

A. Herrero Hernández<sup>1</sup>,  
S. Ramírez Jiménez<sup>1</sup>, F. García Martín<sup>2</sup>,  
A. Martínez Valverde<sup>3</sup>

*An Esp Pediatr 1998;49:230-236.*

Hemofagocitosis es la proliferación de histiocitos de morfología normal con intensa actividad fagocítica de células hemopoyéticas. Aunque fue considerado como un dato morfológico característico de histiocitosis maligna, se interpreta actualmente como un signo de activación funcional del histiocito más propio de proliferaciones reactivas que neoplásicas<sup>(1)</sup>. La hemofagocitosis en pequeño número puede aparecer en anemias hemolíticas (autoinmunes o drepanocitosis), toxicidad por fármacos o en personas sanas.

Se acepta como síndrome hemofagocítico (SHF), síndrome de activación del macrófago (SAM) o histiocitosis reactivas, al conjunto de datos clínicos, de laboratorio y hallazgos histológicos, donde la hemofagocitosis es prominente<sup>(2)</sup>. La clasificación actual de los síndromes histiocíticos se presenta en la tabla I, y los criterios de S. hemofagocítico, establecidos en 1991 por la Sociedad del Histiocito se exponen en la tabla II<sup>(3)</sup>.

### 1. Linfocitosis hemofagocítica primaria (LHP). Familiar y esporádica

Acuñado por Mac Maham en 1963, aunque la enfermedad fue inicialmente descrita en 1952<sup>(4)</sup>. Es el prototipo de S. hemofagocítico, que a diferencia de los demás tiene un carácter familiar de probable herencia AR<sup>(2)</sup>. Estudios suecos revelan una incidencia del 1-2/1.000.000 niños menores de 15 años / año, sin predilección por el sexo<sup>(5)</sup>. Es más frecuente en menores de 1 año; el 90% de los afectos no sobrepasan los 2 años, aunque existen casos publicados en niños de todas las edades. Los judíos Sefardíes presentan mayor incidencia, junto con casos familiares a mayores edades. Se considera infradiagnosticada, pues se calcula que sólo el 30% se diagnostican antemortem<sup>(6,7)</sup>.

#### 1.1. Fisiopatología

Las histiocitosis reactivas son procesos de activación y proliferación no maligna e incontrolado de los macrófagos-histiocitos, que llevan a un estado de hipercitoquinemia<sup>(7)</sup>. Cuando existe infección asociada, el macrófago reacciona ante un antígeno extraño, aunque también pueden inicialmente estimular

## Síndromes hemofagocíticos

Tabla I Síndromes histiocíticos

### 1. Síndromes de comportamiento biológico variado.

#### 1.1.- Células dendríticas.

Histiocitosis de células de Langerhans.  
Procesos de células dendríticas secundarias.  
Xantogranuloma juvenil y trastornos relacionados.  
Histiocitoma solitario.

#### 1.2.- Macrófagos.

Síndromes hemofagocíticos:

\* Linfocitosis hemofagocítica primaria (familiar y esporádica)

\* Síndromes hemofagocíticos secundarios.

Enfermedad de Rosai-Dorfman

Histiocitoma solitario con fenotipo macrófago.

### 2.-Síndromes malignos:

#### 2.1.- Monocitos.

Leucemias

Tumor o sarcoma monocítico extramedular.

#### 2.2.-Sarcoma histiocítico relacionado con células dendríticas.

#### 2.3.- Sarcoma histiocítico relacionado con macrófago.

se los linfocitos T con activación secundaria de las células histiocíticas. En la LHP, aunque puede asociarse a un desencadenante infeccioso, existe un factor genético desconocido que incluye una inmunodeficiencia asociada y es responsable (junto a los factores precipitantes exógenos) de las exacerbaciones de la enfermedad<sup>(8)</sup>.

Entre los datos inmunitarios, el recuento de los linfocitos T, B, Natural-Killer (NK), y monocitos circulantes, es normal en casi todos los casos. Se ha detectado un defecto en la función de los linfocitos T y NK, y en la activación de los linfocitos (aumento de OKT10 y HLA DR (+)) tanto CD4 (aumento del gamma-interferón: INF-J) como CD8 (aumento del Ag CD8-soluble)<sup>(9,10)</sup>. Puede estar alterada la respuesta linfocitaria frente a mitógenos, la oxidación de la glucosa en los fagocitos y hay casos con disminución de la Ig-A y otras inmunoglobulinas. El test NBT muestra en algunos pacientes niveles altos de reducción que aumenta con las recaídas. Durante la fase activa de la enfermedad o incluso en la fase de remisión, existe ausencia de respuesta de células NK al interferón-gamma (INF-j). El examen de MO con técnicas de PCR muestra clonalidad con cam-

<sup>1</sup>Médico Residente de Pediatría. <sup>2</sup>Médico Adjunto de la Unidad de Enfermedades Infecciosas e Inmunodeficiencias. <sup>3</sup>Jefe de Servicio y Catedrático de Pediatría. Catedra de Pediatría de la Facultad de Medicina. Hospital Materno-infantil del H. Regional Carlos Haya y Hospital Clínico Universitario. Málaga.

Correspondencia: Antonio Herrero Hernández; c/ Huerto de los Claveles, 13, 4º A Málaga 29013.

Tabla II Criterios de diagnóstico de síndrome hemofagocítico. Sociedad del Histiocito 1991

1. Fiebre: Picos de 38,5 °C , mínimo 7 días
2. Esplenomegalia de 3 cms.
3. Dos de:
  - Anemia < de 9 de Hb
  - Trombocitopenia < 100.000
  - Neutropenia < 1.000
4. Hipertrigliceridemia > 2,0 mmol / L o > 3 DS  
o  
Hipofibrinogenemia < 1,5 gr/ L o < 3 DS (< de 150)
5. Hemofagocitosis sin evidencia de MO hipoplásica o neoplasia maligna

bios genéticos en el receptor delta de las células T, apoyando el rol de la anormalidad de función de las células T en la patogénesis de este desorden<sup>(11,12)</sup>. Wagner y cols.<sup>(13)</sup> encontraron en una familia una subpoblación de CD 45 alterada, proponiéndolo como posible marcador de actividad o susceptibilidad. No se ha encontrado ningún defecto de inmunidad primaria, siendo todos los hallazgos inmunitarios probablemente secundarios a la enfermedad. Aunque no existen datos concluyentes sobre el papel de los antígenos HLA, se ha observado una alta prevalencia de los haplotipos A30, B8 y A1 en SHF.

