

Avances en Ciencia, Salud y Medicina

Órgano Oficial de Difusión de los Servicios de Salud de Oaxaca

Enero - Marzo 2021

Vol. 8 Núm. 1

Síndrome hemofagocítico reactivo en el adulto.

Cruz-Hernández Víctor,^{1,2} Díaz-Albarrán Roxana,^{2,3} Sosa-López Rosa,⁴ Hernández-Bernardino Gema,^{2,3} Majluf-Cruz Abraham,⁵ Sánchez-Sánchez Manuel.⁴

¹Servicio de Medicina Interna y Laboratorio de Hematología. Hospital General “Dr. Aurelio Valdivieso” Oaxaca, México.

²Facultad de Medicina y Cirugía de la UABJO.

³Servicio de Medicina Interna. Hospital General “Dr. Aurelio Valdivieso”. Oaxaca, México.

⁴Hospital General “Dr. Aurelio Valdivieso”. Oaxaca, México.

⁵Unidad de Investigación Médica en Trombosis, Hemostasia y Aterogénesis, IMSS, Ciudad de México.

Correspondencia: Detalles de Artículo

Dr. Víctor Cruz Hernández.
Servicio de Medicina Interna y Laboratorio de Hematología.
Hospital General “Dr. Aurelio Valdivieso”.
Calzada Porfirio Díaz No. 400,
Colonia Reforma, Código Postal: 68040,
Oaxaca de Juárez, Oaxaca, México.
Teléfono: 951 545 44 25
Correo-e: adulvictor@yahoo.com.mx

Recibido: 15-noviembre-2020

Aceptado: 18-diciembre-2020

Cómo citar este artículo:

Cruz-Hernández V, Díaz-Albarrán R, Sosa-López R, Hernández-Bernardino G, Majluf-Cruz A, Sánchez-Sánchez M. Síndrome hemofagocítico reactivo en el adulto. *Avan C Salud Med* 2021; 8 (1):8-12.

Reactive hemophagocytic syndrome in the adult.

Abstract

Introduction: Reactive hemophagocytic syndrome is characterized by a systemic proliferation of benign macrophages with hemophagocytic activity. There is little clinical epidemiological information on this syndrome in our state, and the objective of the study is to determine the incidence and general characteristics of reactive hemophagocytic syndrome in adults.

Material and methods: A 5-year retrospective, observational and descriptive study was carried out. 4,975 patients treated at the Internal Medicine Service of the “Dr. Aurelio Valdivieso”, those patients with a confirmatory study of SHF-R were included. Descriptive statistics were used for the analysis and presentation of the results.

Results: Eight patients fulfilled the clinical and laboratory criteria to integrate the diagnosis of SHF-R, corresponding to 0.16% of the total admission. Five were men (62.5%), with a median of 25 years. Five cases (62.5%) were caused by an infectious process, 2 (25%) were due to the presence of systemic lupus erythematosus, and one case (12.5%) was secondary to acute lymphoblastic leukemia. Mortality was high, with 62.5%.

Conclusions: The annual incidence of this disease in our environment is low, but it is associated with high mortality. It is very important to seek diagnostic criteria in all seriously ill patients for other reasons in order to make the diagnosis in time and offer timely treatment.

Keywords: Reactive Hemophagocytic Syndrome, Macrophages, Hemophagocytic Activity.

Resumen

Introducción: El síndrome hemofagocítico reactivo se caracteriza por una proliferación sistémica de macrófagos benignos con actividad hemofagocitaria. Existe en nuestro estado poca información clínico epidemiológica de este síndrome, siendo el objetivo del estudio determinar las incidencia y características generales del síndrome hemofagocítico reactivo en el adulto.

Material y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo de 5 años. Se revisaron 4,975 pacientes atendidos en el Servicio de Medicina Interna del Hospital General “Dr. Aurelio Valdivieso”, se incluyeron aquellos pacientes con estudio confirmatorio de SHF-R. Se empleó estadística descriptiva para el análisis y presentación de los resultados.

Resultados: Ocho pacientes cumplieron con los criterios clínicos y de laboratorio para integrar el diagnóstico del SHF-R, correspondiendo al 0.16% del ingreso total. Cinco fueron hombres (62.5%), con una mediana de 25 años. Cinco casos (62.5%) tuvieron como causa un proceso infeccioso, 2 (25%) se debieron a la presencia de lupus eritematoso sistémico y un caso (12.5%) fue secundario a leucemia aguda linfoblástica. La mortalidad fue elevada, con 62.5%.

