



NOTA TÉCNICA

Síndrome hemofagocítico: un caso

Begoña Basauri Elorza*, Mercedes Regúlez Uranga, Raquel Pérez Garay, Izaskun Rubio Olo, Cristina Prieto Valtuille y A. López-Urrutia Fernández

Servicio de Bioquímica. Hospital de Cruces. Bilbao. España

Recibido el 20 de marzo 2008; aceptado el 6 de junio de 2008

PALABRAS CLAVE

Síndrome
hemofagocítico;
Ferritina;
Macrófagos

KEYWORDS

Hemophagocytic
syndrome;
Ferritin;
Macrophages

Resumen

El síndrome hemofagocítico o linfohistiocitosis fagocítica es un síndrome grave, infrecuente y posiblemente infradiagnosticado, se caracteriza por una exagerada respuesta inflamatoria debida a la activación de macrófagos y linfocitos T, y que requiere un diagnóstico y tratamiento precoz. Se presenta el caso de un varón de 61 años, con una evolución rápida y fatal, y una elevación de la ferritina sérica a unos valores raramente observados.

© 2008 AEBM, AEFA y SEQC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Hemophagocytic syndrome: a case

Abstract

Hemophagocytic syndrome or hemophagocytic lymphohistiocytosis is a severe, rare and possibly mis-diagnosed syndrome.

It is characterized by an exaggerated inflammatory response due to the activation of macrophages and T lymphocytes, and diagnosis and treatment is needed as soon as possible. We present the case of a 61 year old male patient with a rapid and fatal progression and rarely decribed Ferritin's levels.

© 2008 AEBM, AEFA y SEQC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Caso clínico

Varón de 61 años, en tratamiento antibiótico con amoxicilina-clavulánico que fue remitido al servicio de urgencias

por su médico de familia por persistencia de fiebre y molestias en rodilla derecha.

Tras la exploración y pruebas complementarias fue ingresado en el servicio de neumología.

Sin antecedente familiares de interés. Antecedentes personales: hipertensión arterial, en tratamiento con enalapril, y síndrome de apnea obstructiva del sueño, en tratamiento con presión positiva continua de aire.

*Autor de correspondencia.

Correo electrónico: MARIABEGONA.BASAURIELORZA@osakidetza.net (B. Basauri Elorza).

Al ingreso, en la exploración física, se constató fiebre (39,5 °C) e inflamación de la rodilla derecha.

Datos analíticos: pO₂ 63 mmHg; saturación O₂ 94%; PCR de 260 × 10³ µg/l (0-11 × 10³ µg/l); leucocitos 14,8 × 10⁹/l con 82% de segmentados; hematíes 3,82 × 10¹²/l; hemoglobina 119 g/l; fibrinógeno 7,5 g/l, VSG 99. Estudio del líquido sinovial: leucocitos 50 × 10⁹/l con 93% de segmentados; glucosa 3,4 mmol/l, y proteína total 30 g/l.

Todos los cultivos realizados (esputo, sangre y líquido sinovial), así como la serología de neumonías atípicas y autoanticuerpos fueron negativos.

Se diagnosticó “infección respiratoria probablemente secundaria a artritis de rodilla derecha” y recibió tratamiento antibiótico (ceftriaxona).

A los 15 días del ingreso y tras una buena respuesta inicial al tratamiento, el estado general (físico y analítico) del paciente empeoró y fue trasladado a la unidad de cuidados intensivos. Al ingreso en dicha unidad, en la exploración física se observó: fiebre, hepatomegalia de 3 cm y exantema cutáneo maculopapuloso en tronco; y en la analítica: hematíes 2,68 × 10¹²/l; hemoglobina 90 g/l; plaquetas 51 × 10⁹/l; tiempo de protrombina 45 s; PCR 250 × 10³ µg/l; creatinina 264 µmol/l (53-106 µmol/l).

En las siguientes 72 h la alteración fue mayor: LDH 11.820 U/l; AST 850 U/l; ALT 289 U/l; triglicéridos 6,81 mmol/l; ferritina 96.000 µg/l, β₂-microglobulina sérica 52,9 mg/l (1,10-2,4); NSE (enolasa neural específica) 30,2 µg/l (0-18); leucocitos 1,10 × 10⁹/l; fibrinógeno 0,8 g/l; tiempo de protrombina 66 s.

