmunológica por parte de los linfocitos, sobre todo T, que proliferarían incontroladamente y producirían una hiper-citocinemia, responsable a su vez de la activación de los macrófagos. La hemofagocitosis y la infiltración histiocitaria son el resultado de esta "hiperactividad macrofágica". La liberación masiva de citocinas es la responsable de los síntomas observados en la enfermedad: fiebre por liberación de prostaglandina E (PGE₂), hiperlipemia por inhibición de lipoproteinlipasa, disfunción hepática por acción de TNF- α y TNF- γ , liberación de factores tisulares procoagulantes que originan una coagulación intravascular diseminada, etc., son algunos ejemplos. Los niveles de citocinas se normalizan cuando remite la sintomatología⁹. En la linfocitosis hemofagocítica familiar existe ade-

más una ausencia de actividad de las células *natural killer* (NK) en los pacientes, y en sus familiares se puede encontrar una disminución de dicha actividad¹⁰.

Por otra parte, en algunos trabajos se ha demostrado en los síndromes hemofagocíticos la existencia de alteraciones cromosómicas en células hemopoyéticas (linfocitos T sobre todo), con o sin clonalidad, en particular, en los síndromes asociados a virus de Epstein-Barr (VEB)^{11,12}. Aún no se conoce si el incremento de citocinas induciría la aparición de clones celulares con alteraciones cromosómicas; o bien, el síndrome hemofagocítico podría ser una enfermedad neoplásica, siendo el clon anormal el responsable de la hiperproducción de citocinas.

En cualquier caso, no se ha podido establecer el mecanismo causal de la puesta en marcha de la activación incontrolada de los linfocitos T. En las formas secundarias, un agente infeccioso podría alterar la función de linfocitos T, ocasionando la producción excesiva de linfocinas.

Aunque la anatomía patológica es decisiva para el diagnóstico de estos cuadros¹³, lo cierto es que no existen hallazgos específicos de la enfermedad. Se observa un infiltrado difuso, constituido de forma predominante por monocito-macrófagos maduros de características morfológicas e inmunohistoquímicas normales, acompañados por linfocitos y células plasmocitoides¹⁴. Se localizan principalmente en medula ósea (MO), bazo, hígado, nódulos linfáticos y sistema nervioso central (SNC). Los histiocitos no presentan atipias, y aparecen activados, con abundante citoplasma, distendido por la marcada fagocitosis de elementos formes de la sangre, principalmente eritrocitos. La MO es el tejido que con más frecuencia se examina para establecer el diagnóstico de la enfermedad, por su fácil obtención aún en casos de afectación grave del paciente. Puede haber pancitopenia, pero es más frecuente la hipoplasia aislada de la serie granulocítica; incluso puede ser normal o hiper celular en las fases iniciales de la enfermedad, sobre todo en las formas primarias, siendo ésta una de las causas que dificulta el diagnóstico precoz y cierto de la enfermedad. Además, debe tenerse en cuenta que la hemofagocitosis es un hallazgo bastante frecuente en las biopsias de MO o de otros tejidos, y no patognomónico de los síndromes hemofagocíticos, por lo cual para establecer un diagnóstico de la enfermedad hay que considerar los datos clínicos y de laboratorio conjuntamente¹³.

Las manifestaciones clínicas de estos procesos pueden ser inicialmente bastante inespecíficas. En la linfohistiocitosis hemofagocítica familiar suele tratarse de un lactante con fiebre de origen desconocido, resistente a antibióticos (presente en el 91% de casos), retraso ponderal, palidez, anorexia e irritabilidad. Es frecuente la hepatomegalia (94%) y la esplenomegalia (98%). Puede haber linfadenopatías, exantema maculopapular rojo o púrpura¹⁵. Al progresar la enfermedad, la hepatosplenomegalia adquiere grandes proporciones, sobre todo el bazo, que

alcanza un enorme tamaño. Aparece ictericia, ascitis, edema especialmente periorbitario, exantema y diátesis hemorrágica. En el 20% de los niños existen síntomas neurológicos (convulsiones, meningismo)¹⁶. La evolución es generalmente fatal, produciéndose la muerte antes de las 6 semanas del comienzo de la enfermedad por sepsis, sangrado o afectación del SNC. Otras veces cursa con remisiones parciales de la sintomatología, antes de adoptar un curso fulminante, como ocurrió en el caso que se presenta en este número de la revista.