Conclusiones: La incidencia anual de este padecimiento en nuestro medio es baja, pero se asocia a una mortalidad alta. Es muy importante, buscar los criterios diagnósticos en todo paciente grave por otras causas para realizar el diagnóstico a tiempo y ofrecer un tratamiento oportuno.

Palabras clave: Síndrome Hemofagocítico Reactivo, Macrófagos, Actividad Hemofagocitaria.

Introducción

El síndrome hemofagocítico fue descrito por Scott y Robb Smith en 1939 en pacientes pediátricos y lo denominaron reticulocitosis medular histiocítica.¹ En 1975, Chandra y cols., describieron el síndrome hemofagocítico reactivo (SHF-R) pero en pacientes adultos; éste, es una entidad clinicopatológica caracterizada por la proliferación sistémica de macrófagos benignos con marcada actividad hemofagocitaria, y que se puede acompañar de fiebre, citopenia, hepatoesplenomegalia, alteración en la función hepática y coagulopatía. El término linfocitosis hemofagocítica fue definido por la Sociedad Internacional de Histiocitosis en 1991 y se normaron sus criterios diagnósticos. En el SHF-R se identifican dos grupos: el de origen familiar o primario, que se presenta en pacientes pediátricos y está asociado a mutaciones genéticas; y la forma reactiva o secundaria, más común en adultos, aunque ocasionalmente se puede presentar en pacientes pediátricos. La incidencia en los Estados Unidos de Norteamérica es baja (1:100,000 nacidos vivos), mientras que en adultos no existen datos epidemiológicos.²⁻⁴ Las causas desencadenantes del SHF-R son principalmente las infecciones virales, parasitarias o fúngicas. También son causa de hemofagocitosis las neoplasias como los linfomas, leucemias o tumores sólidos.

Es de notar que la combinación de enfermedad maligna con infecciones más el tratamiento inmunosupresor sean los iniciadores del evento, así como en los pacientes trasplantados. Las enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide juvenil y el lupus eritematoso sistémico desencadenan la hemofagocitosis y a esta si-

tuación se le conoce como síndrome de activación macrofágica.^{5,6}

Los criterios diagnósticos del SHF tanto primario y reactivo o secundario son, fiebre prolongada, adenomegalias, esplenomegalia o hepatomegalia; citopenias que incluyen, anemia (Hb <9 g/dl), neutrófilos totales <1,000/mm³ y plaquetas <100,000/mm³. Otras variables son hipertrigliceridemia en ayuno >265 mg/dl, hipofibrinogenemia <150 mg/dl, hiperferritinemia >500 UI/l y la sobreexpresión de CD25 (receptor alfa de IL2). Otras alteraciones son, aumento de las transaminasas, de la deshidrogenasa láctica y de bilirrubinas elevadas, así como dímero D elevado y pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo.^{7,8} Para integrar el diagnóstico se requieren como mínimo 5 criterios de los antes mencionados.

Siendo una enfermedad con repercusión sistémica puede producir disfunción orgánica múltiple y coagulación intravascular diseminada, de aquí su relación con una alta mortalidad.⁹ Existe poca información en la literatura sobre este síndrome; por lo tanto, el objetivo del estudio fue determinar la incidencia y características generales del SHF-R en el adulto.

Material y Métodos

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y observacional durante un periodo de 5 años, comprendido de marzo del 2010 a febrero del 2014. Se contabilizó el ingreso total de pacientes durante este periodo al Servicio de Medicina Interna del Hospital General “Dr. Aurelio Valdivieso” de los Servicios de Salud del Estado de Oaxaca. De 4,975 pacientes adultos mayores de 15 años con expediente completo, se ingresaron aquellos con un

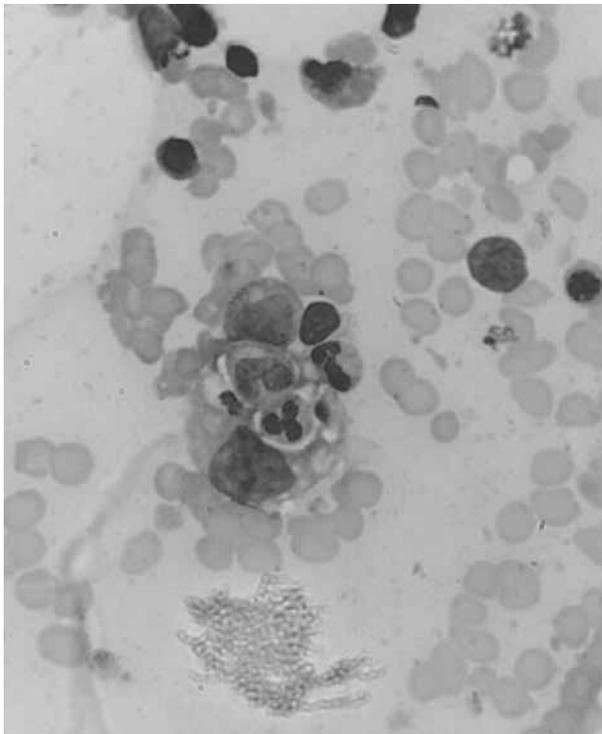
estudio confirmatorio de SHF-R por aspiración de la médula ósea, también se tomó en cuenta la determinación de fibrinógeno, triglicéridos, ferritina sérica. Para determinar la etiología se incluyeron otros estudios como, hemocultivos en el caso de

