



Fisiopatología del síndrome hemofagocítico (linfocitosis hemofagocítica)

Luis Montiel López,* Juan Gabriel Posadas Calleja,** Guillermo Domínguez Cheri***

RESUMEN

La linfocitosis hemofagocítica (síndrome hemofagocítico) es una enfermedad rara que predomina en los niños, aunque puede encontrarse a cualquier edad. Consiste en la proliferación benigna de macrófagos, activados en la médula ósea, el bazo, el hígado y los ganglios linfáticos. Se asocia con fiebre, citopenias, esplenomegalia, hipertrigliceridemia o hipofibrinogenemia. Se clasifica como primario (condicionado por alteraciones genéticas y mutaciones en el gen PRF₁) o secundario (desencadenado por infecciones virales, bacterianas, fúngicas o parasitarias o inducido por neoplasias hematológicas). El diagnóstico es complicado y establecer la diferencia entre primario y secundario lo es aún más, por lo que en 1991 la Sociedad de Histiocitosis publicó las guías diagnósticas para este síndrome. Las posibilidades terapéuticas son tres, las cuales pueden combinarse, y son quimioterapia, inmunoglobulina humana o trasplante de médula ósea. Por lo general, el pronóstico para el tipo primario es malo y menos sombrío para el secundario. Esto depende de la presencia o ausencia de una causa subyacente.

Palabras clave: síndrome hemofagocítico, linfocitosis hemofagocítica, pancitopenia, macrófagos activados.

ABSTRACT

The hemophagocytic syndrome (hemophagocytic lymphohistiocytosis) is a rare entity which is most commonly seen in children, but can be found at any age. It consists of a combination of cytologically benign proliferation of activated macrophages in bone marrow, spleen, liver or lymph nodes in association with fever, cytopenia, splenomegaly, and hypertriglyceridemia or hypofibrinogenemia. This can be primary (which is caused by genetic disturbances like PRF₁ gene mutations), or secondary (triggered by viral, bacterial, fungal or parasitic infections or in association with malignancies). The diagnosis of the hemophagocytic syndrome is complex and it is practically impossible to differentiate primary from secondary syndrome. In 1991 the Histiocytosis Society developed the diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. Therapy for this syndrome has only three possibilities: chemotherapy, gamma-globulin therapy, or allogenic bone marrow transplantation. Finally, the prognosis in the primary variant is poor, and is little better for the secondary one, depending on the presence or absence of an underlying cause.

Key words: hemophagocytic syndrome, hemophagocytic lymphohistiocytosis, pancytopenia, activated macrophages.

La linfocitosis hemofagocítica, conocida también como síndrome hemofagocítico, es un trastorno raro, que se determina de forma inmunológica y que se manifiesta como resultado de la disminución de la función y, en algunos

casos, también del número de células asesinas naturales, así como de la aparente disminución de la expresión de perforina (proteína que se expresa en linfocitos, macrófagos y otros precursores de la médula ósea), la cual produce una serie de poros en las células blanco para favorecer el proceso de lisis.¹ Esta enfermedad es más frecuente en las etapas pediátricas, sobre todo en menores de dos años.

* Médico pasante de servicio social.

** Médico adscrito a la unidad de terapia intensiva.

*** Jefe de la unidad de terapia intensiva.

División de medicina crítica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Correspondencia: Dr. Luis Montiel López. División de medicina crítica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga núm. 15, col. Sección XVI, CP 14000, México, DF, México. Tel.: 55731200 ext. 5020 a la 22: E-mail: luis_montiel_l@hotmail.com.
Recibido: septiembre, 2004. Aceptado: diciembre, 2004.

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

CLASIFICACIÓN

Con base en su origen, el síndrome hemofagocítico puede dividirse en dos tipos principales:

1. Síndrome hemofagocítico primario o familiar.^{2,3}
2. Síndrome hemofagocítico secundario o relacionado con infecciones o procesos malignos o reactivos.^{3,4}

Síndrome hemofagocítico primario

Se estima que la incidencia del síndrome hemofagocítico primario es de 0.12 por cada 100,000 niños al año,⁵ con relación hombre:mujer de 1:1.⁶ Puesto que se trata de un trastorno autosómico recesivo se ha reportado aumento de incidencia en grupos étnicos con consanguinidad como parte de sus tradiciones étnicas.⁷

La mayoría de los pacientes lo manifiestan a una edad temprana de la vida (80% antes de los dos años),⁶ aunque existen reportes de que se ha observado hasta los ocho años.⁸

En ocasiones, puede aparecer con una infección concomitante, lo cual aumenta de forma considerable la dificultad para establecer el diagnóstico preciso.⁸ Por lo tanto, se requieren antecedentes familiares de la enfermedad, consanguinidad en los padres o ambos.