Ante la sospecha de hemopatía se realizó un aspirado y biopsia medular; el informe microscópico del aspirado evidenció la existencia de macrófagos con fagocitosis y linfocitosis T (la mayoría linfocitos estimulados) y en la biopsia se informó de una importante proliferación macrófago-histiocitaria y fenómenos de hemofagocitosis, que podría corresponder a síndrome hemofagocítico (HLH).

Asimismo, durante el ingreso fue valorado por el reumatólogo, que estimó un cuadro compatible con enfermedad de Still del adulto.

Finalmente, transcurridos 36 días desde el ingreso, el paciente falleció a consecuencia de un fracaso multi-orgánico (distrés respiratorio, insuficiencia hepatorrenal, coagulopatía, shock irreversible).

Discusión

El HLH o linfohistiocitosis fagocítica, o síndrome de activación del macrófago, es un síndrome grave, infrecuente (incidencia en niños 1/200.000 e incidencia estimada en adultos 1/560.000)¹ y posiblemente infradiagnosticado²⁻⁴, que se caracteriza por una respuesta inflamatoria exagerada debida a la activación de macrófagos y linfocitos T (se desconoce el mecanismo de activación) y fenómeno de hemofagocitosis^{5,6}.

El HLH puede ser primario o familiar (la mutación en el gen *PRF1* que codifica la perforina es el defecto genético asociado con mayor frecuencia)^{7,8}, y secundario (más frecuente) a procesos infecciosos (especial asociación a infección por virus de Epstein-Barr), autoinmunes (síndrome de Still del adulto y LES) y malignos (sobre todo hemopatías malignas)⁵⁻¹².

Los datos clínicos más característicos son: fiebre persistente y hepatoesplenomegalia, pero no es infrecuente la aparición de síntomas neurológicos (que pueden ser predominantes), exantema cutáneo y adenopatías.

Inmunológicamente, las células NK presentan una actividad deficiente y hay aumento de β₂-microglobulina y del receptor soluble CD25^{1,6,9,13}.

Entre las alteraciones bioquímicas más frecuentes (siendo además criterios diagnósticos) están la elevación de triglicéridos y ferritina (cifras de ferritina > 10.000 µg/l prácticamente son exclusivas de este síndrome y de la enfermedad de Still, y podrían indicar la necesidad de añadir γ-globulina al tratamiento)^{13,14}. Asimismo se puede encontrar en la sangre un aumento de las transaminasas, LDH y bilirrubina; y en el líquido cefalorraquídeo una moderada pleocitosis linfocitaria y/o proteinorraquia debido a la afectación meníngea.

Por lo que respecta a los datos hematológicos, la disminución de 2 o más series citológicas, la hipofibrinogenemia y el hallazgo de hemofagocitosis se engloban dentro de los criterios diagnósticos, y además es posible la presencia de APTT y tiempo de protrombina prolongados^{1,6,9,13}.

Tanto los hallazgos clínicos como de laboratorio se explican por la infiltración de órganos (hígado, bazo, ganglios, sistema nervioso central) por histiocitos (macrófagos y células dendríticas) y linfocitos T activados, así como por la liberación de citocinas proinflamatorias (principalmente factor de necrosis tumoral [TNF]α e interleucina [IL]-1) por estas células.

- La fiebre está inducida por IL-1 e IL-6.
- El TNFα secretado inhibe la actividad de la lipoproteína lipasa originando hipertrigliceridemia, siendo además (junto con el IFNγ) el responsable de la pancitopenia.
- El aumento de β₂-microglobulina y del receptor soluble CD25 de la IL-2 se deben a la activación de los linfocitos T.
- Los macrófagos activados secretan NSE, activador del plasminógeno (causa de la hiperfibrinólisis), y ferritina, aunque éste no parece ser el único origen de la hiperferritinemia; es conocido que la ferritina sérica encontrada en este síndrome es rica en cadenas H y presenta menor glucosilación, por lo que su origen, además de en la secreción macrófaga, pudiera estar en su liberación durante la eritrofagocitosis o al daño celular debido a la infiltración orgánica (eritrocitos, hepatocitos, células del bazo, etc. células ricas en cadenas H) así como en una disminución de su aclaramiento debido a la menor glucosilación^{5,6,13}.

En resumen, el diagnóstico del HLH se basa en criterios clínicos, de laboratorio e histológicos (tabla 1). Inicialmente muchos de ellos están ausentes, y aparecen durante el desarrollo de la enfermedad^{1,6,9,15}.

El diagnóstico temprano es esencial para instaurar lo más precozmente posible el tratamiento (protocolo HLH-2004)^{15,16} ya que, generalmente, su evolución es rápida y fatal (en los casos familiares), e imprevisible (en HLH secundarias).