Las formas secundarias se observan con más frecuencia en pacientes inmunodeprimidos, a cualquier edad. Pero pueden presentarse en un niño previamente sano, en particular las formas asociadas a procesos virales¹⁷ y, sobre todo, con el VEB. El cuadro es en todo similar al descrito en la linfocitosis hemofagocítica familiar, siendo menos frecuente la afectación del SNC. Además, estarán presentes los síntomas de la enfermedad de base. Hay formas leves, que evolucionan favorablemente sin medidas extraordinarias, pero hay también casos con disfunción multiorgánica de curso fatal¹⁸.

Los exámenes complementarios son importantes para el diagnóstico, aunque no existen alteraciones específicas de la enfermedad¹⁵. Al inicio del cuadro puede haber citopenias de una o varias líneas celulares, pero evolucionan hacia una pancitopenia resistente a terapias sustitutivas. Suele existir cierto grado de disfunción hepática¹⁹, con discreto aumento de GOT/GPT y bilirrubina e hipalbuminemia. La coagulopatía es característica, con una hipofibrinogenemia sin coagulación intravascular diseminada (CID), pues son normales los factores V y VIII, y no aparecen productos de degradación de la fibrina (PDF). La ferritina se encuentra elevada a varias veces los valores normales¹⁵. La hiperlipemia, con aumento de triglicéridos (TG) y prebetalipoproteínas, siendo el colesterol normal, es un hallazgo casi constante y característico. Puede haber disfunción de la inmunidad celular, con disminución de la actividad NK¹⁰. Si se produce una remisión clínica transitoria, todas estas alteraciones se normalizan⁹.

En MO se puede encontrar pancitopenia, con proliferación de histiocitos y hemofagocitosis; pero esto ocurre al comienzo en menos de un tercio de los casos, lo cual obliga a exámenes repetidos hasta evidenciarse la infiltración histiocitaria y la hemofagocitosis.

El líquido cefalorraquídeo (LCR) es normal en 50%, y en el resto muestra pleocitosis leve (< 100 células/ μ l, con linfocitos y algún histiocito) con hiperproteinorraquia (70-300 mg/ml) y fenómenos de hemofagocitosis, según el grado de evolución de la enfermedad¹⁶.

Establecer el diagnóstico no es tarea fácil, y es fundamental realizarlo rápidamente, pues la evolución puede ser fatal en pocos días. La linfocitosis hemofagocítica familiar se debe sospechar por la clínica: niño pequeño con fiebre de origen desconocido, afectación del estado general y hepatosplenomegalia, y por los hallazgos de la-

boratorio: citopenias, hipertriglicerinemias, ferritina elevada, fibrinógeno bajo. Para confirmar el diagnóstico se requiere demostrar la existencia de infiltrado linfocítico con eritrofagocitosis en MO, LCR, ganglio linfático, hígado o bazo¹³. Este punto es generalmente el mayor obstáculo para establecer con certeza el diagnóstico, pues es frecuente que en un primer examen de la muestra analizada no se encuentren los fenómenos de hemofagocitosis, y son necesarias biopsias repetidas para su observación. Además, debe existir historia familiar documentada de otro miembro afectado, aunque, dada la herencia autosómica recesiva puede no haber antecedentes. Y siempre se debe realizar una exhaustiva búsqueda para identificar un posible agente infeccioso causal, y descartar así que se trate de una forma secundaria.

Los síndromes hemofagocíticos reactivos probablemente están infradiagnosticados, pues muchos médicos sencillamente no piensan en estos trastornos como opción ante muchos pacientes que podrían ser candidatos al diagnóstico por el tipo de cuadro clínico que presentan. Los criterios diagnósticos de los síndromes hemofagocíticos reactivos según The Histiocyte Society¹³ aparecen recogidos en la tabla 1.

Para el diagnóstico diferencial hay que considerar procesos infecciosos y malignos capaces de causar hepatosplenomegalia importante.