Los síntomas son evidentes hasta los dos meses de edad, pero pueden desarrollarse *in utero*. La mayoría de los pacientes tienen un defecto específico en la citotoxicidad celular, donde la función de las células naturales asesinas está ausente.⁹ En la actualidad se reporta la aparición de mutaciones ligadas con el gen de la perforina (PRF₁, el cual codifica la perforina, que es una proteína requerida para la función normal de las células naturales asesinas). En Estados Unidos, alrededor del 25% de los casos pueden atribuirse a mutaciones bialélicas del gen PRF₁.¹⁰ El síndrome hemofagocítico primario causado por mutaciones del gen PRF₁ puede manifestarse clínicamente incluso en la tercera década de la vida, y puede afectar a individuos de la misma familia a edades distintas.¹¹

Síndrome hemofagocítico secundario

El síndrome hemofagocítico secundario se asocia con mayor frecuencia a un episodio infeccioso identificable, en especial con el grupo de los herpes virus.¹² Tiende a manifestarse en niños, adolescentes y adultos jóvenes,¹³ así como en pacientes con trastornos autoinmunitarios que han sido tratados con fármacos inmunosupresores. También puede aparecer en asociación con diferentes tipos de enfermedades malignas. Un buen ejemplo de este síndrome es el producido por el virus de Epstein-Barr, muy frecuente en asiáticos, también denominado síndrome de activación de macrófagos, el cual se relaciona con el inicio de la artritis reumatoide juvenil.^{3,14} En algunos casos, el síndrome

hemofagocítico secundario puede aparecer como una complicación autolimitada con recuperación completa, tras sólo recibir tratamiento de soporte con inmunoglobulina humana. Existen algunos tipos de síndrome hemofagocítico de curso mortal, desencadenados a menudo por la exposición al virus de Epstein-Barr, y se manifiestan en la base de otros trastornos genéticos inmunitarios, como el síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X y los síndromes de Chediak-Higashi y Griscelli. Asimismo, puede haber hemofagocitosis en presencia de linfomas de células T, susceptibles de resolución con tratamiento antineoplásico agresivo.^{2,3,15,16,17}

Se han asociado múltiples agentes como los desencadenantes del síndrome hemofagocítico secundario; los más importantes son los virales y, en particular, los pertenecientes a la familia *Herpesviridae*, como el herpes virus, virus de la varicela zoster, del herpes zoster y otros, como citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, adenovirus, parvovirus, de la hepatitis B,¹⁸ del sarampión e, incluso, el VIH, que se encontró en dos pacientes antes de la positividad a las pruebas serológicas. También se ha observado la existencia de transfusiones recientes de hemoderivados.

Reiner y Spivak¹⁸ describieron la presencia de hongos, como *Histoplasma*, *Cryptococcus* y *Candida* sp. El origen bacteriano es muy raro; entre los gérmenes reportados en la bibliografía se encuentran: *Proteus*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Staphylococcus*, *Escherichia coli*, *Haemophilus*, *Streptococcus*, *Brucella*, *Babesia* y *Mycoplasma*. Entre las causas parasitarias se observa, con cierta frecuencia, la leishmaniasis y, por último, del grupo de las micobacterias se ha reportado *M. tuberculosis*.¹⁸

GENÉTICA DEL SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO

En 1999, Sep y colaboradores identificaron nueve mutaciones diferentes en un grupo de ocho pacientes no relacionados en los dos exones que codifican para el gen de la perforina (PRF₁), lo que proporcionó las primeras pruebas de una enfermedad relacionada con el PRF₁. Goransdotter y su equipo demostraron seis nuevas mutaciones en pacientes de diferentes regiones geográficas con síndrome hemofagocítico.¹⁰

Con base en esos hallazgos, en la actualidad puede considerarse a las mutaciones del gen PRF₁ como la alteración genética más frecuente en pacientes con síndrome hemofagocítico.