Distintos estudios revelan aumentos de varias citocinas como interleuquina- 1 (IL-1), IL-2, IL-6, receptor soluble de IL-2, factor de necrosis tumoral (TNF), INF-J, Ag CD8 soluble, activador del plasminógeno, tromboxano A2 (TXA2), prostaglandina E2 (PGE2) y PGF2 alfa<sup>(2,7,14,15)</sup>. Todos ellos aumentan en la fase de actividad de modo reversible, presentando un mayor aumento el INF-J y TNF. Los niveles detectados de TNF son moderados, que al parecer son más dañinos<sup>(16)</sup>. La mayoría de los síntomas, signos, datos de laboratorio y hallazgos anatomopatológicos, pueden explicarse por la hipercitoquinemia<sup>(17,18)</sup> (Tabla III). Se consideran también marcadores de actividad macrofágica la neopterina (sintetizada por los macrófagos), triglicéridos (el TNF inhibe la lipoproteína-lipasa (LPL) en la fase activa de la enfermedad), ADA, LDH, B2-microglobulina y Alfa 1-antitripsina<sup>(7)</sup>. La ferritina se muestra como excelente marcador en varios estudios, por el mayor paso de monocitos a histiocitos, y la eritrofagocitosis; se han detectado cifras patológicas que oscilan entre 10.000 y 450.000 ng/ml<sup>(19,20)</sup>.

Aunque la patogenia es desconocida hasta el momento actual, el factor **genético** junto a factores **desencadenantes** (infecciones..) podrían ocasionar un defecto inmunitario secundario, con activación incontrolada de macrófagos-histiocitos. Se sugiere un defecto genético en la regulación de la actividad de las citocinas, que ocasiona una hipercitoquinemia.

### 1.2. Clínica

Ha de sospecharse ante todo SHF en niños menores de 2 años, con antecedentes familiares compatibles y que cumplen los cri-

Tabla III Citocinas y efecto clinicopatológico

IL-1	Proliferación de linfocitos Transformación de linfocitos Aumento de linfocinas Fiebre
IL-2	Aumento de receptor soluble IL-2 Activación de histiocitos Hemofagocitosis
Receptor soluble IL-2	Hemofagocitosis
Interferón gamma	Aumento de receptor soluble IL-2 Activación de los histiocitos Hemofagocitosis
PGE2	Hemofagocitosis Anormal respuesta "in vitro" inmune
PGF2 alfa	Fiebre Hiperlipidemia Lipósis
TXA2	Coagulopatía
FNT	Fiebre Trombocitopenia Anemia. Leucopenia Supresión NK
Activador plasminógeno	Hiperfibrinogenemia Coagulopatía

terios del SHF (incluido descartar causas de SHF secundario). El inicio del cuadro puede ser espontáneo o en un 17% asociado a infecciones: ecovirus, parvovirus B19 y virus de Epstein-Barr (VEB), entre otros<sup>(21-23)</sup>. Henter y cols.<sup>(21)</sup> hallaron de 32 casos de SHF (16 de ellos formas familiares), 22 con antecedente de infección respiratoria o gastrointestinal, de los cuales en 10 (7 de ellos familiares) se verificó la infección con datos de laboratorio serológicos o técnicas de biología molecular (5 VEB, 3 citomegalovirus (CMV) y 2 parvovirus). Estos datos sugieren que los virus pueden ser un estímulo sobreañadido en personas genéticamente predisuestas. Las infecciones asociadas al SHF no discriminan entre formas familiares y esporádicas.

Los hallazgos clínicos más frecuentes son la fiebre, esplenomegalia y hepatomegalia, presentes en más del 90% de los casos<sup>(24)</sup>. Un 30% de los pacientes pueden presentar linfadenopatía, ictericia o síntomas neurológicos. Son más frecuentes las manifestaciones neurológicas generales (irritabilidad, disminución del nivel de conciencia e hipotonía) aunque a veces son locales (convulsiones)<sup>(5)</sup>. Un 9% de los niños pueden presentar rash maculopapuloso de color rojo purpúrico, y con menor frecuencia afectación pulmonar<sup>(2)</sup>.

### 1.3. Datos de laboratorio

Destaca la citopenia de células sanguíneas<sup>(25)</sup>, más frecuente la anemia y trombocitopenia que la neutropenia, aunque cuando ésta ocurre es severa<sup>(5)</sup>. La citopenia se debe al secuestro peri-

férico de células sanguíneas (hemofagocitosis e hipersplenismo), menor liberación central por la hemofagocitosis, y al desplazamiento o inhibición de las células madre secundaria a la hiperplasia histiocitaria. La frecuencia de coagulación intravascular diseminada (CID) es de un 77%, pero aisladamente los PDF pueden estar aumentados debido a la menor depuración por parte del sistema mononuclear fagocítico.

Entre un 80 ó 90% de los casos presentan elevación de los triglicéridos, que, junto al resto de los marcadores de actividad macrofágica se elevan desde el inicio del cuadro, pero los más específicos y que alcanzan mayores cifras son la ferritina y las citocinas TNF e INF- $\gamma$ <sup>(19,20,26-28)</sup>. Todos estos marcadores pueden usarse como marcadores de actividad en el seguimiento de la enfermedad. La pleocitosis en el LCR es de presentación más inusual (60-70%), ocurre en casos de clínica neurológica añadida y las células son mononucleares.