las infecciones, los anticuerpos anti-DNA de doble cadena, antinuclear y anti-SM para enfermedad autoinmune y la morfología de la médula ósea. Se empleó estadística descriptiva para el análisis y presentación de los resultados.

Tabla 1. Datos de laboratorio en pacientes con SHF-R.

Paciente	Citopenia	Triglicéridos (mg/dl)	Ferritina sérica (mg/dl)	Fibrinógeno (mg/dl)
1	Pancitopenia	350		
2	Pancitopenia	380		160
3	Pancitopenia	410	1550	180
4	Pancitopenia	711	1000	110
5	Bicitopenia	1700	80	80
6	Pancitopenia	540	650	120
7	Bicitopenia	950	950	50
8	Bicitopenia	250	250	220

Figura 1. Histiocito fagocitando leucocitos y plaquetas. (cortesía Dr. Gabriel Barragán Ibáñez).



R, correspondiendo al 0.16% del ingreso total. De estos ocho pacientes, tres fueron mujeres (37.5%) y cinco hombres (62,5%). En relación a la edad, el rango fue de 16 a 40 años con una mediana de 25 años. Los síntomas y signos encontrados fueron fiebre (100%), esplenomegalia (100%), hepatomegalia (62,5%) y adenomegalia (50%). Entre los hallazgos de laboratorio encontramos pancitopenia en cinco pacientes (62.5%) y bicitopenia (anemia y leucopenia) en tres pacientes (37.5%); los ocho pacientes presentaron hipertrigliceridemia (rango 350-711mg/dl); ferritinemia (rango 250-1,700 ng/ml), e hipofibrinogenemia en cinco pacientes (rango 50-140 mg/dl), (Tabla 1). En cuanto a la etiología, se hallaron causas infecciosas en cinco casos (62.5 %), leucemia aguda linfoblástica en un caso (12.5%) y lupus eritematoso sistémico en dos casos (25%). A todos los pacientes se les realizó estudio de la médula ósea y se confirmó el diagnóstico (Figura 1). De los ocho pacientes diagnosticados con SHF-R, cinco fallecieron (62.5%) a pesar del tratamiento. Los pacientes que sobrevivieron fueron los pacientes con diagnósticos de leishmaniosis visceral, de VIH y de lupus eritematoso sistémico.

Resultados

De la revisión de 4,975 ingresos en los 5 años, ocho pacientes cumplieron con los criterios clínicos y de laboratorio para integrar el diagnóstico del SHF-

Discusión

El SHF-R del adulto es una complicación hematológica poco frecuente, pero con una mortalidad alta que va de 60-80%. Los primeros informes en adultos fueron realizados por Strauss y cols, en 69 casos de 107 autopsias en pacientes que mu-

rieron por sepsis. Los hallazgos histopatológicos de hemofagocitosis se hicieron en la médula ósea post-mortem.¹⁰ La etiología más frecuente fue de origen infeccioso especialmente por virus (VEB, CMV, VIH, dengue, parvovirus B19 y virus de la influenza). Puede presentarse también por parasitosis como leishmaniosis, bacterias, micobacterias, enfermedades autoinmunes, en pacientes post trasplantados, neoplasias hematológicas y tumores sólidos.^{11,16}

La patogenia del SHF consiste en la pérdida de capacidad para regular el sistema inmune/inflamatorio y, por ende, provocar una respuesta prolongada, excesiva, descontrolada e hiperactiva de las células presentadoras de antígenos (macrófagos, histiocitos) así como una respuesta defectuosa de linfocitos T citotóxicos (CD8) y de las células NK. Las células NK son productoras de proteínas bactericidas como las perforinas y granzimas; la perforina es una proteína formadora de poros en la membrana celular que permite el paso de proteasas a nivel intracelular para inducir apoptosis de los macrófagos activados y la granzima B tiene también actividad apoptótica por activación de caspasas. Cuando el efecto fisiológico de estas proteínas reguladoras falla o se inhibe, aparece la hemofagocitosis.¹⁷