FISIOPATOLOGÍA

El papel de la perforina

La perforina es una proteína almacenada en gránulos citoplásmicos, que se expresa primordialmente en los linfocitos pero también en los macrófagos y otros precursores de la médula ósea. Su principal función es la de formar poros en la membrana de las células blanco. Una vez que se inicia la respuesta celular, la perforina se vierte en la membrana plasmática e induce polimerización para formar poros, los cuales conducirán a la lisis osmótica de las células blanco. Una vez que la célula blanco es perforada, las granzymas y otros componentes granulares pueden entrar a ella. La señal inicial para la muerte celular programada (apoptosis) está dada por las granzymas, las cuales penetran en las células a través de los poros dependientes de perforina.^{1,3}

La función de las células presentadoras de antígenos requiere la intervención de la perforina. Si la perforina es deficiente, las células presentadoras de antígenos no pueden eliminarse de manera efectiva, lo cual provoca la estimulación constante de las células T. Esto representa un mecanismo adicional por el cual la perforina afecta la respuesta inmunitaria.

Durante las infecciones virales el equilibrio entre el virus y el huésped es variable, lo que puede ocasionar distintos escenarios. Si la respuesta citotóxica es pronta y adecuada, las células infectadas se destruyen rápidamente y la infección se termina en cuanto se elimina al virus. Si el mecanismo de destrucción celular es menos efectivo, ocurre la diseminación del virus. Con base en estos dos caminos, la modulación de la respuesta citotóxica por la infección viral es decisivo para el desenlace final de la infección y para el curso clínico del paciente.¹

Así pues, se concluye que un defecto en la perforina produce un síndrome hemofagocítico de curso fatal, debido a la disminución de la capacidad de los pacientes para controlar las infecciones virales. Por otro lado, la diseminación viral, junto con una respuesta

inflamatoria excesiva, producirá daño tisular diseminado, con deterioro de la función hepática, pulmonar y cerebral.^{1,3}

El papel de los virus

Se considera que los virus desempeñan un papel como desencadenantes no específicos del síndrome hemofagocítico.¹² Los pacientes con dicho síndrome parecen ser incapaces de controlar algunas infecciones, debido, en gran parte, a una respuesta inflamatoria exagerada, con activación sostenida de las células T y los macrófagos. La hiperproducción de mediadores inflamatorios (citocinas), como factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) e interferón gamma (IFN γ), es, en parte, responsable de las manifestaciones clínicas y del daño tisular grave. Los linfocitos y macrófagos hiperactivados y diseminados por todo el cuerpo, con la consecuente hemofagocitosis, acuñan el nombre de esta rara enfermedad.¹

El papel de las células asesinas naturales (NK)

Las células asesinas naturales poseen habilidad extraordinaria para destruir células y su capacidad para distinguir entre las células infectadas y malignas de las células normales es, aún, más impresionante. El principal mecanismo de seguridad contra la autodestrucción por las NK es la expresión de moléculas clase I del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). Las NK reconocen las moléculas del MHC a través de los receptores que emiten señales inhibitorias, al bloquear su función.¹⁴ En la mayor parte de los casos de síndrome hemofagocítico primario, la función de las NK está muy disminuida o ausente, lo cual es un hallazgo persistente en esos pacientes, y ésta puede detectarse antes o durante la enfermedad activa e, incluso, después de la remisión con quimioterapia. En casi 25% de los casos, la alteración funcional de las células naturales asesinas puede ser el resultado de las mutaciones en el gen PRF₁.^{1,4}

En los pacientes con síndrome hemofagocítico primario que no manifiestan la alteración en el gen PRF₁ puede existir disminución de la función de las NK, la cual persiste hasta que se realiza el trasplante de médula ósea. Es común que dichos pacientes tengan una cuenta normal de NK circulantes. En Estados Unidos,

los pacientes estudiados con síndrome hemofagocítico secundario asociado con virus de Epstein-Barr tuvieron disminución de la actividad de las NK durante la fase aguda sintomática de la enfermedad, con recuperación de la misma al resolverse el síndrome, ya fuera de forma espontánea o por el manejo con quimioterapia.^{3,4}

El papel de las neoplasias

En algunos niños se han reportado casos de síndrome hemofagocítico secundario asociado con neoplasias. Es importante tener siempre presente esta clase de síndrome al momento de realizar el diagnóstico diferencial, sobre todo en niños grandes, adolescentes y adultos jóvenes. Existen dos grupos de síndrome hemofagocítico secundario asociado con neoplasias:⁴