#### 1.4. Hallazgos anatomopatológicos

Incluyen un aumento del número de linfocitos reactivos e histiocitos ordinarios con fagocitosis en grado variable de células sanguíneas o precursoras. Predomina la eritrofagocitosis. La formación de granulomas es rara. Al inicio del proceso es frecuente la proliferación linfoide, que posteriormente desaparece<sup>(2)</sup>. Aunque la hemofagocitosis, un mínimo del 2%, es un signo príncipe en este síndrome, a veces puede no encontrarse, no excluyendo el diagnóstico de SHF si cumple el resto de los criterios. A este respecto, Hirst y Layton<sup>(5)</sup> en una serie de 23 enfermos no encontraron este hallazgo en 2 pacientes. El motivo de no hallarse hemofagocitosis, es la presencia en la muestra de “grumos” difíciles de extraer con técnica de punción-aspiración, precisando técnicas más invasivas como la biopsia; otras veces es por realizar la toma de muestra precozmente en el curso de la enfermedad o la reciente administración de terapia citorreductora o transfusiones sanguíneas. El lugar de elección para la toma de la muestra a analizar es la médula ósea<sup>(2,15)</sup>. Si se sospecha este diagnóstico y la punción-aspiración no muestra hemofagocitosis están justificadas adicionales tomas de biopsias. Cuando se realizan precozmente, lo más frecuente es que sea normal su análisis (sólo 1 / 3 de los casos mostró aumento de histiocitos y hemofagocitosis), sin embargo en estadios más avanzados sí es frecuente dicho hallazgo con depresión variable de las series celulares por “desplazamiento” o hiperplasia compensadora. La punción-aspiración de bazo es una buena técnica, pero precisa de manos experimentadas. Pueden buscarse hemofagocitos en hígado, ganglios linfáticos, piel (zonas de rash) o LCR, siendo la rentabilidad de estas muestras menor que la MO. Los hallazgos histológicos hepáticos examinados en adultos incluyen la hepatitis reactiva inespecífica, dilatación de sinusoides y esteatosis, acompañadas de hiperplasia difusa de células de Kupffer con hemofagocitosis de predominio en espacios porta y sinusoides<sup>(29)</sup>. Los ganglios linfáticos muestran una depleción linfoide con escasez de centros germinales, el bazo atrofia de la pulpa blanca e infiltración linfocitaria en la pulpa roja, y el cerebro infiltrados en las meninges y espacios perivasculares intraparenquimatosos<sup>(30)</sup>.

#### 1.5. Citología

Tanto los linfocitos como los histiocitos son células de apariencia benigna. Se han aislado linfocitos Tc y Th, no encontrándose linfocitos B ni NK. Es típico e inexplicable que los histiocitos, y CD4 a veces, expresen la neuroproteína S-100. En un pequeño número de casos, pueden hallarse linfocitos con núcleo hiper cromático: células activadas o transformadas. Aunque este proceso no presenta datos histológicos y/o hematológicos de malignidad, Kaneko<sup>(12)</sup> encontró en 6 de 9 pacientes anomalías cromosómicas clonales asociadas a curso clínico fulminante; esto sugiere que la enfermedad pueda ser heterogénea e incluir malignidad, por eso consideran que ante la presencia de células clonales en médula ósea con anomalías en el cariotipo debe intensificarse la QT y considerarse candidato para trasplante de MO.

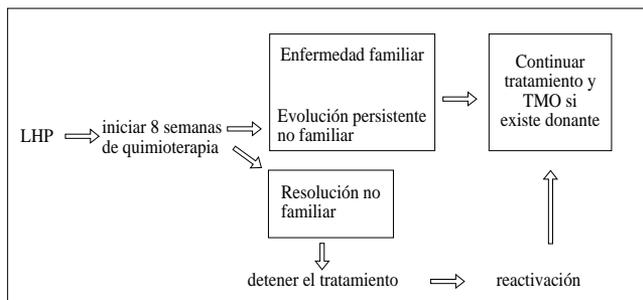
#### 1.6. Evolución

Los pacientes no tratados siguen un curso rápido de deterioro neurológico, sepsis y hemorragias, con riesgo de muerte en pocas semanas. Su evolución es similar al de una leucemia linfoblástica, asociando deterioro renal, hepático y alteraciones de la coagulación. La mayoría de los pacientes que inicialmente responden satisfactoriamente, sufren recaídas y por lo general mueren a los 2 años del diagnóstico. No existen actualmente marcadores predictivos de actividad antes de su debut ni en las recidivas.

#### 1.7. Tratamiento

El régimen de tratamiento comprende terapia de soporte (transfusiones, ATB, monitorización de constantes, vigilancia en UCIP...)<sup>(30)</sup> y medidas específicas. Es preciso que el tratamiento sea precoz, para evitar la desestructuración de los órganos involucrados.

Inicialmente se usó la plasmaféresis, basándose en la presencia de actividad inhibitoria plasmática en la sangre de estos enfermos, pero la mejoría que experimentaban era transitoria, al igual que con la esplenectomía. El hito más importante terapéutico fue la quimioterapia “triple” de Fischer y colaboradores en 1985<sup>(31)</sup>, que consistía en administrar etopósido o VP-16 asociado a altas dosis de corticoides, y si presentaba LCR alterado o clínica neurológica se añadía metotrexato (MTX) intratecal con o sin radioterapia (según edad del paciente). El Vp-16 es una droga particularmente activa sobre células de la línea mielomonocítica que se dosifica a 150-300 mg/m<sup>2</sup>/día, durante 3 días, posteriormente se espacia semanal o mensualmente durante 1 año a mitad de dosis. El corticoide de elección es la metilprednisolona a 3 mg/kg/día durante un tiempo variable de semanas o meses. Las dosis recomendadas para el MTX son de 6 inyecciones de 4-10 mg según edad, en 2-3 meses. Aunque no existen estudios comparativos entre VP-16 y su asociación con corticoides o MTX, parece que mejora la respuesta con el tratamiento triple, siendo actualmente de primera elección el VP-16, pues prácticamente todos los casos estudiados con remisión habían recibido VP-16<sup>(12,30)</sup>. Estudios más recientes en los últimos

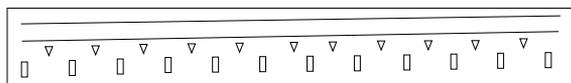


**Figura 1.** Protocolo terapéutico LHF(I).

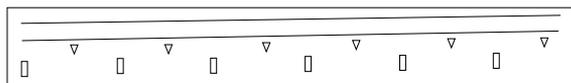
Opción A: Si existe posibilidad de realizar TMO, continuar con el trat<sup>o</sup> hasta su inicio.

