

Síndrome Hemofagocítico en Pediatría.

Revisión bibliográfica

Santidrian V¹, Rosso D², Elena G³.

Resumen

El Síndrome Hemofagocítico (SHF) se caracteriza por una activación patológica del sistema inmune, con características de herencia familiar (primaria) o desencadenado por infecciones, enfermedades oncológicas y reumatológicas (forma secundaria).

Los principales criterios diagnósticos son: fiebre, esplenomegalia, citopenias, hipertrigliceridemia y/ o hipofibrinogenemia, ferritina aumentada, presencia de fenómenos de hemofagocitosis en extendidos de médula ósea o en biopsias de diferentes tejidos.

El compromiso neurológico está determinado por la manifestación de síntomas clínicos, alteraciones citoquímicas en el LCR o signos de inflamación del parénquima cerebral observados en estudios por imágenes, con mayor sensibilidad a través de Resonancia Magnética Nuclear (RMN).

El virus Ebstein Barr (VEB) es la infección más frecuente asociada al SHF. Otras patologías que pueden desencadenarlo son: tuberculosis, brucelosis o leishmaniasis.

Las formas primarias se suelen asociar a defectos genéticos como: mutaciones de los genes de la perforina (PRF), MUNC-13-4 y el gen de la sintaxina.

La mayoría de los casos de SHF son secundarios, por lo tanto es importante descartar causas subyacentes que actúen como desencadenantes.

De cumplirse los criterios diagnósticos debe instaurarse precozmente el tratamiento dado que esta patología presenta una alta tasa de mortalidad.

Palabras clave: síndrome hemofagocítico, linfohistiocitosis pediátrica, tratamiento.

Summary

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a syndrome with a pathologic immune activation.

¹Médica Cursista de 2° Año de la Carrera de Médico Especialista en Hemato-oncología. Facultad de Medicina UBA. Sede Hospital General de Niños Pedro de Elizalde

²Médico de Planta del Servicio de Hemato-Oncología del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde Oncología.

³Jefa de Servicio Hemato-Oncología del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde Oncología.

Dirección Postal: Valeria Santidrian. Servicio de Hemato-Oncología Hospital General de Niños Pedro de Elizalde. Montes de Oca 40 Capital Federal. 4363-2200 Int 3014. E-mail. valersanti@hotmail.com

It was first recognized as a familial immune deregulatory disorder of childhood, called familial or primary form, and a sporadic one, in association with infections, malignancies, or rheumatologic disorders (secondary form).

The diagnostic criteria for HLH are: Fever, splenomegaly, cytopenias, hypertriglyceridemia and/or hypofibrinogenemia, increased ferritin, hemophagocytosis in bone marrow among others.

Neurologic compromise is described by the presence of symptoms or abnormal cerebrospinal fluid (CSF), and/or MRI findings as discrete lesions like leptomeningeal enhancement.

EBV is the most frequent infection associated with HLH. Other infections that might be tuberculosis, brucellosis and leishmaniasis.

Patients in the primary HLH category are thought to have genetic defects of cytotoxic function, for example: perforin gene, MUNC-13-4 or syntaxin gene (STX-11) mutations.

The most frequent form of HLH is the sporadic one and it is important to find the underlying facts that may cause it.

It is recommended that treatment must be early started when the diagnostic criteria are full filled because this syndrome presents a high mortality rate.

Key words: Hemophagocitic syndrome, pediatric lymphohistiocytosis, treatment.

Introducción

El síndrome hemofagocítico (SHF) o linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH) se caracteriza por una activación patológica del sistema inmune. Fue descrita por primera vez en 1952 como un desorden de la inmunidad^{1,2}.

Su origen se asocia a características de herencia familiar (forma primaria) como también a infecciones, enfermedades oncológicas y reumatológicas (tipo secundario u esporádico)^{3,4}.

En ambos tipos de presentación se demostró una deficiencia en la citotoxicidad la cual lleva a una activación anormal de linfocitos T y producción de citoquinas. El resultado es una excesiva y persistente activación de las células presentadoras de antígenos (histiocitos, macrófagos) y linfocitos T (CD8), lo cual lleva a un masivo aumento de la proliferación de estas células y a la migración ectópica de células T, con fenómenos de hemofagocitosis.

TABLA N°1

Criterios diagnósticos (HLH-2004): Se establece el diagnóstico con detección de la mutación por biología molecular como único requisito o sin biología molecular pero presentando 5 de los 8 criterios aquí descriptos.

