



Linfohistiocitosis hemofagocítica: a propósito de un caso

René Bourlon Cuéllar,* María Argentina Sandia Zerpa**

RESUMEN

El síndrome hemofagocítico es un trastorno caracterizado por proliferación generalizada, no maligna de histiocitos, con marcada actividad hemofagocítica. Esta enfermedad se relaciona con un defecto en la citotoxicidad celular con participación del gen perforina. Su incidencia no es del todo conocida, ya que casi todos los casos se subdiagnostican. La linfohistiocitosis se clasifica en: primaria, genéticamente determinada y adquirida. Ésta última se relaciona con infecciones virales (EBV, CMV, HSV), bacterianas (*Mycobacterias*, *Brucella*, *Haemophilus*, *Staphylococcus*), micóticas, parasitarias, neoplasias, collagenosis, inmunodeficiencias primarias y fármacos. El cuadro clínico se caracteriza por: fiebre, esplenomegalia, disfunción hepática, linfoadenomegalia, rash, alteraciones neurológicas, anemia y citopenia, con al menos dos series afectadas. Desde el punto de vista histopatológico, la existencia de hematofagocitosis en la médula ósea, en el bazo y en los ganglios linfáticos, la falta de hallazgos malignos y 2% de células con actividad hemofagocítica son suficientes para el diagnóstico. Los hallazgos clínicos pueden explicarse con la producción prolongada y sostenida de concentraciones elevadas de citocinas circulantes, originadas por histiocitos activados y células T. Los objetivos del tratamiento consisten en: excluir otras causas del complejo sintomático; identificar cofactores infecciosos potenciales que puedan requerir manejo específico; establecer la extensión de la enfermedad y recolectar material para la futura caracterización de factores genéticos subyacentes. Se utilizan agentes que interrumpen la función de los macrófagos activados, histiocitos y células T: etopósido, esteroides y dosis altas de IgG IV, ciclosporina A, globulinas antitimocito, así como medidas de apoyo.

Palabras clave: linfohistiocitosis hemofagocítica, y en porfirina, infecciones virales.

ABSTRACT

The hemophagocytic syndrome is a disorder characterized by a non malignant, generalized proliferation of histiocytes, with an increased hemophagocytic activity. This entity has been related to a defect in perforin-mediated cytotoxicity. The incidence is not well known since many cases are misdiagnosed. Lymphohistiocytosis can be either primary (hereditary or genetically determined) or secondary (acquired). It is associated to viral (EBV, CMV, HSV), bacterial (*Mycobacterium*, *Brucella*, *Haemophilus*, *Staphylococcus*), mycotic or parasitic infections, neoplasia, collagen-related diseases, primary immunodeficiencies and drugs. Clinical manifestations consist of: fever, esplenomegaly, hepatic dysfunction, lymph node enlargement, rash, neurological changes, anemia and cytopenia, with at least two affected series. The presence of hemophagocytosis in bone marrow, spleen and lymph nodes, without evidence of malignancy, and 2% of cells with hemophagocytic activity are quite enough for the diagnosis. The clinical features can be explained by the prolonged and sustained production of high levels of circulating cytokines, originated from activated histiocytes and T cells. The aims of treatment are: to exclude other causes of the group of symptoms; to identify potential infectious factors that require specific treatment; to establish the duration of the disease, and to collect material for further characterization of genetic factors. The use of agents that suspend the function of the activated macrophages, histiocytes and T cells has been proposed: etoposide, steroids, high doses of IV IgG, cyclosporine A, antithymocyte globulins, as well as support measurements.

Key words: haemophagocytic lymphohistiocytosis, porphyrin, viral infections.

* Departamento de Medicina Interna.

** Residente de tercer año de medicina interna.
Hospital Ángeles del Pedregal.

Correspondencia: Dr. René Bourlon C. Hospital Ángeles del Pedregal. Consultorio 937. Camino Santa Teresa núm. 1055, col. Héroes de Padierna, México, DF. E-mail: rene6@prodigy.net.mx
Recibido: agosto, 2004. Aceptado: febrero, 2005.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

Paciente masculino de 43 años de edad, oriundo de Australia y procedente de Indonesia, con antecedente de drenaje de absceso superficial en la fossa ilíaca izquierda y bajo tratamiento antibiótico con ciprofloxacino dos semanas previas al inicio del padecimiento actual, el cual cuenta con 14 días al momento de su ingreso. Éste consistió en: fiebre no cuantificada, astenia y adinamia, pérdida de peso (alrededor de 3 kg) y afectación al estado general. A la exploración física se encontró: T 38.8°C, TA 100/60, FC 120 x', FR 28 x', con palidez cutaneomucosa