1. Manifestación del síndrome hemofagocítico secundario antes o durante el tratamiento de la neoplasia, como:³

- a. Leucemia linfoblástica aguda
- b. Mieloma múltiple
- c. Tumor de células germinales
- d. Timoma
- e. Carcinoma

2. Manifestación del síndrome hemofagocítico secundario que enmascara a una neoplasia hematolinfóide, como:⁴

- a. Leucemia de células T/NK
- b. Linfomas
 - Lesión angiocéntrica inmunoproliferativa
 - Linfoma anaplásico de células grandes
 - Linfoma de células B del adulto

En el caso del primer grupo, la neoplasia subyacente reacciona al tratamiento pero en poco tiempo se desencadena un síndrome hemofagocítico típico, mientras que el segundo grupo evoluciona de forma rápida en niños y adultos previamente sanos y puede, en un principio, semejar un síndrome hemofagocítico secundario asociado con infección viral, pero casi siempre, con el abordaje diagnóstico adecuado, aparece la neoplasia enmascarada.^{4,19} Es habitual que en esos casos haya infección concomitante, ya que los pacientes, por lo general, se encuentran inmunocomprometidos, ya sea por la neoplasia como tal o debido a su tratamiento.²⁰ Otra línea de investigación es si las neoplasias por sí solas (sobre todo las de células T) producen citocinas

capaces de conducir la activación exagerada de macrófagos, condicionando así una respuesta inmunitaria excesiva que puede desencadenar el síndrome hemofagocítico.²⁰ Por lo que se refiere al manejo del síndrome hemofagocítico secundario, se recomienda el tratamiento con el protocolo HLH-94.²¹ Sin embargo, es importante mencionar que deberá individualizarse para cada paciente, según el tipo de neoplasia subyacente.

DIAGNÓSTICO

La Sociedad de Histiocitosis desarrolló una serie de criterios diagnósticos que ayudan a identificar los casos de síndrome hemofagocítico (cuadro 1).

Cuadro 1. Criterios diagnósticos

Criterios clínicos

Fiebre (duración mayor o igual a 7 días con picos > 38.5° C)
Esplenomegalia (mayor o igual a 3 cm por debajo del borde costal)

Criterios de laboratorio

Citopenia (que afecte dos o más de tres líneas celulares en sangre periférica, que no sea causada por médula ósea hipocelular o displásica)

Anemia (hemoglobina < 9 g/dL)

Trombocitopenia (cuenta plaquetaria < 100 x 10⁹)

Neutropenia (< 1.0 x 10⁹ g/L)

Hipertrigliceridemia-hipofibrinogenemia (triglicéridos en ayuno mayor o igual a 2.0 mmol/L o más de 3 veces del valor normal para la edad, fibrinógeno menor o igual a 1.5 g/L o menor o igual a 3 veces el valor normal)

Criterios histopatológicos

Hemofagocitosis en la médula ósea, el bazo o los nódulos linfáticos, sin datos de malignidad.

El diagnóstico del síndrome hemofagocítico primario se justifica ante la existencia de antecedente familiar del mismo y de consanguinidad en los padres.

Deben cumplirse todos los criterios para establecer el diagnóstico del síndrome hemofagocítico.²²

Si la actividad hemofagocítica no es concluyente en la muestra de la médula ósea, deben obtenerse muestras de otros órganos (hígado, bazo, nódulos linfáticos). Los aspirados seriados de la médula ósea pueden ser útiles.

Los siguientes hallazgos pueden ayudar para el diagnóstico:

- a. Pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo (células mononucleares).

b. Biopsia hepática con patrón sugerente de hepatitis crónica persistente.

c. Disminución de la actividad de las células asesinas naturales (NK).

Otros hallazgos clínicos y de laboratorio consistentes para el diagnóstico son: síntomas meníngeos, adenomegalias, ictericia, edema, rash cutáneo, enzimas hepáticas alteradas, hiperferritinemia, hipoproteïnemia, hiponatremia, hiperproteïnorraquia, elevación de las LDL, disminución de las HDL y elevación de los receptores solubles de interleucina 2 circulantes.^{22,23}