Criterios		
clinica	laboratorio	Biología Molecular
Fiebre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$	Citopenias(afectando 2 o3 linajes) Hb<9g/dl, Plaquetas<100.000 Neutrofilos<1000	Mutación de PRF1, UNC13D, Munc18-2, Rab27a, STX11, SH2D1A o BIRC4. De ser posible se realizarán para obtener el diagnóstico molecular.
Esplenomegalia	Hipertrigliceridemia(>265mg/dl) y/o Hipofibrinogenemia (<150mg/dl)	
	Hemofagocitosis en M.O, bazo, ganglios o hígado.	
	Función baja o nula de NK Ferritina >500mcg/L (en gral. > 3000) CD25 elevado >2,4UI/ml	

También se describen anormalidades en la función de células NK².

Asociado a estos desequilibrios en la inmunidad celular también se describen niveles persistentemente elevados de citoquinas pro inflamatorias durante la fase sintomática de la enfermedad^{1,2}.

Este síndrome puede manifestarse de forma primaria como secundaria, condiciones que pueden ser muy difíciles de distinguir entre sí en algunos pacientes. La primera, posee una herencia autosómica recesiva y se presenta con una incidencia de 1:50.000 niños nacidos vivos, con una media de supervivencia menor a dos meses desde el diagnóstico de no recibir tratamiento. A pesar del tipo de herencia, en esta forma no se suelen encontrar datos positivos al interrogatorio en el resto de los familiares, y la presentación clínica suele ser gatillada por infecciones^{2,3}.

La forma secundaria se presenta por la activación exagerada de la respuesta inmune secundaria a infecciones, enfermedades oncológicas (también durante su tratamiento quimioterápico) o reumatológicas.

En el año 1994 la Sociedad de Histiocitosis presentó el primer protocolo internacional de tratamiento, de tipo prospectivo, con la información obtenida del análisis realizado desde 1994 hasta 2004 se presentó un nuevo protocolo de tratamiento (HLH-2004) el cual incluye una actualización en los criterios diagnósticos y guías terapéuticas^{3,4,5}.

Diagnóstico

La forma más típica de presentación de este síndrome se caracteriza por fiebre por períodos prolongados, hepatoesplenomegalia y citopenias. Los síntomas neurológicos suelen presentarse al inicio de la enfermedad con convulsiones, meningismo y ataxia. Con el fin de poder establecer rápidamente el diagnóstico de este síndrome. La sociedad de Histiocitosis

ha desarrollado una serie de guías con criterios diagnósticos que engloban tanto aspectos clínicos como de laboratorio. No todos los criterios pueden estar presentes al inicio de la enfermedad por lo tanto es muy importante el seguimiento de los signos clínicos y de los marcadores de laboratorio. De acuerdo a estas guías entre los principales criterios diagnósticos se deben presentar: fiebre, esplenomegalia, citopenias, hipertrigliceridemia y/ o hipofibrinogenemia, fenómenos de hemofagocitosis en extendidos de médula ósea o en biopsias tanto de esta última como otros órganos y valores de ferritina elevados (mayor a 500ng/ml). Tabla 1.

Los niveles elevados de ferritina (valores mayores a 10.000g/dl presentan alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico), la cual aumenta ante los procesos inflamatorios. También la concentración plasmática de CD25 (cadena alfa del receptor de IL-2) el cual no está disponible en todas las instituciones. Ambos marcadores suelen ascender antes del empeoramiento de los síntomas en este síndrome^{13,5}.

En los análisis de laboratorio se manifiestan citopenias (especialmente anemia y trombocitopenia- > 80%), alteraciones en la función hepática, hipofibrinogenemia, hipertrigliceridemia, hipoalbuminemia e hiponatremia.

Las manifestaciones dermatológicas que pueden existir son: exantema maculopapular eritematoso, eritrodermia, edema, paniculitis, eritema morbiliforme, petequias y púrpura. Otros pueden presentar rash, conjuntivitis, linfadenopatías cervicales bilaterales similar a la enfermedad de Kawasaki¹.

En los primeros días a meses de la enfermedad los síntomas pueden mejorar espontáneamente, seguido de exacerbaciones clínicas.