++, deshidratado y sin adenomegalias, con esplenomegalia a 15 cm por debajo del reborde costal izquierdo. En su valoración inicial se encontró: hemoglobina 9.6 g/dL, hematocrito 26.6%, plaquetas 55,000, leucocitos 4×10^3 , neutrófilos 50%, linfocitos 30%, monocitos 11%, con plaquetas gigantes, poiquilo y anisocitosis ++. Hiponatremia hipotónica hipovolémica, con sodio de 130 mEq/L, proteínas 4.29 g/dL, albúmina 2.1 g/dL, bilirrubina total 1.23, con directa de 0.78, FA 169, DHL 336. Se solicitó antiamiba y anti-VIH, con resultados negativos. Gota gruesa negativa. IgG antitoxoplasma en valores indeterminados, rubéola IgG 36.4, CMV IgG 205.9, IgG anti-HV tipos 1 y 2 positivos, TORCH IgM negativo. Hemocultivos y urocultivos negativos. Dos días posteriores a su ingreso se observaron cilindros granulosos y proteinuria en orina, con FENA del 0.1%, disminución de plaquetas a 37,000; fibrinógeno 121, Coombs, lisis de euglobulinas y PDF negativos; FR + 1:20, ANA + con patrón nuclear moteado grueso; B2 microglobulina 6,219, HBV Ags +, anticore +. Evolucionó tópidamente, y experimentó alcalosis respiratoria grave, fue trasladado a la unidad de terapia intensiva y conectado a ventilación mecánica. El cultivo de laboratorio mostró *Streptococcus viridans*. Manifestó cuadro de abdomen agudo, por lo que ameritó LAPE, con esplenectomía y hemicolectomía derecha + ileostomía y empacamiento por colitis isquémica severa, con hemorragia parietal y peritonitis fibrosa, con ganglios linfáticos mesentéricos congestivos y eritrofagocitosis focal. En el frotis de sangre periférica se observó disminución grave de plaquetas, linfocitos con prolongaciones citoplasmáticas sugerentes de leucemia de células peludas y una serie granulocítica con granulaciones tóxicas y vacuolización. AMO con hipercelularidad y megacariocitosis; biopsia de hueso sin infiltración leucémica, con gran cantidad de histiocitos. Por último, se observaron alteraciones neurológicas sin demostración de daños en la tomografía computada de cráneo, con HIC severa por doppler y deterioro de la enfermedad a pesar de las medidas de soporte. El manejo fue con triple esquema antimicrobiano, apoyo de aminas y gammaglobulina, con FOM, hematoma subcapsular en el lóbulo hepático izquierdo, sangrado múltiple en capa, colon tóxico y sangrado de lecho esplénico. Falleció a los 13 días de iniciado el cuadro.

La linfohistiocitosis hemofagocítica (síndrome hemofagocítico) es una enfermedad rara; sin embargo, destaca entre los trastornos inmunológicos que resultan de defectos en las vías de regulación, las cuales mantienen la homeostasis del sistema inmunológico y aseguran la terminación de la respuesta inmunitaria efectora. La manifestación clínica es sorprendente y catastrófica, con inflamación multisistémica y desenlace mortal si no se administra el tratamiento adecuado.^{1,2}

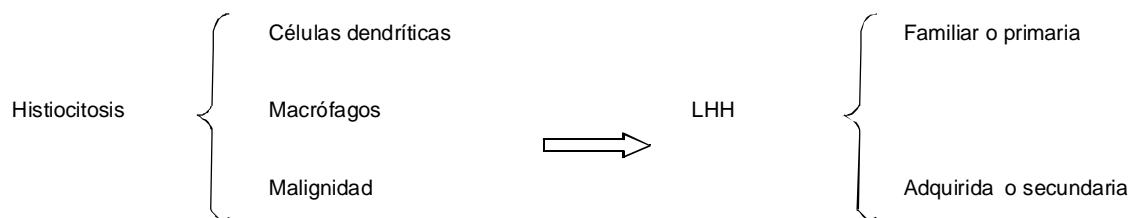
El síndrome hemofagocítico es un trastorno caracterizado por proliferación y activación de histiocitos y macrófagos con dos variantes: 1) primario; 2) secundario o reactivo, comúnmente vinculado con infección, fármacos o padecimientos neoplásicos.^{3,4}

CLASIFICACIÓN

La figura 1 muestra la clasificación de la histiocitosis.