Opción B: Si no existe donante, continuar con el tratamiento, con la posibilidad de reducir la intensidad del tratamiento si ocurre resolución o estabilidad en la enfermedad. Hay tres opciones posibles:

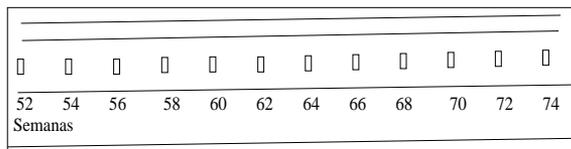
B1: Continuar con VP-16, pulsos de dexametasona (cada 2 semanas) y CSA.



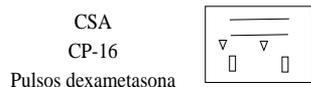
B2: Continuar con VP-16, pulsos de dexametasona (cada 4 semanas) y CSA.



B3: Continuar con CSA y pulsos de dexametasona.



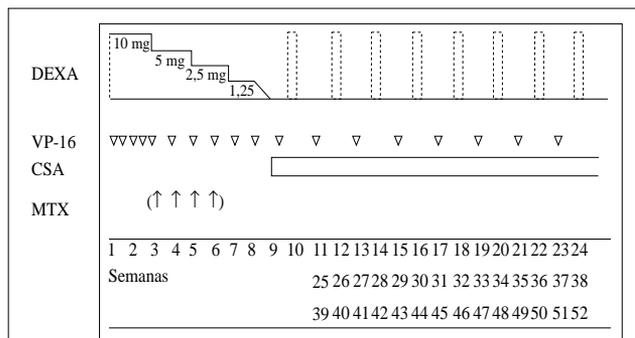
NOTA: En las reactivaciones, el trat<sup>o</sup> debe ser intensificado.



**Figura 3.** Protocolo terapéutico de LHF(III).

3 años, han descrito el uso de inmunosupresores más agresivos, ciclosporina A y globulina antitímocito, asociados a corticoides, con menor experiencia hasta el momento. Se expone en las figuras 1, 2 y 3 el protocolo terapéutico diseñado por la Sociedad del Histiocito en enero de 1995, para la realización de un estudio abierto no aleatorizado.

Se considera remisión completa cuando al menos persisten 1 mes sin manifestaciones clínicas, anatómicas e histológicas de enfermedad<sup>(5)</sup>. Si existe resistencia o recidiva a la quimioterapia (QT), se debe realizar un trasplante de médula ósea alogénico en fase de remisión, continuando con la QT hasta la realización del mismo<sup>(6)</sup>. El trasplante se empezó a usar bajo la hipótesis de que se trataba de una producción autónoma incontrolada de



Dexametasona: 10 mg/m<sup>2</sup>, diaria, durante 2 semanas; 2,5 mg/m<sup>2</sup> durante 2 semanas, 1,25 mg/m<sup>2</sup> durante 1 semana. Suspenderla 1 semana, e iniciar pulsos de 10 mg/m<sup>2</sup> durante 3 días, las semanas 10-52.

VP-16: 150 mg/m<sup>2</sup> i.v.

CSA: Ciclosporina A: iniciar después de 8 semanas, a 6 mg/kg/día, vía oral, en dos dosis.

MTX: Metotrexato intratecal: < 1 año 6 mg/dosis; 1-2 años 8 mg; 2-3 años 10 mg; > 3 años 12 mg. Total 4 dosis.

**Figura 2.** Protocolo terapéutico para LHF(II).

histicitos y linfocitos, debiendo contar con familiar compatible<sup>(32)</sup>. Sobre el trasplante de médula ósea no alogénico existe menor experiencia y en los casos usados no respondieron con éxito, si bien se aplicó en la fase aguda de la enfermedad. Los pacientes en remisión completa durante años con sólo QT son escasos, siendo la mayoría no familiares<sup>(6,28)</sup>.

El éxito del tratamiento es variable<sup>(33)</sup>, con una tasa de curación baja. Hirst y Layton<sup>(5)</sup>, de 23 casos tuvieron una mortalidad global del 66%, que fue del 75% para los menores de 2 años y del 33% en mayores de dicha edad; aunque en niños trasplantados la supervivencia puede alcanzar el 66%. Los casos con antecedentes familiares presentaron un 88% de mortalidad frente al 67% de los casos esporádicos.

La baja tasa de curación puede explicarse, en primer lugar, por las recidivas frecuentes en el SNC (40%), donde el VP-16 alcanza bajos niveles<sup>(34)</sup>, y tanto el MTX como la radioterapia presentan una eficacia mal cuantificada con riesgo de ocasionar daño severo; sin embargo, ambos están propuestos como terapia específica del SNC. Intensificar la QT sistémica en estos casos es controvertida, pues en menores de 1 año de edad aumenta la morbilidad por infecciones<sup>(35)</sup>. En segundo lugar, y con mayor importancia, es que se trata de una enfermedad genética, hecho poco accesible a la QT<sup>(6)</sup>. A pesar de esto, todo candidato al trasplante de MO alogénico debería beneficiarse del mismo, pues, aunque a largo plazo sean pocos los supervivientes, es el único tratamiento con el que en los casos utilizados han permanecido años en remisión y sin el uso de QT.