Los fenómenos de hemofagocitosis pueden no ser observados en los extendidos o en la biopsia de

Enfermedad	Gen mutado	localización
FHL-1	desconocido	9q21.3-22
FHL-1	PRF1	10q21-22
FHL-1	UNC 13D	17q25
FHL-1	STX11	6q24
FHL-1	STXBP2	19q13
Gricelli síndrome	RAB27A	15q21
Chediak-Higashi síndrome	LYST	1q42.1-42.2
XLP1	SH2D1A	Xq24-26
XLP2/X-ligada HLH	XIAP	Xq25

médula ósea en los primeros periodos de la enfermedad.

En la mayoría de los casos la función de las NK (CD56+/16+) está disminuida o es nula, sin presentar variaciones en cuanto a la cantidad de células presentes^{2,3,4}.

El sistema nervioso central se interpreta como comprometido si el paciente presenta síntomas neurológicos o alteraciones en el LCR (>50% presenta pleocitosis, hiperproteinorraquia, o hemofagocitosis) u observar signos de inflamación del parénquima cerebral a través de la RMN (engrosamiento de leptomeninges, edema global, imágenes patológicas)¹.

Hemorragias retinianas, edema del nervio óptico e infiltración de coroides han sido reportadas en infantes con SHF. También se describe neuropatía periférica con dolor y debilidad generalizada secundaria a destrucción de la mielina por macrófagos^{1,2,3,4}.

La presentación clínica durante la primera infancia hace sospechar un origen genético o primario, aunque también se han descrito SHFs de herencia familiar tanto en adolescentes como adultos. Los neonatos con este síndrome presentan hidrops fetal y falla renal¹.

A pesar de los avances en biología molecular aún es difícil distinguir entre una forma primaria y secundaria.

Los SHFs secundarios a infecciones pueden resolver espontáneamente aunque suelen representar la mayor tasa de mortalidad.

Diagnósticos Diferenciales

Dentro de las características del síndrome de activación macrófaga (MAS) se incluyen: fiebre, hepatoesplenomegalia, hepatitis, linfadenopatías y coagulación intravascular diseminada. Las citopenias suelen encontrarse en la enfermedad avanzada.

Suele presentarse al comienzo de enfermedades

reumatológicas como artritis idopática juvenil sistémica, lo que hace difícil distinguir esta entidad del HLH. La mayoría de pacientes con MAS tienen disminución en la función de NK, menor expresión de perforina y elevados valores de CD25 y CD163. El tratamiento más efectivo en el MAS es con agentes inmunosupresores y altas dosis de inmunoglobulina endovenosa. También se han descrito terapias dirigidas contra citoquinas inflamatorias como la IL-1 y la IL-6^{1,2,3,4,5}.

Linfomas y leucemias de linaje T y NK, tumores germinales mediastinales y algunas leucemias mieloblásticas se han asociado con SHF^{3,4,5}.

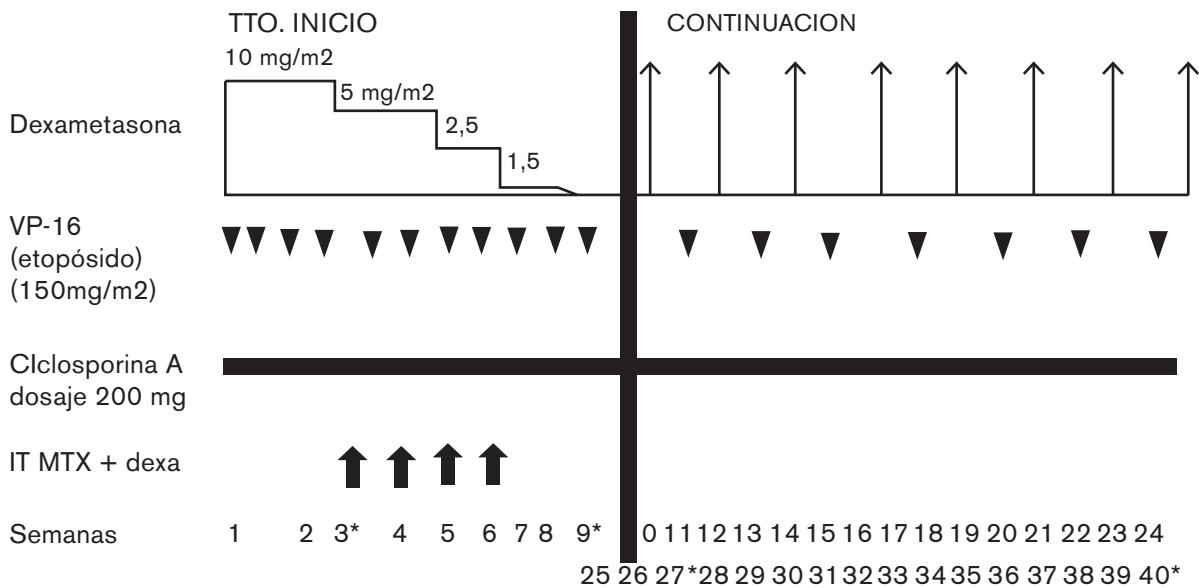
En los síndromes linfoproliferativos ligados al X, Chédiak-Higashi y síndrome de Griscelli (tipo2) así como histiocitosis de células de Langerhans pueden manifestarse con episodios de hemofagocitosis. Estos pacientes simultáneamente sufren infecciones secundarias a bacterias, virus u hongos que pueden ser gatillos para manifestar hemofagocitosis en el contexto de una disfunción del sistema inmune debida tanto al tratamiento quimioterápico como a la producción de citoquinas por las células tumorales. El virus Epstein Barr (EBV) es la infección más frecuente asociada al SHF, tanto a la forma secundaria como primaria, debido a que en un paciente que presenta una disfunción de su sistema inmune la infección generada por este virus puede desencadenar un SHF^{1,6}.