PATOGENESIS Y MANIFESTACIÓN CLÍNICA

Los histiocitos son células que resultan de la activación anormal y la proliferación de células dendríticas, derivados de los monocitos y macrófagos, cuyas funciones incluyen: fagocitosis, presentación de antígeno y activación y adaptación del sistema inmunológico a través de la señalización por citocinas.¹ Por lo general participan en la reparación tisular y de heridas, así como en el mantenimiento y regulación de la inflamación. En todas sus formas, la linfohistiocitosis parece ser un proceso reactivo producido por la hiperactivación, proliferación y migración metastásica de macrófagos y células T tipo 1.² La hemofagocitosis es el hallazgo más significativo, ocasionado por la hiperactivación de los macrófagos. Las células citotóxicas desempeñan un papel importante en la regulación y el mantenimiento del umbral de reacción a los estímulos externos dañinos. Asimismo, producen señales que ocasionan apoptosis y la remoción de otras células inmunológicas anormales (histiocitos y linfocitos presentadores de antígenos), mal ubicadas o potencialmente peligrosas para el huésped. En la forma primaria, o genéticamente determinada, relacionada con la herencia autosómica recesiva, la incidencia se reporta en 1/50,000 nacidos vivos, con igual distribución entre uno y otro sexo. Se demostraron mutaciones en el gen perforina PRF-1, que codifica

**Figura 1.** Clasificación.**Cuadro 1.** Hallazgos clínicos y biológicos en el SHF

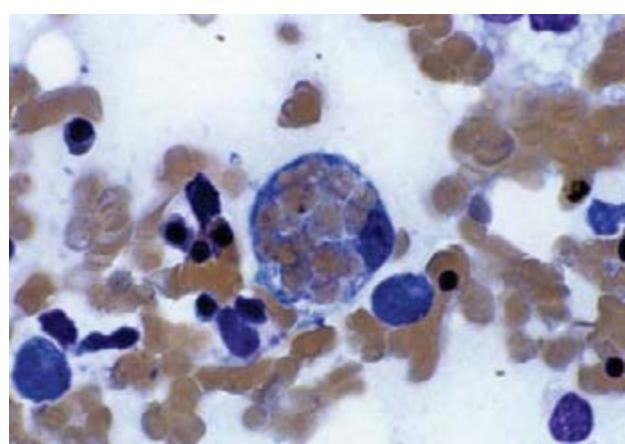
<i>Manifestaciones clínicas</i>	<i>Manifestaciones biológicas</i>
Fiebre alta	Pancitopenia
Edema	Concentraciones bajas de fibrinógeno
Hepatoesplenomegalia	Hipertrigliceridemia
Síntomas neurológicos	Hiponatremia, hipoproteinemia (hemodilución)
Erupción cutánea	Elevación de enzimas hepáticas Elevación de LDH y ferritina Pleocitosis en LCR Actividad defectuosa de células NK Infiltración de varios órganos por linfocitos T activados y macrófagos (hemofagocitosis)

la proteína indispensable para la función normal de las células NK.^{1,2,3,4,8}

El principal defecto se observó en la vía reguladora y citotóxica, con participación de la perforina, gen responsable de la traslocación de granzima B desde los gránulos citotóxicos de las células T y NK hacia las células blanco. Así, la granzima B migra desde el núcleo para activar la apoptosis. Los defectos de esta vía pueden ser consecuencia de una falla en la síntesis de la proteína, de la deficiencia de células efectoras, de fallas en la señalización de la activación de la perforina o en la liberación oportuna de los gránulos citotóxicos por defectos en la maquinaria del citoesqueleto.¹

La linfohistiocitosis secundaria se relaciona con infecciones identificables, en especial las causadas por el grupo de la familia del herpes virus, y se manifiesta con mayor frecuencia en adolescentes y niños, así como en pacientes con enfermedad autoinmunitaria, tratados con inmunosupresores. Sin embargo, se han reportado casos asociados con otras infecciones virales (CMV, EBV, VZV, VIH, ADV, arbovirus), bacterianas (*Mycobacterium*, *Brucella*, *Pseudomonas*, *Pneumococcus*, *Staphylococcus*, *Haemophilus*, *Serratia*, *Legionella*), micóticas (*Candida*, *Histoplasma*, *Cryptococcus*), parasita-

rias y neoplásicas (leucemia, linfoma, mieloma múltiple) y fármacos (DFH, TMP/SMX, glicopéptido).^{4,5,6} Se caracteriza por la infiltración de órganos linfoides y extranodal por células T policlonales, en especial CD8 relacionada con fiebre, hepatosplenomegalia, pancitopenia, coagulopatía, edema y disfunción hepática. Las células T activadas y los macrófagos expresan HLA Dr+, CD25+, Fas+, concentraciones elevadas de IFN- α , IL-1, TNF- α , IL-6 y neopterina.² No