La gravedad de la respuesta inmune anormal está relacionada con los niveles elevados de la IL2, IFN γ e IL-18.⁸ La fiebre prolongada es debida a la liberación constante y exagerada de IL-1b e IL-6; el FNT y el IFN γ son responsables de la citopenias o pancitopenia. Además, el FNT α inhibe también a la lipoproteína lipasa y da como resultado hipertrigliceridemia. Esta falla del sistema fagocítico mononuclear da lugar a las manifestaciones clínicas y alteraciones de laboratorio ya mencionados.¹⁸ Por estas razones, el objetivo principal del tratamiento es controlar por una parte la tormenta de citoquinas y por otra controlar la respuesta inmune/inflamatoria grave y romper o evitar la hemofagocitosis.^{19,20}

Como recurso terapéutico se ha diseñado el protocolo HLH-2004, que incluye tres inmunomoduladores: dexametasona (la cual tiene actividad antiinflamatoria e inmunosupresora con efecto inmunorregulador), ciclosporina (con efecto inhibidor de linfocitos T) y etopósido (con actividad sobre los macrófagos). La gammaglobulina en combinación con esteroides también ha resultado

ser un buen esquema. Otros fármacos que se han propuesto son la globulina antitimocito, el alentuzumab (anti-CD52), la anti-IL-1 y el tocilizumab; sin embargo, su utilidad no está plenamente comprobado.^{21,24}

Los casos de SHF-R del adulto que presentamos, aunque pocos, se encuentran dentro del contexto de la incidencia mundial la cual es también muy baja. En nuestra experiencia, su incidencia es de 1.6 casos/año de acuerdo a nuestro análisis de 5 años. Llama la atención que el grupo de edad más afectado son adultos jóvenes con rangos de edad de 18 a 40 años y con un promedio de edad de 25 años, etapa de la vida en donde el sistema inmune es altamente competente y efectivo.

En lo que se refiere a los hallazgos clínicos y de laboratorio, no encontramos diferencia en relación a lo ya publicado en la literatura internacional. Destacan la presencia de fiebre y esplenomegalia en el 100% de nuestros casos, hepatomegalia en 62.5% y adenomegalias en 50% de los casos. Los hallazgos de laboratorio también fueron básicamente similares a lo descrito anteriormente. En relación a la etiología, encontramos un predominio de las infecciones, seguida de enfermedad autoinmune y cáncer. En relación al pronóstico, el síndrome se asoció a una mortalidad alta. Cuando el síndrome se asoció a infecciones, el diagnóstico fue tardío ya que al inicio fueron tratados únicamente por su problema infeccioso; al no haber mejoría fueron referidos a nuestro hospital hasta cuatro semanas después de iniciado su cuadro clínico. En los pacientes con sepsis, enfermedad autoinmune o cáncer y fracaso terapéutico de la enfermedad de base, debe considerarse rápidamente el SHF-R, si existe alguno de los datos clínicos propios de esta entidad. Es urgente confirmar el diagnóstico buscando la hemofagocitosis en el aspirado de médula ósea ya que la confirmación se consigue en <80% de los casos o bien por histopatología. Es importante mencionar que en 20% de los casos no se puede demostrar la hemofagocitosis morfológicamente, situación que no descarta la presencia del síndrome; en ese caso se deben de aplicar los criterios clínicos y de laboratorio.

En la literatura médica, se menciona cada vez más este síndrome, lo cual debe alertarnos a pensar en él y reconocerlo de forma más temprana para realizar su diagnóstico y mejorar el pronóstico del paciente.

En conclusión, el SHF-R, secundario o adquirido, conocido también como linfohistiocitosis hemofagocítica, es una complicación rara que se asocia a infecciones y a diversos tipos de cáncer. Es muy

importante, buscar los criterios diagnósticos en todo paciente grave por otras causas para realizar el diagnóstico a tiempo y ofrecer un tratamiento oportuno.

CONFLICTO DE INTERES.
Ninguno.

