

Síndrome hemafagocítico reactivo

Rogelio A. Paredes-Aguilera*

Definición

La reticulosis histiocítica medular (RHM) es una enfermedad rara, descrita en 1939 por Scott y Robb-Smith caracterizada por fiebre, ataque al estado general, adenomegalia, hepatoesplenomegalia, pancitopenia progresiva, curso clínico agresivo con pobre respuesta a la terapéutica disponible y una evolución fatal. Desde el punto de vista morfológico, la RHM se caracteriza por proliferación neoplásica de los histiocitos y un fenómeno de hemofagocitosis prominente que afecta la región medular de los ganglios linfáticos, hígado, bazo y médula ósea. En 1966 Rappaport introdujo el término de histiocitosis maligna (HM) para describir esta condición. Si bien durante muchos años se consideró que los pacientes con RHM eran portadores de HM muy pronto se hizo aparente sobre la base de los hallazgos anatomopatológicos variables de un paciente a otro, en la dificultad de dilucidar la naturaleza maligna o reactiva de la enfermedad y en la evolución clínica, que no se trataba de una sola enfermedad, sino de una constelación de enfermedades. En 1979 Risdall y cols. reportaron 19 pacientes inmunodeprimidos con diferentes afecciones virales, que presentaban cuadro clínico y morfológico indistinguible de RHM, solo que los estudios practicados no lograron confirmar el diagnóstico y en la mayoría de los casos, las manifestaciones clínicas y hematológicas remitieron, al mejorar la enfermedad de base. En el pasado reciente, el hecho de saber que el síndrome hemofagocítico (SH) podía asociarse no sólo con ciertas infecciones, sino también con enfermedades hematológicas, inmunológicas, neoplásicas, uso de drogas, etc., hizo que algunos autores propusieran la denominación de síndrome

hemofagocítico reactivo (SHR) para abarcar todas las etiologías mencionadas. El análisis de los informes de RHM indica que los casos reportados incluían dos entidades distintas: HM y SHR.

Clasificación

Las histiocitosis identifican un grupo de enfermedades cuyo rasgo distintivo común es la proliferación y acumulación de macrófagos y células dendríticas. Se ha propuesto una nueva nomenclatura que las agrupa de la siguiente manera:

- 1) Trastornos que involucran a las células dendríticas
- 2) Trastornos que involucran a los macrófagos
- 3) Procesos malignos.

En el grupo 1 las histiocitosis de células de Langerhans constituyen con mucho la enfermedad más común, mientras que en el grupo 2 las linfocitosis hemofagocíticas (LHH) representan los trastornos más frecuentes. Las LHH son un grupo heterogéneo de enfermedades entre las cuales es posible diferenciar dos entidades patológicas distintas que son prácticamente indistinguibles desde el punto de vista clínico: 1) LHH primaria o LHH familiar (LHHF) que es una enfermedad autosómica recesiva y 2) LHH secundaria a SHR.

Etiología

El SHR se ha asociado previamente con varios tipos de virus incluyendo los del grupo Herpes (simplex, Varicela-Zoster, Epstein-Barr, citomegalovirus [CMV]), ECHO, influenza, parainfluenza, hepatitis, sarampión, adenovirus, parvovirus y VIH.

*Instituto Nacional de Pediatría

Estudios posteriores demostraron que las enfermedades bacterianas, también podían desarrollar SHR. En los últimos años se ha comprobado que ciertas infecciones micóticas, por protozoarios o rickettsias, la ingestión de medicamentos, las enfermedades autoinmunes, la alimentación parenteral prolongada, la paniculitis histiocítica citofágica, los procesos proliferativos malignos y el cáncer pueden dar origen también a SHR.

Fisiopatología

Si bien la patogenia de este trastorno no ha sido aún dilucidada, se ha postulado que puede ser el resultado de un desequilibrio en la inmunorregulación, determinada por una activación de los linfocitos T que puede desarrollarse como respuesta a una infección fulminante y como consecuencia de esto, una activación de una serie de complejas vías interaccionantes o como componente de una reacción inmunológica excesiva, desencadenada por una infección u otros factores y por una incapacidad del huésped para regular esta respuesta inmune y restablecer el equilibrio homeostático, probablemente por un defecto subyacente en la inmunidad celular de tipo congénito o adquirido.

Cuadro clínico

Los síntomas y signos más precoces son fiebre elevada, palidez, pancitopenia progresiva, hepatoesplenomegalia, exantema, ictericia y crisis convulsivas. En ocasiones pueden aparecer manifestaciones pulmonares secundarias a la proliferación y acumulación de histiocitos, que hacen el diagnóstico diferencial con un proceso infeccioso muy difícil.