En su serie, Reiner y Spivak¹⁸ reportaron como manifestaciones principales al ingreso: fiebre, escalofríos, diaforesis de predominio nocturno, debilidad, fatiga, anorexia, síntomas gastrointestinales, pérdida de peso, coriza y síntomas respiratorios superiores. En esta serie, cuatro pacientes tuvieron hemorragia gastrointestinal significativa y los cuatro fallecieron. La duración de los síntomas fue variable en todos los pacientes, desde días a meses, con media de dos a tres semanas. La fiebre fue el síntoma más común, seguido, en frecuencia, por linfadenopatía, hepatomegalia, esplenomegalia y rash cutáneo. Entre los hallazgos de laboratorio, los más frecuentes fueron: depresión de las cuentas celulares sanguíneas (anemia, leucopenia y trombocitopenia, que se manifestaron en todos los pacientes) y alteraciones de la coagulación (caracterizadas por prolongación del TP y TPT, hipofibrinogenemia y elevación de los productos de degradación del fibrinógeno, que cursaron alrededor del 50% de los pacientes). En 90% de los pacientes hubo elevación de transaminasas e hiperbilirrubinemia. Por lo que se refiere a la médula ósea, la presentación más común fue la fagocitosis de varias células hematopoyéticas por los histiocitos. Otros hallazgos frecuentes en los aspirados de la médula ósea incluyeron hipocelularidad, número elevado de células plasmáticas, disminución del número de precursores hematopoyéticos, tanto eritroides como mieloides, así como aumento del número de megacariocitos. Asimismo, se apreció que la histiocitosis generalmente atacaba la médula ósea, los sinusoides y los cordones medulares de los nódulos linfáticos (y con menor frecuencia las regiones corticales y paracorticales), la pulpa roja del bazo y los trayectos portales del hígado. También se demostró que los histiocitos

hemofagocíticos pueden, en ocasiones, infiltrarse a otros órganos, como los pulmones, el corazón, las suprarrenales, el sistema nervioso central, el riñón, el útero y el estómago.¹⁸

Evaluación diagnóstica (cuadro 2)

Se requiere una historia clínica minuciosa y detallada, con insistencia en los antecedentes familiares de cuadros semejantes al del paciente y en las infecciones previas recientes. De igual forma, se necesita la cronología exacta de los síntomas y realizar una exploración física exhaustiva, con especial interés en el aspecto neurológico. Entre los estudios que se solicitan de manera inmediata se encuentran: citometría hemática completa con frotis, pruebas de función hepática completas, electrolitos séricos, química sanguínea completa, perfil de lípidos con fracciones libres de colesterol, triglicéridos y perfil de coagulación, que incluya el fibrinógeno y sus productos de degradación. Luego deben realizarse aspirados de la médula ósea, con toma de biopsia de hueso, y punción lumbar, con análisis citoquímico del LCR (proteínas). Además, deben solicitarse cultivos para heces, orina, LCR, sangre y mielocultivo. Ante la sospecha de infección deben solicitarse marcadores serológicos seriados para el virus de Epstein-Barr, citomegalovirus y VIH. En algunos casos pueden requerirse biopsias del hígado, el bazo o los nódulos linfáticos, cuando los aspirados de la médula ósea no sean concluyentes. Deben solicitarse estudios inmunológicos, como análisis cuantitativo y cualitativo de las NK y perforina en la primera semana de tratamiento.

Cuadro 2. Metas de la evaluación diagnóstica

1. Excluir otras causas para el complejo sintomático (neoplasias, etc.).
2. Identificar infecciones concomitantes que pudieran requerir tratamiento específico.
3. Establecer la extensión de la enfermedad, especialmente si hay afectación del sistema nervioso central.
4. Tomar muestras para estudios posteriores de alteraciones genéticas subyacentes.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

No es sencillo diferenciar el síndrome hemofagocítico primario del secundario. Los hallazgos físicos e

histopatológicos, al igual que los resultados de laboratorio no son útiles para distinguir entre uno y otro. Además, puesto que el síndrome hemofagocítico primario es una enfermedad autosómica recesiva, la ausencia de antecedentes familiares no excluye el diagnóstico del mismo, así como tampoco lo excluye el aislamiento de un agente infeccioso, cualquiera que sea, esto debido a que se han documentado varios casos de síndrome hemofagocítico primario con antecedentes familiares, donde se han aislado agentes infecciosos del paciente.⁴

Los síndromes hemofagocíticos que se asocian con el síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X no pueden distinguirse del síndrome hemofagocítico secundario. Por lo general, los pacientes con síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X son hombres, con riesgo elevado de manifestar infecciones fulminantes y mononucleosis letal cuando se infectan por el virus de Epstein-Barr. También tienen elevada predisposición a resultar con linfomas, incluso sin haber estado expuestos al virus de Epstein-Barr. La única esperanza para estos pacientes es el trasplante de médula ósea, aun así con pobre pronóstico.^{3,4}

El síndrome hemofagocítico también puede ocurrir como una complicación de los síndromes de Chediak-Higashi y de Griscelli,^{3,4} los cuales son inmunodeficiencias mortales susceptibles de curación mediante el trasplante de médula ósea.