Otras infecciones que deben ser tenidas en cuenta son la tuberculosis, brucelosis así como también la leishmaniasis, entre otras.

Diagnóstico Molecular

En el SHF se observa disminución de la apoptosis. Uno de los defectos genéticos demostrados incluye una mutación en el gen de perforina (PRF) la cual representa entre el 20-40% de las mutaciones encontradas en los SHFs familiares. La proteína Perfo-

Tratamiento



-Dosis de metotrexato IT (intra-tecal): < de 1 año: 6-8mg, 1-2 años: 8-10mg, 2-3 años: 10-12mg, >3 años: 12-15mg.

* Semanas en las cuales se realiza re-evaluación.

Se debe reducir la dosis de etopósido en un 25% con clearance de creatinina (ClCr) de 10-50ml/min, 50% para ClCr <10ml/min y 75% si ClCr <10ml/min asociado a bilirrubinemia directa >3mg/dl. No debe reducirse la dosis si solo se observa hiperbilirrubinemia o neutropenia.

rina se encuentra localizada junto a enzimas (granzyme B) en los gránulos de las células citotóxicas, las cuales son secretadas por linfocitos T citotóxicos y NK. En presencia de calcio esta enzima puede insertarse (perforar) la membrana de la célula blanco donde se polimeriza y logra formar un poro por el cual ingresan las enzimas que gatillan la apoptosis. En 2003 se demostró que mutaciones en el gen MUNC-13-4, en el brazo largo del cromosoma 17 genera deficiencias en la exocitosis de los gránulos citotóxicos. Otro gen (STX11) que codifica la sintaxina11 está asociado a defectos en el transporte intracelular^{2,3,7-13}.Tabla 2.

Tratamiento

El primer protocolo de tratamiento internacional para el SHF fue realizado por la Sociedad de Histiocitosis en 1994 con una sobrevida global del 55% con un promedio de seguimiento de 3.1 años. En 2004 (HLH-2004) actualizan las guías diagnósticas y de tratamiento.

HLH-2004 Inducción:

El objetivo principal es suprimir el proceso inflamatorio. Consiste en 8 semanas de tratamiento, se inclu-

ye etopósido (150mg/m² las primeras 4 semanas bisemanal y luego una vez por semana), dexametasona (10mg/m² con dosis descendente cada dos semanas) y ciclosporina^{1,4,5}. Tabla 3.

Sólo los pacientes con compromiso de SNC recibirán terapia intratecal con metotrexato y dexametasona.

Rituximab es considerado en el tratamiento de inducción cuando el HLH está asociado a la infección por EBV, dado que puede eliminar los linfocitos B infectados con este virus^{1,5,11,12}.

Al finalizar las 8 semanas de tratamiento, con resolución completa de la enfermedad se podrá suspender el tratamiento a aquellos pacientes con SHF de forma secundaria. 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 deben recibir tratamiento de continuación, lo cual sólo se considera como un puente hacia el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

Terapia de salvataje: se incrementan las dosis de etopósido y dexametasona si se presenta reactiva-

ción de la enfermedad lo cual se asocia a deterioro de la función hepática y citopenias, también con incrementos persistentes en la ferritina, CD25, CD163 o si no se observa una respuesta parcial dentro de las 2-3 semanas desde el comienzo del tratamiento. Ante la recurrencia de la fiebre y el aumento de marcadores inflamatorios luego de una aparente respuesta se debe tener en cuenta una infección oportunista. Otros tratamientos a tener en cuenta son: timoglobulina, infliximab, daclizumab, alemtuzumab, anakinra y vincristina entre otros⁴.