La evolución, para la linfocitosis hemofagocítica familiar, sin tratamiento es invariablemente fatal, con una supervivencia media de 2 meses desde el diagnóstico. La quimioterapia consigue frenar la proliferación celular y corregir las alteraciones inmunológicas que inducen la activación incontrolada de células T y macrófagos. Se asocian VP-16, vinblastina y dexametasona, y metotrexato in-

TABLA 1. Criterios diagnósticos en síndromes hemofagocíticos

<i>Criterios clínicos</i>
Fiebre: duración \geq 7 días, con picos \geq de 38,5 °C
Esplenomegalia: \geq 3 cm del reborde costal
<i>Criterios de laboratorio</i>
Citopenia: de 2 o más líneas celulares en sangre periférica, no causada por hipoplasia o displasia de medula ósea
Hb \leq 9 g/dl
Plaquetas \leq $100 \times 10^9/l$
Neutrófilos \leq $1,0 \times 10^9/l$
Hipertrigliceridemia \geq 3 DE valores normales para cada edad o hipofibrinogenemia \geq 1,5 g/l
<i>Criterios histopatológicos</i>
Hemofagocitosis en medula ósea, bazo o ganglio linfático.
No evidencia de malignidad

Se requieren todos los criterios para el diagnóstico de síndrome hemofagocítico. Para el diagnóstico de linfocitosis hemofagocítica familiar se requiere además una historia familiar de un caso previo. La consanguinidad de los padres es sugerente de la enfermedad. Puede no encontrarse hemofagocitosis en el momento de la presentación, por lo cual será preciso repetir biopsias no sólo de medula ósea, sino también de hígado, ganglio linfático o bazo (punción-aspiración con aguja fina).

tratecal en casos de afectación del SNC²⁰. Pero con quimioterapia se consiguen sólo remisiones transitorias, la supervivencia a los 5 años es sólo del 10%. El trasplante alogénico de progenitores hemopoyéticos es el tratamiento de elección, con 45-66% de supervivencia a los 5 años^{21,22}. Se obtienen mejores resultados si el paciente está en remisión clínica en el momento de realizar el trasplante. La dificultad está en encontrar un donante histocompatible a tiempo. Por ello, tras diagnosticar la enfermedad, se debe comenzar rápidamente un tratamiento quimioterápico y comenzar la búsqueda de un donante adecuado, familiar o en bancos de médula o una unidad de sangre de cordón umbilical.

Las drogas con efecto sobre la producción de citocinas, como ciclosporina^{20,23} y la gammaglobulina antitimocito son útiles también. En el futuro, los anticuerpos monoclonales anticitocinas pueden desempeñar un papel importante en el control de la enfermedad.

En los síndromes hemofagocíticos reactivos secundarios a infección, la evolución es imprevisible, desde la resolución rápida del cuadro (46-70% de casos) al fallecimiento por la enfermedad causal o por fallo multiorgánico. El tratamiento debe ir dirigido contra el agente etiológico, si se conoce, y debe complementarse con medidas de soporte (transfusiones, antibióticos, etc.). Medidas como la plasmaféresis o la exanguinotransfusión, al conseguir retirar el exceso de citocinas circulantes pueden producir remisiones, pero de corta duración. Puede ser útil asociar drogas con efecto inmunomodulador: corticoides, ciclosporina, inmunoglobulina a altas dosis, e incluso se administra quimioterapia, para frenar la desordenada proliferación de linfocitos y macrófagos, en particular en los casos secundarios a VEB²⁴⁻²⁶.