La enfermedad de Chediak-Higashi es un trastorno autosómico recesivo raro, producido por una mutación en el cromosoma 1. Puede manifestarse por grados variables de albinismo oculocutáneo, fragilidad capilar, como resultado de recuentos plaquetarios deficientes, infecciones recurrentes con neutropenia complicada, por quimiotaxis inapropiada y función anormal de las NK. El diagnóstico se establece al observar gránulos citoplásmicos en neutrófilos y linfocitos en el frotis de sangre periférica. La complicación más grave de este padecimiento es la fase acelerada, que habitualmente se desencadena por el virus de Epstein-Barr y es indistinguible del síndrome hemofagocítico.

El síndrome de Griscelli es un trastorno autosómico recesivo raro, ligado con mutaciones bialélicas en uno de los dos genes situados cerca del cromosoma 15. Tiene alta mortalidad y constituye parte del diagnóstico diferencial porque, al igual que las afecciones mencio-

nadas con anterioridad, altera el metabolismo de los linfocitos y melanocitos.³

Se han reportado casos de síndrome hemofagocítico en pacientes con disminución de la función de las células T, como el síndrome CATCH₂₂ (deleción del cromosoma 22q11), así como en asociación con el inicio sistémico de la artritis reumatoide juvenil.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

La historia natural de la enfermedad donde el síndrome hemofagocítico no se diagnostica y no se le prescribe tratamiento tiene curso mortal. Hay casos en los que transcurren dos semanas entre el diagnóstico y la muerte de algunos pacientes.³

Desde hace muchos años, el tratamiento para el síndrome hemofagocítico incluye el uso de agentes que interrumpen la función de los histiocitos y macrófagos activados, como el etopósido, los esteroides y la inmunoglobulina humana.²¹ También se encuentran los tratamientos dirigidos hacia la función de los linfocitos T: esteroides, ciclosporina A, globulinas antitimocito, y los anticuerpos anti-FNT, los cuales han servido para el control sintomático. De igual forma, se recomienda un esquema que elimine la infección subyacente, con vigilancia estrecha, debido a que en ocasiones se han observado exacerbaciones del síndrome.^{2,3}

Hace poco se publicó un protocolo de tratamiento bajo el nombre de protocolo HLH-94,^{2,21} el cual consiste en un tratamiento combinado con antihistocitos y anticélulas T, con lo que se logra la remisión inicial de los síntomas. El tratamiento recomendado constituye una combinación de etopósido intensivo y dexametasona (atraviesa la barrera hematoencefálica), con o sin metotrexato intratecal, seguido de una dosis de mantenimiento de ciclosporina A y finalmente bolos de etopósido y dexametasona una vez que se consigue la remisión clínica.^{2,3} Este esquema se recomienda para los pacientes con sospecha de síndrome hemofagocítico primario. Si éstos reaccionan con remisión clínica completa al tratamiento mencionado, debe practicarse un trasplante alogénico de médula ósea. En la actualidad, este último es la única alternativa de curación para los pacientes con sospecha de síndrome hemofagocítico primario o familiar. En el caso de los pacientes en quie-

nes se sospecha el síndrome hemofagocítico secundario y que manifiestan remisión clínica completa después de ocho semanas de tratamiento, se recomienda la suspensión del tratamiento y un seguimiento de cerca por el riesgo potencial de que sufran alguna recaída (cuadro 3).^{3,24}

Cuadro 3. Opciones terapéuticas para el manejo del síndrome hemofagocítico

1. Quimioterapia: dexametasona + etopósido + metotrexato intratecal + ciclosporina A
2. Trasplante alogénico de médula ósea
3. Inmunoglobulina humana a altas dosis