## 2. Síndrome hemofagocítico secundario o reactivo (SHFR). Tabla IV

Risdall y cols.<sup>(36)</sup> describieron el SHF asociado a virus (SHAV). Estos y otros autores<sup>(37-42)</sup> propusieron el SHAI (sín-

Tabla IV Enfermedades asociadas al síndrome hemofagocítico reactivo

1. Inmunodeficiencias primarias: Chediak-Higashi, Griscelli, Purtilo...
2. Infecciones:
  - Virales: VEB, CMV, VHS, varicela-zoster, herpes virus 6, adenovirus, rubéola, influenza, parainfluenza, HIV, arbovirus, parvovirus.
  - Bacterianas: Micobacterias, *Brucella*, neumococo, estafilococo, *Haemophilus*, *Serratia*, micoplasma, *Legionella*, *Salmonella typhi*, bacilos entéricos gramnegativos.
  - Hongos: Cándida, histoplasma, criptococos.
  - Parasitos: *Leishmania*, *Babesia*, *Toxoplasma*.
  - Otros: *Rickettsia*, *Coxiella*, *Chlamydia*.
3. Colagenosis: LES, ACJ, Kawasaki.
4. Neoplasias:
  - Linfomas Hodgkin y no Hodgkin
  - Leucemias agudas y crónicas
  - Síndromes mielodisplásicos
  - Mieloma múltiple
  - Carcinomas: estómago, mama, ovario, pulmón, vejiga urinaria, nasofaringe.
  - Tumor de células germinales
5. Otras:
  - Fenitoína
  - Tratamiento con inmunosupresores
  - Postvacunación
  - Sarcoidosis
  - Hiperalimentación con lípidos

drome hemofagocítico asociado a infecciones), relacionado con otras infecciones bacterianas, fúngicas o parasitarias<sup>(38,43-53)</sup>. Al definirse su asociación a colagenosis, neoplasias, fármacos, etc..., pasó a denominarse SHFR<sup>(54)</sup>. La fase acelerada del síndrome de Chediak-Higashi o síndrome de Griscelli, es un SAM que a veces está desencadenado por virus. El síndrome de Purtilo también presenta entre sus manifestaciones el SAM<sup>(55-57)</sup>. Entre las colagenosis asociadas al SHF destacan por su frecuencia la artritis crónica juvenil forma sistémica (ACJ-S)<sup>(15,58-65)</sup>, el lupus eritematoso sistémico (LES) y la enfermedad de Kawasaki<sup>(15,66-67)</sup>. Hoy se considera que el SAM es la complicación más frecuente de las enfermedades reumáticas crónicas, actuando las infecciones y las drogas antiinflamatorias como factores desencadenantes. Se han descrito asociaciones de SHFR con distintos desórdenes neoplásicos de linfocitos T, como linfomas de células T periféricos, pre-T y la leucemia linfoblástica aguda T<sup>(29,68-70)</sup>. Las neoplasias más frecuentes asociadas a SHF son los linfomas de células de T<sup>(71)</sup>. Particularmente interesante ha sido la asociación en los últimos años de linfomas con SHF y VEB, se ha constatado que un subgrupo agresivo de LCT con clínica de SHF presentan ácido nucleico del VEB en sus células, incluso con marcadores serológicos de infección aguda y crónica negativos<sup>(72-74)</sup>. En los casos de SHF asociados a linfomas predominan los síntomas B, las adenopatías son poco prominentes, y la hemofagocitosis se observa en casi todos los aspirados de MO (10/10, según Linn,<sup>(71)</sup>), sin embargo, el porcentaje de células

linfomatosas en el aspirado es bajo (2/10, según Linn).

La patogenia, hallazgos de laboratorio y la anatomía patológica, son similares a lo descrito para la linfocitosis familiar.

El pronóstico es peor en pacientes inmunodeprimidos, cuando no se detecta enfermedad desencadenante, o en los que siendo ésta conocida su pronóstico es malo o no existe tratamiento específico. La evolución es imprevisible, comprendiendo desde la resolución rápida y definitiva en la mayoría de los casos, hasta la muerte por la enfermedad desencadenante o complicaciones derivadas de éste.

Respecto al tratamiento, no existe una terapia específica para este síndrome. Ha de iniciarse precozmente para yugular el fatal pronóstico de su curso. Además del tratamiento de sostén vital (transfusiones, soporte respiratorio,...) responsable de la resolución del SHF entre 46-70% de los casos, se debe tratar la enfermedad de base que ha desencadenado el síndrome. Si recibe inmunosupresores, debe reducirse la dosis o suspenderse su administración temporalmente. La ciclosporina A (que suprime selectivamente la función de los linfocitos T inhibiendo la producción de linfocinas), los corticoides a dosis altas o megadosis y las inmunoglobulinas se han mostrado eficaces en muchos casos<sup>(15,58,59,75)</sup>. No existe terapia de primera elección, pues el volumen de casos es pobre y faltan estudios comparativos entre los fármacos usados, bien como pauta aislada o combinada.

En un estudio llevado a cabo en adultos con SHF asociado a virus<sup>(76)</sup>, tanto en el grupo de inmunocomprometidos, como en el de inmunocompetentes se detectaron niveles extremadamente elevados de factor estimulador de colonias de macrófagos (M-CSF). Están descritos casos de empeoramiento del cuadro clínico tras la administración de GM-CSF exógeno, sin embargo, el uso de G-CSF se ha mostrado beneficioso en asociación con pulsos de esteroides o ciclosporina<sup>(77,78)</sup>.

En general, en las enfermedades con terapia específica y si el estado clínico del paciente lo permite, se recomienda iniciar dicho tratamiento; si no se obtiene respuesta o recidiva (aparte de replantear el diagnóstico y descartar otra enfermedad de base) o en los casos sin terapia específica, se pueden asociar uno o más de los siguientes: corticoides a altas dosis 3-5 mg/kg/día, ciclosporina A, inmunoglobulinas (eficaz en 6 casos usada aisladamente) o VP-16.

Basándose en la activación de células T como posible mecanismo patogénico, Nijstein y cols. en 1987, propuso el tratamiento con ciclosporina A. Este ha sido documentado con éxito en colagenosis e infecciones virales asociadas al SHF: Oyama 1989<sup>(79)</sup>, Imasshuku e Hibi 1991<sup>(80)</sup>. Parece que inhibe la expresión del receptor de IL-II y la producción de citocinas. Se ha detectado tras la administración de la ciclosporina una disminución del cociente CD4/CD8 y el aumento de inmunoglobulinas. En los casos que se ha usado sólo la ciclosporina parece ser más rápida en acción que cuando se asocia a otros fármacos<sup>(81)</sup>.