**Figura 2.**

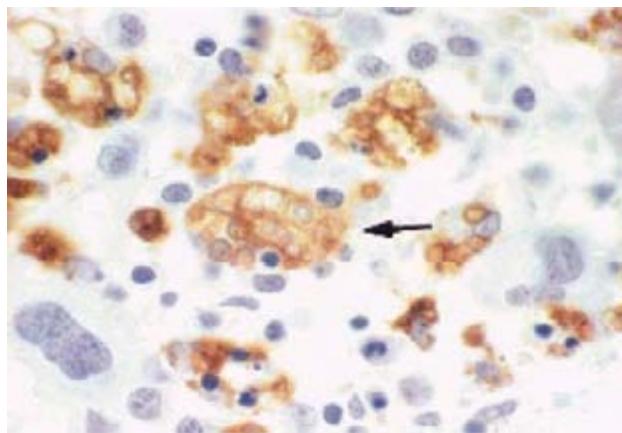


Figura 3.

hay hallazgos que demuestren la activación inapropiada de las células B (cuadro 1).^{7,9,10,11}

A pesar de los esfuerzos para diferenciar los casos primarios de los secundarios, es difícil distinguir una presentación clínica de otra y se han encontrado casos de linfohistiocitosis familiar relacionados con infección.

El curso clínico se caracteriza por fiebre prolongada y hepatoesplenomegalia, con síntomas neurológicos que pueden complicar o dominar la clínica. La linfadenopatía y las erupciones cutáneas se observan con menor frecuencia y, al inicio de la enfermedad, los síntomas pueden desaparecer espontáneamente.

Puede haber influencia del SNC al inicio de la manifestación clínica o en etapas tardías, habiéndose descrito hasta en 60% de los casos. Se reportan síntomas inespecíficos, como: irritabilidad o letargia, hipo o hipertensión, convulsiones, ataxia, alteraciones en pares craneales, hemiplejia, hipertensión endocraneal y coma, la mayor parte reversible con la administración del tratamiento oportuno. Se observa pleocitosis en el LCR, con aumento de monocitos y linfocitos e hiperproteinorraquia; en algunos casos la hemofagocitosis es evidente. Las imágenes de resonancia magnética son más sensibles que las tomográficas para detectar e identificar áreas de inflamación y desmielinización, cuyo continuo produce gliosis y hemorragia.

Los hallazgos de laboratorio consisten en citopenias, en especial anemia y trombocitopenia, con disfunción hepática e hipertransaminasemia, hiperbilirrubinemia, hipofibrinogenemia e hipertrigliceridemia, además de hiponatremia. Las concentraciones de ferritina y DHL,

así como las de citocinas proinflamatorias TNF- α , IFN- α , IL-1, IL-6, IL-8 y receptores de IL-2 están incrementadas. Desde el punto de vista histopatológico se aprecian cambios consistentes con la activación crónica de células presentadoras de antígeno (macrófagos, histiocitos) y proliferación de células T. En la biopsia de médula ósea la hemofagocitosis puede no ser clara al inicio de la enfermedad y, posteriormente, manifestarse en las biopsias de bazo, ganglios linfáticos y LCR (figuras 2 y 3).¹¹

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Clínicos

Fiebre
Esplenomegalia

Laboratorio

Citopenias: afecta dos o tres líneas en la sangre periférica
Hemoglobina menor a 9 g/dL
Plaquetas: menos de $100 \times 10^9 / L$
Neutrófilos: menos de $1 \times 10^9 / L$
Hipertrigliceridemia mayor de 2 mmol/L ó 3 DE
Hipofibrinogenemia menor a 1.5 g/L ó 3 DE

Histológicos

Hemofagocitosis en médula ósea, bazo o ganglios linfáticos
No hay hallazgos de malignidad

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La linfohistiocitosis hemofagocítica puede ocurrir como complicación de otras immunodeficiencias (síndrome de Chediak-Higashi, de Griscelli, linfoproliferativo ligado al cromosoma X, en relación con el inicio sistémico de la artritis reumatoide juvenil, se le denomina síndrome de activación de macrófagos) y en pacientes con disminución de la función de las células T, como en el CATCH 22 (d22q11).^{1,5,6}