Tratamiento de SNC: Todos los pacientes estén sintomáticos o no deben tener un exhaustivo examen neurológico, con punción lumbar y RMN. Cambios en el estatus mental en cualquier momento del tratamiento deben ser urgentemente investigados.

HLH-2004 Continuación: consiste en pulsos de dexametasona y etopósido desde la semana 9 a la 40. (etopósido 150 mg/m² cada 2 semanas alternado con dexametasona a 10mg/m²/día por 3 días cada 2 semanas). La ciclosporina puede ser incluida si el paciente se encuentra normotenso y adecuada función renal y hepática. Los pacientes en tratamiento de continuación deben recibir trasplante de célu-

las progenitoras hematopoyéticas lo antes posible⁹. Tabla 3.

Trasplante de células hematopoyéticas (HCT): La búsqueda de donante debe comenzar al momento del diagnóstico dado que es un factor determinante en la morbi-mortalidad del SHF. La sobrevida luego de HCT es 50-65%^{10,11}.

Conclusión

El síndrome hemofagocítico o linfohistiocitosis hemofagocítica se define como la activación patológica del sistema inmune, su incidencia es descripta en 1:50.000 casos, sucede tanto en casos con historia familiar de enfermedad como secundario a otros desencadenantes como infecciones, enfermedades oncológicas y reumatológicas.

Se define gracias a una serie de criterios diagnósticos establecidos por la Sociedad de Histiocitosis entre los que se destacan por su frecuencia las citopenias, la fiebre y la hepatoesplenomegalia.

Es primordial el comienzo del tratamiento tan pronto como sea posible dado que sin realizarlo la sobrevida es de aproximadamente dos meses.

Desde 1994 la Sociedad de Histiocitosis estableció guías de diagnóstico y tratamiento cuyo protocolo fue actualizado en 2004.

Bibliografía

1. Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, et al. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *BJH* 2011; 118; n°14.4041-4090.
2. Filipovich A, Mc Clain K, Grom A. Histiocytic disorders recent insights into pathophysiology and practical guidelines. *ASBMT*. 2010. Vol 16; 582-589.
3. Henter JI, MD, Horne AC, Aricó M, Egeler RM, MD, et al. Review HLH-2004. Diagnostic and Therapeutic guidelines for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. PBC, 2006.
4. Henter JI, Tondini C, Pritchard J, Histiocytic syndromes. *Crit. Rev. Hematology* 2004; 50: 157-174.
5. Henter JI, MD, Horne AC, Aricó M, Egeler RM, MD, et al. HLH- 2004. Histiocytic Society. Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. 2004.
6. Sullivan JL, Woda BA, Herrod HG, Koh G, Rivara FP and Mulder C. Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome: virological and immunopathological studies. *BJH*. 2000. 65: 1097-1104.
7. Zur Stadt U, Bentel K, Kolberg S, et al. Mutation spectrum in children with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. Molecular and functional analyses of PRF1, UNC 13D, STX11 and RAB 27A. *Human Mutations* 2006; 27: 62-68.
8. Sunmegl J, Barnes MG, Nestheidl SV, et al. Gene expression profiling of peripheral blood molecular cells from children with active hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2011; 117 (15) ; 151-160.
9. Henter J, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004. Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. PBC. 2007; 48 (2). 124-131.
10. Horne AC, Janke G, Egeler RM. Hematopoietic Stem cell transplantation in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *BJH* 2005; 129: 622-630.
11. Schmid I, Reiter K, Schuster F, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for active Epstein-Barr virus-related lymphoproliferative disease and hemophagocytic lymphohistiocytosis in an infant with severe combined immunodeficiency syndrome. *BMT* 2002;29:519-521.
12. Imashuku S, Hibi S, Ohara T, et al. Effective control of Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis with immunochemotherapy. *Blood* 1999;93:1869-1874.
13. Ericson KG, Fadeel B, Nilsson-Ardnor S, et al. Spectrum of perforin gene mutations in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Hum Genet* 2001;68:590-597.