Sobre la base de este protocolo se reportó una respuesta sintomática significativa durante las primeras dos semanas de inicio del tratamiento; 25% de los pacientes volvieron a manifestar síntomas durante las ocho primeras semanas y 25 de 113 (22%) fallecieron antes de llegar al trasplante de médula ósea. La supervivencia a tres años con este esquema de tratamiento fue de 55% para los pacientes en quienes se asumía la forma primaria, y de 46% para los pacientes que llegaron al trasplante de médula ósea. La supervivencia libre de enfermedad a tres años fue del 63%; 20 pacientes que completaron ocho semanas de tratamiento se mantuvieron libres de enfermedad y sin tratamiento por, al menos, tres años.²⁴

Por último, nunca debe menospreciarse a los pacientes con síndrome hemofagocítico secundario debido a su "relativo" mejor pronóstico, y siempre hay que tratar de llegar a su causa, ya sea una (o varias) infección concomitante o una neoplasia hematológica subyacente. Ante esos casos siempre es recomendable tratar la causa y ofrecer un tratamiento de soporte, mientras se corrige o identifica la causa subyacente.

REFERENCIAS

1. Aricó M. Pathogenesis of haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 2001;114:761.
2. Gritta J, Jan-Inge H, et al. Familial haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998;12:417.
3. Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2002;22:2.
4. Gritta J, Jan-Inge H, et al. Infection and malignancy associated hemophagocytic syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998;12:435.

5. Henter JI, Elinder G, Söder O, et al. Incidence and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis in Sweden. *Acta Paediatr Scand* 1991;80:428.
6. Jancka GE. Familial haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr* 1983;140:221.
7. Hirst WJR, Layton DM, Singh S, et al. Haemophagocytic lymphohistiocytosis: experience at two UK centers. *Br J Haematol* 1994;88:731.
8. Aricó M, Janka G, Fischer A, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: diagnosis, treatment and prognostic factors. Report of 122 children from the international registry. *Leukemia* 1996;10:197.
9. Egeler RM, Shapiro R, Loechelt B, Filipovich A. Characteristic immune abnormalities in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996;18:340.
10. Goransdotter Ericson K, Fadeel B, Nilsson-Ardnor S, Soderhall C, Janka G, et al. Spectrum of perforin gene mutations in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Hum Genet* 2001;68:590.
11. Allen M, De Fusco C, Legrand F, Clementi R, et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: how late can the onset be? *Haematologica* 2001;86:499.
12. Risdall RJ, McKenna RW, Nesbit ME, et al. Virus associated hemophagocytic syndrome. *Cancer* 1979;44:993.
13. Fissman DN. Hemophagocytic syndromes and infection. *Emerg Infect Dis* 2000;6:601.
14. Grom AA, Passo M. Macrophage activation syndrome in systemic juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1996;129:630.
15. Morra M, Howie D, Grande MS, Sayos J, et al. X linked lymphoproliferative disease: a progressive immunodeficiency. *Annu Rev Immunol* 2001;19:657.
16. Intronne W, Boissy RE, Gahl WA. Clinical molecular and cell biological aspects of Chediak-Higashi syndrome. *Mol Genet Metab* 1999;68:283.
17. Menasche G, Pastural E, Feldman J, Certain S, et al. Mutations in RAB 27A cause Griscelli syndrome associated with a hemophagocytic syndrome. *Nat Genet* 2000;25:173.
18. Reiner A, Spivak JL. Hematophagic histiocytosis: a report of 23 new patients and review of the literature. *Medicine* 1998;67:369-88.
19. Chan EYT, Chan GTC, et al. Peripheral T cell-lymphoma presenting as hemophagocytic syndromes. *Hematol Oncol* 1989;7:275.
20. Craig FE, Clare CN, Sklar JL, et al. T-cell lymphoma and the virus-associated hemophagocytic syndromes. *Am J Clin Pathol* 1992;97:189.
21. Gill DS, Spencer AR, Cobcroft GR. High-dose gamma-globulin therapy in the reactive hemophagocytic syndrome. *Br J Haematol* 1994;88:204.
22. Henter JI, Elinder G, Öst A, FHL Study Group of the Histiocyte Society. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Semin Oncol* 1991;18:29:33.
23. Komp DM, McNamara J, Buckley P. Elevated soluble interleukin-2 receptor in childhood hemophagocytic histiocytic syndromes. *Blood* 1989;73:2128.
24. Henter JI, Arico M, Egeler M, Filipovitch A, Janka G, Samuelsson-Horne A, Histiocyte Society, et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. *Blood* 2002;100:2373.