BIBLIOGRAFÍA

- Soult Rubio JA, García Bernabeu V, Sánchez Álvarez MJ, Muñoz Sáez M, López Castilla JD, Tovaruela Santos A. Síndrome de activación del macrófago: un reto diagnóstico. *An Esp Pediatr* 2002; 56: 165-167.
- Astigarraga I, Navajas A, Fernández-Teijeiro A, Latorre, Aldamiz-Echevarría L. Dificultades en el diagnóstico de la linfohistiocitosis hemofagocítica familiar. *An Esp Pediatr* 2002; 56: 168-170.
- Chu T, D'Angio GJ, Favara B, Ladisch S, Nesbit M, Pritchard J. By the Writing Group of the Histiocyte Society. Histiocytosis syndromes in children. *Lancet* 1987; 208-209.
- 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 Oncol* 1997; 29: 157-166.
- Farquhar J, Claireaux A. Familial haemophagocytic reticulosis. *Arch Dis Child* 1952; 27: 519-525.
- Ohadi M, Lalloz MR, Sham P, Zhao J, Dearlove AM, Shiach C et al. Localization of a gene for familial hemophagocytic lymphohistiocytosis at chromosome 9q21.3-22 by homozygosity mapping. *Am J Hum Gene* 1999; 64: 165-171.
- Risdall RJ, McKenna RW, Nesbit ME, Krivit W, Balfour HH, Simmons RL et al. Virus associated hemophagocytic syndrome. A benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. *Cancer* 1979; 44: 993.
- Ningsanond V. Infection associated hemophagocytic syndrome: A report of 50 children. *J Med Assoc Thai* 2000; 83: 1141-1149.
- Osugi Y, Hara J, Tagawa S, Takai K, Hosoi G, Matsuda Y et al. Cytokine production regulating Th1 and Th2 cytokines in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 1997; 89: 4100-4103.
- Sullivan KE, Delaat CA, Douglas SD, Filipovich AH. Defective natural killer cell function in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis and in first degree relatives. *Pediatr Res* 1998; 44: 465-468.
- Kaneko Y, Maseki N, Sakurai M, Ido M, Tsunematsu Y, Mizutani S et al. Clonal and non-clonal karyotypically abnormal cells in haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 1995; 90: 48-55.
- Ito E, Kitazawa J, Arai K, Otomo H, Endo Y, Imashuku S et al. Fatal Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis with clonal karyotype abnormality. *Int J Hematol* 2000; 71: 263-265.
- Henter JI, Elinder G, Ost A, and the FHL Study Group of the Histiocyte Society: Diagnostic guidelines for hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Semin Oncol* 1991; 18: 29-33.
- Favara BE. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: A hemophagocytic syndrome. *Semin Diag Pathol* 1992; 9: 63.
- Imashuku S, Hibi S, Todo S. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in infancy and childhood. *J Pediatr* 1997; 130: 352-357.
- Haddad E, Sulis ML, Jabado N, Blanche S, Fischer A, Tardieu M. Frequency and severity of central nervous system lesions in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 1997; 89: 794-800.
- Stephan JL, Galambun C. Reactive hemophagocytic syndrome in children. *Arch Pediatr* 2000; 7: 278-286.
- Gauvin F, Toledano B, Champagne J, Lacroix MD J. Reactive hemophagocytic syndrome presenting as a component of multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 2000; 28: 3341-3345.
- De Kerguenec C, Hillaire S, Molinie V, Gardin C, Degott C, Erlinger S et al. Hepatic manifestations of hemophagocytic syndrome: A study of 30 cases. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 852-857.
- Henter JL, Arico M, Egeler RM, Elinder G, Favara BE, Filipovich AH et al. HLH-94: A treatment protocol for the hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Med Ped Oncol* 1997; 28: 342-347.
- Blanche S, Caniglia M, Girault D, Landman J, Griscelli C, Fischer A. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with chemotherapy and bone marrow transplantation: A single center study of 22 cases. *Blood* 1991; 78: 51-54.
- Imashuku S, Hibi S, Todo S, Sako M, Inoue M, Kawa K et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with hemophagocytic syndrome (HPS) in Japan. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23: 569-572.
- Abella EM, Kirk Schultz JA, Ravindranath Y. Treatment of familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis with cyclosporine A. *J Pediatr* 1997; 130: 467-470.
- Imashuku S. Advances in the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Int J Hematol* 2000; 72: 1-11.
- Larroche C, Bruneel F, Andre MH, Bader-Meunier B, Baruchel A, Tribout B et al. Intravenously administered gamma-globulins in reactive hemophagocytic syndrome. Multicenter study to assess their importance, by the immunoglobulins group of experts of CEDIT of the AP-HP. *Ann Med Interne (Paris)* 2000; 151: 533-539.
- Imashuku S, Hibi S, Ohara T, Iwai A, Sako M, Kato M et al. Effective control of Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis with immunochemotherapy. *Histiocyte Society. Blood* 1999; 93: 1869-1874.