El VP-16 parece ser efectivo en casos de SHF reactivo, pero posee los riesgos usuales de la QT (1991; Hirst y Layton<sup>(5)</sup> describieron un fallecimiento por síndrome de la lisis celular). La gammaglobulina en los casos usados de forma aislada<sup>(82,83)</sup>

se ha mostrado útil con una mejoría entre 24-48h después; aunque su mecanismo se desconoce todavía, podría disminuir los CD4 y aumentar los CD8, aunque también es posible que bloquee los receptores Fc del histiocito.

En todos los casos de SAM asociado a linfomas el curso fue fulminante tras el inicio del SHF, con una media de supervivencia de sólo 44 días, comportándose el SHF en LCT asociados a VEB como una severa complicación que es la principal causa de muerte. El pronóstico es bastante pobre a pesar del uso de QT<sup>(71)</sup>, asociada en ocasiones con corticoides o inmunoglobulina antitumoral, sin embargo, la instauración de la misma aconsejan que sea precoz en el SHF (Smith, 1991, 1984).

## Bibliografía

- Esseltine DW, De Leeuw NKM, Berry GR. Malignant histiocytosis. *Cancer* 1983; **52**:1904-1910.
- Favara BE: Hemophagocytic lymphohistiocytosis: A Hemophagocytic Syndrome. *Semin in Diagn Pathol* 1992; **9**:63-74.
- Henter J-I, Elinder G, Öst A. The FHL study group of the Histiocyte Society. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Semin Oncol* 1991; **18**:29-33.
- Farquhar JW, Claireaux AE. Familial hemophagocytic reticulosis. *Arch Dis Child* 1952; **27**:519-525.
- Hirst WJR, Layton DM, Singh S, Mieli-Vergane G, Chessells JM, Strobel S, Pritchard J: Haemophagocytic lymphohistiocytosis. Experience at two U.K. centres. *British J Haematol* 1994; **88**:731-739.
- Blanche S, Caniglia M, Girault D, Landman J, Griscelli C, Fischer A. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with chemotherapy and bone marrow transplantation: a single center study of 22 cases. *Blood* 1991; **78**:51-54.
- Henter J-I, Elinder G, Söder O, Hansson M, Andersson B, Andersson U. Hypercytokinemia in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 1991; **78**:2918-2922.
- Nezelof C. Hemophagocytic lymphohistiocytosis as a syndrome correlation of clinicopathological data. *Pediatr Hematol Oncol* 1989; **6**:207.
- Sandvig S, Laskay T, Andersson J, De Ley M, Andersson U. Gamma-interferon is produced by CD3+ and 3- lymphocytes. *Immunol Rev* 1987; **97**:51.
- Ijzermans JNM, Marquet RL. Interferon-gamma: a review. *Immunobiology* 1989; **179**:456.
- Owen G, Webb DK. Evidence of clonality in a child with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 1995; **89**:681-682.
- Kaneko Y, Maseki N, Sakurai M, Ido M, Tsunematsu Y, Mizutani S, Hattori T, et al. Clonal and non-clonal karyotypically abnormal cells in haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 1995; **90**:48-55.
- Wagner R, Morgan G, Strobel S. A prospective study of CD45 isoform expression in haemophagocytic lymphohistiocytosis; an abnormal inheritance immunophenotype in one family. *Clin Exp Immunol* 1995; **99**:216-220
- Komp DM, McNamara J, Buckley P. Elevated soluble interleukin-2 receptor in childhood hemophagocytic histiocytosis syndromes. *Blood* 1989; **73**:2128.
- Stephan JL, Zeller J, Hubert PH. Macrophage activation syndrome and rheumatic disease in childhood: a report of four new cases. *Pediatr Rheum* 1993; **11**:451-456.
- Waage A, Halstensen A, Espevik T. Association Between tumour necrosis factor in serum and fatal outcome in patients with meningococcal disease. *Lancet* 1987; **1**:355.
- Nawroth PP, Stern DM. Modulation of endothelial hostatic properties by tumor necrosis factor. *J Exp Med* 1986; **163**:740.
- Kist A, Ho AD, Räh U, Wiedermann D, Bauer A, Schlick E, et al. Decrease of natural killer cell activity and monokine production in peripheral blood of patients treated with recombinant tumor necrosis factor. *Blood* 1988; **72**:344.
- Koduri PR, Carndang G, DeMarais P, Patel AR. Hyperferritinemia in reactive Hemophagocytic Syndrome. Report of four adult cases. *AM J Hematol* 1995; **49**:247-249.
- Coffernils M, Soupart A, Pradier O. Hyperferritinemia in adult onset still's disease and the hemophagocytic syndrome. *J Rheum* 1992; **19**:1425-1427.
- Henter J-I, Ehrnst A, Andersson J, Elinder G. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and viral infections. *Acta Paediatr* 1993; **82**:369-372.
- Ware R. Human parvovirus infection. *Pediatrics* 1989; **114**:343-348.
- Anderson MJ, Higgins PG, Davis LR, Willman JS, Jones SE, Kidd IM, et al. Experimental parvoviral infections in humans. *J Infect Dis* 1985; **152**:257-265.
- Janka GE. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr* 1983; **140**:221.
- Perry MC, Harrison EG, Burget EO, Gilchrist GS. Familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis report of two cases and clinicopathologic review. *Cancer* 1976; **38**:209.
- Ohga S, Matsusaki A, Nishizaki M, Nagashima T, Kai T, Suda 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**:291-298.
- Fujiwara F, Hibi S, Imashuku S. Hypercytokinemia in hemophagocytic syndrome. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1993; **15**:92-98.
- Imashuku S, Hibi S, Todo S. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in infancy and childhood. *J Pediatr* 1997; **130**:352-357.
- Tsui WM, Wong KF, Tse CC- Liver changes in reactive haemophagocytic syndrome. *Liver* 1992; **12**:363-367.
- Frasnedeo FE: Sistema mononuclear fagocítico. Patología del sistema mononuclear fagocítico. Histiocitosis de células de Langerhans. Síndromes hemofagocíticos. En: Sanz Sabrafen. Hematología Clínica. 3ª Ed. Barcelona: Mosby-Doyma. 1994- 422-436.
- Fischer A, Virelizier JL, Arenzana-Seisdedos F. Treatment of four patients with erythrophagocytic lymphohistiocytosis by a combination of VP16-213, steroids intrathecal methotrexate and cranial irradiation. *Pediatrics* 1985; **76**:263.
- Fischer A, Cerf-Bensussan N, Blanche S. Allogeneic bone marrow transplantation for erythrophagocytic lymphohistiocytosis. *J Pediatr* 1986; **108**:267.
- Bezánilla JL, Estébanez S, Navajas A, et al. Linfohistiocitosis familiar hemofagocítica (LHFH): Supervivencia de un caso tratado con poli quimioterapia. *An Esp Pediatr* 1990; **32**:368-370.
- O'Dwyer PJ, Leyland-Jones B, Alonso MT. Etoposide (VP16-213) currents status of an active anticancer drug. *N Engl J Med* 1985; **312**:692.
- Delaney MM, Shafford EA, Al-Attar A, Pritchard J. Familial erythrophagocytic reticulosis complete response to combination chemotherapy. *Arch Dis Child* 1984; **28**:173.
- Risdall RJ, McKenna RW, Nesbit ME. Virus-associated haematophagocytic syndrome: a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. *Cancer* 1979; **44**:993-1002.
- Dalle JH, Dollfus C, Leverger G, Landman-Parker J, Tabone MD, Adam M, et al. Syndrome d'activation macrophagique chez l'enfant infecté par le VIH. A propos de trois cas. *Arch Pediatr* 1995; **2**:442-446.
- Majluf-Cruz AS, Hurtado Montoy 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**:51-55.
- Menárguez Palanca J, Tardío Dovao JC, Rábano Gutiérrez A, Izquierdo García F, Palencia Herrejón E. Síndrome hemofagocítico asociado a virus y síndrome de inmunodeficiencia adquirida. *Med Clin* 1988; **90**:506-508.