VALORACIÓN DIAGNÓSTICA Y TRATAMIENTO

El manejo del síndrome hemofagocítico puede ser difícil y frustrante. Los objetivos de la evaluación

diagnóstica son: excluir otras causas del síndrome; identificar cofactores infecciosos potenciales susceptibles de tratamiento específico; establecer la duración de la enfermedad y, de ser posible, recabar material para la futura caracterización de los defectos genéticos subyacentes. Deben efectuarse, además de la historia clínica y el examen físico exhaustivos, biometría hemática completa, pruebas de coagulación que incluyan concentraciones de fibrinógeno, ES y triglicéridos en ayunas, biopsia de médula ósea y punción lumbar. Deben solicitarse cultivos de sangre, médula ósea, orina, heces y LCR, así como PCR para EBV y CMV, las cuales deben seguirse de forma seriada en el transcurso de la enfermedad. Las pruebas serológicas deben tomarse antes del uso de IgG. Se recomienda el uso de imágenes de resonancia magnética de cráneo debido a la participación del SNC, las cuales pueden utilizarse como patrón de base si al inicio no hay manifestación de síntomas. La cuantificación de las células NK, su función y la cuantificación de perforina siempre deben solicitarse.^{6,7,8}

El síndrome hemofagocítico es una enfermedad mortal si no se diagnostica y trata oportunamente; se reporta evolución de dos semanas entre el diagnóstico y la muerte, incluso con medidas de soporte muy complejas. El tratamiento incluye el uso de agentes que interrumpen la función de los histiocitos y macrófagos activados, como: el etopósido, los esteroides y dosis altas de IgG IV o de células T (esteroides, ciclosporina A, globulina anti-timocito).¹¹ Algunos estudios sugieren el uso de tratamiento coadyuvante con anticuerpos anti-TNF. El consenso de Suecia establece protocolos de manejo para el síndrome, al utilizar combinaciones de anti-histiocitos y tratamientos anticélulas T. Los mejores resultados se han obtenido con el uso de dexametasona y etopósido, con o sin metotrexato

intratecal, seguido por un curso de mantenimiento con ciclosporina A y pulsos menos frecuentes de etopósido y dexametasona, una vez que se ha consolidado la remisión clínica. Por último, el trasplante de médula ósea surgió como una opción terapéutica adecuada, y alcanzó tasas de supervivencia del 60% en niños, luego de cinco años, en comparación con 10% de los que sólo se manejaron con quimioterapia.

REFERENCIAS

1. Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2002;22(2):281-300.
2. De Saint Basile G. Chédiak-Higashi and Griscelli syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am* 2002;22(2):301-17.
3. Janssen NM, Karnad DR, Guntupalli KK. Rheumatologic diseases in the ICU: epidemiology, clinical approach, management and outcome. *Crit Care Clin* 2002;18(4):729-48.
4. Lambotte O, Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, et al. Drug induced hemophagocytosis. *Am J Med* 2002;112(7):261-80.
5. Grom AA, Villanueva J, Lee S, Goldmuntz EA, et al. Natural killer dysfunction in patients with systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis and macrophage activation syndrome. *J Pediatr* 2003;142(3):292-6.
6. Palazzi DL. Hemophagocytic syndrome in children: an important diagnostic consideration in fever of unknown origin. *Clin Infect Dis* 2003;36(3): 306-12.
7. Soulà Rubio JA, García Bernabeu V, Sanchez Alvarez MJ, et al. Macrophage activation syndrome: a diagnostic challenge. *An Esp Pediatr* 2002;56(2):165-7.
8. Aricó M, Allen M, Brusa S, et al. Haemophagocytic lymphohistiocytosis: a proposal of a diagnostic algorithm based on perforin expression. *Br J Haematol* 2002;119(1):180-8.
9. Dhote R, Simon J, Papo T, et al. Reactive hemophagocytic syndrome in adult systemic disease: report of twenty-six cases and literature review. *Arthritis Rheum* 2003;49(5):633-9.
10. Kaito K, Otsubo H, Takei Y, et al. Immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin and cyclosporine for prolonged marrow failure after hemophagocytic syndrome. *Ann Hematol* 2003;82(11):699-701.
11. Frikke M. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLM). *Pediatrics* 2004;114(4):1131-2.