Referencias bibliográficas

1. Scott R, Robb-Smith AH. Histiocytic medullary reticulosis. *Lancet* 1939; 2: 194-98.
2. Farquhar JW, Claireaux AE. Familial haemophagocytic reticulosis. *Arch Dis Child* 1952; 27: 519-25.
3. Risdall RJ, McKenna RW, Nesbith ME, Krivit W, Balfort HH, Simmons RL, et al. Virus associates hemophagocytic syndrome. A benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. *Cancer* 1979; 44: 993-1002.
4. Meeths M, Horne A, Sabel M, Bryceson YT, Henter JI. Incidence and clinical presentation of primary hemophagocytic lymphohistiocytosis in Sweden. *Pediatr Blood Cancer*. 2014; 62 (2): 346-352.
5. Lehmborg K, Sprekels B, Nichols KE, et al. Malignancy-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis in children and adolescents. *Br J Haematol*. 2015; 170 (4) :539-49.
6. Carvalheiras G, Anjo D, Mendonca T, Vasconcelos C, Farinha F. Hemophagocytic syndrome as one of the main primary manifestations in acute system lupus erythematosus-case report and literatura review. *Lupus* 2010; 19: 756-61.
7. Janka GE, Hemophagocytic syndromes. *Blood Reviews*. 2006; 21: 245-53.
8. Henter JI, Horne A, Arico M et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 48: 124-131.
9. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Lopez-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet*. 2014; 383: 1503-1516.
10. Strauss R, Neureiter D, Wertwmburger B, Wehler M, Kirchner T, et al. Multifactorial risk analysis in critically ill medical patients. A postmortem clinicopathologic analysis. *Crit Care Med*. 2004; 32: 1316-21.
11. Kimura H, Hoshino Y, Hara S, et al. Viral load in Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome. *Microbiol Immunol* 2002; 46: 579-82.
12. Balkis M, Bazzi L, Taher A, Salem Z, Uthman I, et al. Severe hemophagocytic syndrome developing after treatment initiation for disseminated Mycobacterium tuberculosis: Case report and literature review. *Scand J Infect Dis*. 2009; 41 (6-7): 535-7.
13. Fukaya S, Yasuda S, Hashimoto T, Oku K, Kataoka H, et al. Clinical features of haemophagocytic syndrome in patients with systemic autoimmune diseases: analysis of 30 cases. *Rheumatology*. 2008; 47: 1686-91.
14. Machaczka M, Vaktas J, Klimkowska M, Hagglund H. Malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: a retrospective population-based analysis from a single center. *Leuk Lymphoma*. 2011; 52 (4): 613-619.
15. Majluf Cruz AS, Hurtado Monroy R, Souto Meiriño C, del Río Chiriboga C, Simón J. Síndrome hemofagocítico asociado a histoplasmosis en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida: descripción de tres casos y revisión de la literatura. *Sangre* 1993; 38 (1): 51-55.
16. Majluf Cruz AS, Sosa Camas R, Pérez Ramirez O, Rosas Cabral A, Vargas Vorackova F, Labardini Méndez J. Síndrome asociado with hematological neoplasias. *Leukemia Research* (1998); 22: 893-898.
17. Montiel L, Posadas JG, Domínguez G. Fisiopatología del síndrome hemofagocítico (linfohistiocitosis hemofagocítica). *Med Int Mex* 2005; 21: 75-81.
18. Carl E. Allen, and Kenneth L. McClain. Pathophysiology and epidemiology of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematology* 2015:177-182.
19. Creput C, Galicier L, Buyse S, Azoulay E. Understanding organ dysfunction in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Intensive Care Med*. 2008; 34: 1177-87.
20. Verbsky JW, Grossman WJ. Hemophagocytic lymphohistiocytosis diagnosis, pathophysiology, treatment, and future perspectives. *Ann Med* 2006; 38: 20-31.
21. Hot A, Helene M, Madoux G, Viard JP, Coppere B, et al. Successful treatment of cytomegalovirus-associated hemophagocytic syndrome by intravenous immunoglobulins. *Am J Hematol* 2008; 83:159-162.
22. Beffermann N, Pilcante J, Ocqueteau M, Sarmiento M. Síndrome hemofagocítico adquirido: reporte de casos de cuatro pacientes adultos tratados con protocolo HLH 94-04 y revisión de la literatura. *Rev Med Chile* 2015; 143: 1172-1178.
23. Arca M, Fardet L, Galicier L et al. Prognostic factors of early death in a cohort of 162 adult haemophagocytic syndrome: impact of triggering disease and early treatment with etoposide. *Br J Haematol*. 2015; 168: 63-68.
24. Lehmborg K, Nichols KE, Henter JI, Girschikofsky M, Greenwood T, et al. For the Study Group on Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Subtypes of the Histiocyte Society. Consensus recommendations for the diagnosis and management of hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with malignancies. *Haematol*. 2015; 100 (8): 997-1004.