- 40 Sugita K, Kurumada H, Eguchi M, Furukawa T. Human herpesvirus 6 infection associated with hemophagocytic syndrome. *Acta Haematol* 1995; **93**:108-109.
- 41 Shirono K, Tsuda H. Parvovirus B19-associated haemophagocytic syndrome in healthy adults. *Br J Haematolog* 1995; **89**:923-926.
- 42 Tsuda H, Maeda Y, Nakagawa K, Nakayama M, Nishimura H, Ishihara A. Parvovirus B19-associated haemophagocytic syndrome with prominent. *Br J Haematolog* 1994; **86**:413-414.
- 43 Andreo JA, Vidal JB, Hernández JE, Serrano P, López VM, Soriano J. Síndrome hemofagocítico asociado a brucelosis. *Med Clin* 1988; **90**:502-505.
- 44 Gutiérrez-Ravé Pecero V, Luque Márquez R, Ayerza Lerchundi M, Cañavate Illescas M, Prados Madrona D. Síndrome hemofagocítico reactivo: análisis de una serie de siete casos. *Med Clin* 1990; **94**:130-134.
- 45 Ündar L, Karpuzoglu G, Karadogan I, Gelen T, Artvinli M. Tuberculosis-associated haemophagocytic syndrome: a report of two cases and a review of the literature. *Acta Haematol* 1996; **96**:73-78.
- 46 Lam KY, Ng WF, Chan AC. Miliary tuberculosis with splenic rupture: a fatal case with hemophagocytic syndrome and possible association with long standing sarcoidosis. *Pathology* 1994; **26**:493-496.
- 47 Gill K, Marrie TJ. Hemophagocytosis secondary to mycoplasma pneumoniae infection. *Am J Med* 1987; **82**:668-670.
- 48 Estrov Z, Bouch R, Shtalrid M, Berrebi A, Restnizky P. Histiocytic hemophagocytosis in Q fever. *Arch Pathol Lab Med* 1984; **108**:77.
- 49 Iwasaki H, Haschimoto K, Takada N, Nakayama T, Ueda T. Fulminant *Richettsia tsutsugamuschi* infection associated with haemophagocytic syndrome. *Lancet* 1994; **343**:1236.
- 50 Mascort Vaca G, Palomera Bernal L, Barcia Ruiz JM, De la Cruz Morgado D, Calvo-Rubio Romero-Portocarrero R, García Díez I, Pedrosa Rivas J. Síndrome histiocito hemofagocitario asociado a una infección por leishmania. *An Esp Pediatr* 1991; **35**:273-275.
- 51 Betbesé AJ, Ayats R, Pérez M, Rialp G, Ballús J, Mancebo J. Síndrome hemofagocítico asociado a infección por *Leishmania donovani*. *Med Int* 1995; **19**:432-434.
- 52 Auerbach M, Haubenstock A, Solomon G. Systemic babesiosis: another cause of the hemophagocytic syndrome. *Am J Med* 1986; **80**:301-303.
- 53 Keller FG, Kurtzberg J. Disseminated histoplasmosis: a cause of infection-associated hemophagocytic syndrome. *Am J Hematol Oncol* 1994; **16**:368-371.
- 54 Reiner AP, Spivak JL. Hematophagic histiocytosis. A report of 23 patients and a review of the literature. *Medicine* 1988; **67**:369.
- 55 Virelizier JL, Lagrue A, Durandy A. Reversal of natural Killer defect in a patient with Chediak-Higashi Syndrome after bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1982; **306**:1055.
- 56 Klein C, Philippe N, Le Deist F, Fraitaig S, Prost C, Durandy A, et al. Partial albinism with immunodeficiency (Griscelli syndrome). *J Pediatr* 1994; **125**:886-895.
- 57 Seemayer TA, Gross TG, Egeler RM, Pirruccello SJ, Davis JR, Kelly CM, et al. X-linked lymphoproliferative disease: twenty-five years after the discovery. *Pediatr Res* 1995; **38**:471-478. Still's disease and the virus-associated hemophagocytic syndrome. *Ann Rheum Dis* 1985; **44**:349-353.
- 58 Ravelli A, Benedetti F, Viola S, Martini A. Macrophage activation syndrome in systemic juvenile rheumatoid arthritis successfully treated with cyclosporine. *J Pediatr* 1996; **128**:275-278.
- 59 Herrero Hernández A, Blasco Ventas A, Oliva Rubio I, Montes de Oca F, Moreno Pacual P, García Martín F, Martínez Valverde A. Síndrome de activación del macrófago en artritis crónica juvenil forma sistémica. *Arch Pediatr* 1997; **48**:195-201.
- 60 Heaton DC, Moller PW. Still's disease associated with coxsackie infection and hemophagocytic syndrome. *Ann Rheum Dis* 1985; **44**:341-344.
- 61 Morris JA, Adamson AR, Holt PJ, Davson J. *Med* 1986; **80**:301-303.
- 62 McPeake JR, Hirst WJ, Brind AM, Williams R. Hepatitis A causing a second episode of virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in a patient with Still's disease. *J Med Virol* 1993; **39**:173-175.