Diagnostico de laboratorio

Las principales características del laboratorio en el momento del diagnóstico se resumen a continuación:

La mayoría de los enfermos presenta algún tipo de citopenias siendo las más frecuentes la trombocitopenia y la anemia, y menos frecuente la

neutropenia. El recuento plaquetario se ha utilizado como un indicador de actividad de la enfermedad, porque su número aumenta durante la remisión y disminuye durante las recaídas. La hipofibrinogenemia y la CID también son hallazgos constantes. La hipertrigliceridemia es un hallazgo común y los niveles séricos de triglicéridos también se han utilizado como indicador de actividad de la enfermedad. Las alteraciones hepáticas son frecuentes e incluyen hiperbilirrubinemia, elevación de las enzimas aspartato amino transferasa (AST), alanina amino transferasa (ALT), y deshidrogenasa láctica (DHL), y generalmente reflejan el grado de infiltración hepática. Los niveles de DHL también se correlacionan con las manifestaciones clínicas y su determinación se ha utilizado para valorar la evolución. También e han informado niveles elevados de ferritina sérica en la mayoría de los enfermos.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento es suprimir la activación no regulada de los linfocitos T y los macrófagos, si se identifica un agente desencadenante debe iniciarse tratamiento específico si existe alguno disponible. Es probable que en la mayoría de los casos no pueda administrarse un tratamiento específico, pero es importante iniciar tratamiento inmunosupresor en forma precoz, sobre todo si las manifestaciones clínicas siguen un curso progresivo y se observa un deterioro de las condiciones generales del enfermo que llegan a poner en peligro la vida. En nuestro servicio estamos utilizando un protocolo de tratamiento que incluye la dexametasona por su reconocida capacidad para penetrar la barrera hematoencefálica y que debe incluirse en la terapia de primera línea sobre todo en aquellos pacientes con compromiso del SNC, y el etopósido (VP-16) por su acción citotóxica selectiva sobre macrófagos/histiocitos el cual utilizamos a la dosis de 150mgm²sc/dosis 2 veces por semana durante 2 a 4 semanas, después de la cuarta semana se procede a la administración una vez por semana durante 4 semanas y posteriormente se suspende. El protocolo incluye la utilización de gammaglobulina a la dosis de 400mgkgdía durante 5 días (dosis total 2 gr/kg) durante la primera semana, y a partir de la 3ª

semana ciclosporina A a la dosis de 5-10 mg/kg/día vía oral hasta alcanzar niveles terapéuticos (75-200ng/dL) durante 2 a 6 semanas. El tratamiento se suspende en aquellos pacientes en quienes se ha obtenido una remisión completa generalmente a la altura de la octava semana de tratamiento, lo que permite evitar trasplante de médula ósea si se trata-se de un SHR. Los casos de LHHF se utiliza el protocolo de tratamiento de Henter y cols el cual se administra por periodos más prolongados

Pronostico

El pronóstico ha sido particularmente desfavorable en niños menores de 1 año de edad, y se ha informado que niños menores de 3 años tuvieron mortalidad de 60% en contraste con los mayores de 3 años que solo tuvieron mortalidad de 38%. La causa de muerte se atribuyó a septicemia fulminante durante la fase de aplasia, a CID o a falla orgánica múltiple.

Referencias

1. **Risdall RJ, Brunning RD, Hernandez JI, Gordon DH.** Bacterial-Associated hemophagocytic syndrome. *Cancer* 1984;54:2968-2972.
2. **Henter JI, Elinder G, Ost A.** Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Semin Oncol* 1991; 18 (1):29-33.
3. **Henter JI, Elinder G, Soder O, Hansson M, Andersson B, Andersson U.** Hypercytokinemia in familiar hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 1991;78: 2918.
4. **Ohga S, Matsuzaki A, Nichizaki M, et al.** Inflammatory Cytokines in Virus associated Hemophagocytic syndrome Interferon-gamma as a sensitive indicator of disease activity. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1993;15(3): 291-298.
5. **Fujiwara F, Hibi S, Imashuku S.** Hypercytokinemia in Hemophagocytic Syndrome. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1993; 15 (1):92-98.
6. **Favara BE.** Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: A Hemophagocytic Syndrome. *Semin Diagn Pathol* 1992;9(1):63-74.
7. **Henter JI, Arico M, Elinder G, Imashuku S, Kanka G.** Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis, primary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis- *Clin Hematol/ Oncol Nort Am* 1998;12(2):417-433.
8. **Janka G, Imashuku S, Elinder G, Schneider M, Henter JI.** Infection -and malignancy- associated hemophagocytic syndromes, Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Clin Hematol/Oncol Nort Am* 1998;12(2):435-444.
9. **Fischer A, Virelizier J.L., Seisdedos A, Pérez N, Nezelof C, Griscelli C.** Treatment of four patients with erythrophagocytic Lymphohistiocytosis by a combination of epipodophyllotoxin, Steroids, Intrathecal Methotrexate, and Cranial Irradiation. *M Pediatrics* 1985;76 (2):263-268.
10. **Watson HG, Goulden NJ, Manson LM et al.** Virus – associated haemophagocytic syndrome:further evidence for a T-cell mediated disorder. *Br J. Haematol* 1994;86:213-215.
11. **Oyama Y, Amano T, Hirakawa S, Hironaka K, Suzuki S, Ota Z.** Haemophagocytic Syndrome treated with cyclosporin A: A T cell disorder? *Br J Haematol* 1989;73:276-278 .
12. **Gill DS, Spencer A.** Cobcroft. High-dose gamma-globulin therapy in the reactive haemophagocytic syndrome ? *Br J Haematol* 1994;88:204-206
13. **Risdall RJ, McKenna RW, Nesbit MG, et al.** Virus associated hemophagocytic syndrome. *Cancer* 1979; 44: 993-1002.