El tratamiento se basa en actuar sobre la enfermedad de base (en las formas secundarias) y con corticoides,

Tabla 1 Criterios diagnósticos para linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH)

1. Enfermedad familiar/defecto genético (HLH familiar)
2. Criterios clínicos y de laboratorio (5/8 criterios)
Fiebre
Esplenomegalia
Citopenia ≥ 2 líneas
Hemoglobina < 90 g/l (En niños < 4 semanas:
Hgb < 100 g/l)
Neutrófilos $< 1 \times 10^9$ /l
Plaquetas $< 100 \times 10^9$ /l
Hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia
Triglicéridos ≥ 265 mg/dl (3 mmol/l)y/o
Fibrinógeno < 1.5 g/l
Ferritina ≥ 500 µg/l
sCD25 ≥ 2400 U/ml
Actividad de células NK disminuida o ausente
Hemofagocitosis en médula ósea, LCR o nódulos
linfoides
Otros signos clínicos de sospecha: síntomas cerebrales
con moderada pleocitosis y/o proteínas elevadas,
transaminasas y bilirrubina elevadas, LDH > 1.000 U/l
LCR: líquido cefalorraquídeo; LDH: lipoproteínas de alta
densidad; NK: <i>natural killer</i> .

etoposido, ciclosporina A e inmunoglobulina intravenosa, y en las formas familiares con trasplante de médula ósea.

En el caso presentado, el paciente presentaba una concentración de ferritina sérica extraordinariamente elevada (96.000 µg/l) y raramente descrita en la bibliografía¹⁷; esta concentración se confirmó tras descartar posibles interferencias metodológicas.

Bibliografía

- Histiocytosis Association of America. Disponible en: <http://www.histio.org>.
- Astigarraga Aguirre I, Navajas Gutiérrez A, Fernández-Teijeiro Álvarez A, Latorre García J, Aldamiz-Echevarria Azuara L. Difficulties in the diagnosis of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *An Esp Pediatr* 2002;56:168–70.
- Sastre Urgellés A. Hemophagocytic syndromes: think of them ... because they are a reality. *An Esp Pediatr* 2002;56:95–8.
- Soult Rubio JA, García Bernabeu V, Sánchez Álvarez MJ, Muñoz Sáez M, López Castilla JD, Tovaruela Santos A. Macrophage activation syndrome: a diagnostic challenge. *An Esp Pediatr* 2002;56:165–7.
- Janka GE. Hemophagocytic syndromes. *Blood Rev* 2007;21:245–53.
- Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr* 2007;166:95–109.
- Stepp SE, Dufourcq-Lagelouse R, Le Deist F, et al. Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Science* 1999;286:1957–9.
- Zur Stadt U, Beutel K, Kolberg S, Scheneppenheim R, Kabisch H, Janka G, et al. Mutation spectrum in children with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis: molecular and functional analyses of PRF1, UNC13D, STX11, and RAB27A. *Human Mutation* 2006;27:62–8.
- Janka G, Zur Stadt U. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematology* 2005;1:82–94.
- Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Ferritin in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2007;6:457–63.
- Romanou V, Hatzinikolaou P, Mavragani KI, Meletis J, Vaiopoulos G. Lupus erythematosus complicated by hemophagocytic syndrome. *J Clin Rheumatol* 2006;12:301–3.
- Arlet JB, Le TH, Marinho A, Amoura Z, Wechsler B, Papo T, et al. Reactive haemophagocytic syndrome in adult-onset Still's disease: a report of six patients and a review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1596–601.
- Emmenegger U, Schaer DJ, Larroche C, Neftel KA. Haemophagocytic syndromes in adults: current concepts and challenges ahead. *Swiss Med WKLY* 2005;135:299–314.
- Emmenegger U, Frey U, Reimers A, Fux C, Semela D, Cottagnoud P, et al. Hyperferritinemia as indicator for intravenous immunoglobulin treatment in reactive macrophage activation syndromes. *Am J Hematol* 2001;68:4–10.
- Henter JL, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:124–31.
- Janka GE, Schneider EM. Modern management of children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 2004;124:4–14.
- Vernet-Nyssen M, Damour O, Lasne Y, Chambrier C, Mercatello A, Robert D. An uncommon case of hyperferritinemia (greater than 100,000 micrograms/l). Discussion on the interpretation of the biological evaluation of iron metabolism. *Ann Biol Clin (Paris)* 1985;43:746–7.