- 63 Stephan J-I, Zeller J, Hubert P, Herbelin C, Dayer J-M, Prieur A-M. Macrophage activation syndrome and rheumatic disease in childhood: a report of four new cases. *Clin Exp Rheumatol* 1993; **11**:451-456.
- 64 Fishman D, Rooney M, Woo P. Successful management of reactive hemophagocytic syndrome in systemic-onset juvenile chronic arthritis. *Br J Rheumatol* 1995; **34**:888-893.
- 65 Bray VJ, Singleton JD. Disseminated Intravascular Coagulation in Still's Disease. *Semin Arthritis Rheum* 1994; **24**:222-229.
- 66 Wong Kf, Hui PK, Chan JKC. The Acute Lupus Hemophagocytic Syndrome. *Ann Inter Med* 1991; **114**:387-390.
- 67 Ohga S, Ooshima A, Fukuschige J, Ueda K. Histiocytic hemophagocytosis in a patient with kawasaki disease: changes in the hypercytokinaemic state. *Eur J Pediatr* 1995; **154**:539-541.
- 68 Domingo-Claros A, Alonso E, Eventin A, Petit J, Crespo N, Ponce C. Oligoblastic leukaemia with (8;21) translocation and hemophagocytic syndrome and granulocytic cannibalism. *Leuk Res* 1996; **20**:517-521.
- 69 Campbell JK, Mitchell CA. Immune thrombocytopenia in association with acute lymphoblastic leukaemia and a hemophagocytic syndrome. *Eur J Haematolog* 1993; **51**:259-261.
- 70 Nakamoto T, Ogawa S, Mano H, Hirai H, Yazaki Y. Hemophagocytic syndrome associated with non-Hodgkin's lymphoma of B-cell type. *Am J Hematol* 1994; **47**:335-336.
- 71 Linn YC, Tien SL, Lim LC, Lee LH, Teoh G, Goh YT, et al. Hemophagocytosis in bone marrow aspirate. A review of the clinical course of 10 cases. *Acta Haematol* 1995; **94**:182-191.
- 72 Pringle JH, Primrose L, Myint SH. The presence of Epstein-Barr virus in multiple organs in a fatal case of virus-associated hemophagocytic syndrome. *J Infect* 1995; **31**:159-160.
- 73 Ishihara S, Okada S, Wakiguchi H, Kuraschige T, Morishima T, Kawaha K. Chronic active Epstein-Barr virus infection in children in Japan. *Acta Paediatr* 1995; **84**:1271-1275.
- 74 Yao M, Cheng AL, Su I-J, Lin MT, Uen W-C, Tien H-F, et al. Clinicopathological spectrum of hemophagocytic syndrome in Epstein-Barr virus-associated peripheral T-cell lymphoma. *Br J Haematolog* 1994; **87**:535-543.
- 75 Mouy R, Stephan JL, Pillet P, Haddad E, Hubert P, Prieur AM. Efficacy of cyclosporine A in the treatment of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis: report of five cases. *J Pediatr* 1996; **129**:750-754.
- 76 Shiroco K, Tsuda H. Virus-associated hemophagocytic syndrome in previously healthy adults. *Eur J Haematol* 1995; **55**:240-244.
- 77 Kondo H, Date Y. Effects of simultaneous rhG-CSF and methylprednisolone "pulse" therapy on hepatitis A virus-associated hemophagocytic syndrome. *Eur J Haematol* 1995; **54**:271-273.
- 78 Tsuda H, Shirono K. Successful treatment of virus-associated hemophagocytic syndrome in adults by cyclosporin A supported by granulocyte colony-stimulating factor. *Br J Haematol* 1996; **93**:572-575.
- 79 Oyama Y, Amano T, Hirakawa S, Hironaka K, Suzuki S, Ota Z. Hemophagocytic syndrome treated with cyclosporin A: a T-cell disorder. *Br J Haematolog* 1989; **73**:276-278.
- 80 Imashuku S, Hibi S. Cytokines in hemophagocytic syndrome. *Br J Haematolog* 1991; **77**:438-440.
- 81 Watson HG, Goulden NJ, Manson LM, McDermid G, Gray JA, Parker AC. Virus associated hemophagocytic syndrome. further evidence for a T-cell mediated disorder. *Br J Haematolog* 1994; **86**:213-215.
- 82 Gill DS, Spencer A, Cobcroft G. High-dose gamma-globulin therapy in the reactive hemophagocytic syndrome. *Br J Haematolog* 1994; **88**:204-206.
- 83 Freeman B, Rathore MH, Salman E, Joyce MJ, Pitel P. Intravenously administered immune globulin for the treatment of infection-associated hemophagocytic syndrome. *J Pediatr* 1993; **123**:479-481.
- 84 Smith KJ, Skelton HG, Giblin WL, James WD. Cutaneous lesions of hemophagocytic syndrome in a patient with t-cell lymphoma and active Epstein-Barr infection. *J Am Acad Dermatol* 1991; **25**:919-924.