

Síndrome de activación de macrófagos: una entidad que debe considerarse dentro de la linfohistiocitosis hemofagocítica

A. Cervera Bravo
Servicio de Pediatría. Hospital de Móstoles. Madrid

Macrophage activation syndrome: a disease that should be considered as hemophagocytic lymphohistiocytosis

Sr. Director:

He leído con interés el caso clínico publicado en su revista diagnosticado de síndrome de activación macrófaga (SAM) y artritis juvenil de comienzo sistémico (AJS)¹, del que quisiera hacer varias consideraciones.

Como comentan los propios autores, el SAM presenta características clínicas similares a la linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) y, de hecho, no debería considerarse fuera de dicha entidad², como recomienda la propia Sociedad Histiocitaria³ y alguno de los autores citados en el artículo⁴. La LHH es un cuadro grave que puede ser de origen genético (familiar) o adquirido desencadenado por infecciones, procesos malignos, algunas metabopatías y también por enfermedades autoinmunitarias o reumatológicas (el llamado SAM)³⁻⁶. Los criterios diagnósticos propuestos por la Sociedad Histiocitaria para la LHH³ se muestran en la tabla 1. La patogenia común es la presencia de un defecto adquirido o congénito de la función NK y citotóxica, que impide la destrucción de la célula infectada manteniéndose la actividad inflamatoria de las células histiocitarias y linfocitos T con persistencia de niveles altos de citocinas, que son las que originan el cuadro clínico^{5,6}. Tanto las formas familiares como las adquiridas pueden estar desencadenadas por infecciones, y las más frecuentes son las producidas por virus del tipo herpes, como el virus de Epstein-Barr o el de la varicela⁶, como en el caso publicado¹. Por ello, es difícil diferenciar ambos cuadros si no hay antecedentes familiares, ya que son clínica y anatomopatológicamente indistinguibles^{3,5}, y debe sospecharse la posibilidad de un origen genético cuando la enfermedad se manifiesta en el primer año de vida⁵. El descubrimiento de mutaciones en varios genes implicados ha demostrado que también hay casos familiares que se manifiestan tardíamente, hasta la cuarta década de la vida^{5,6}. Los genes descritos afectan al gen de la perforina (*PRF1*), al *MUNC13-4* (o *UNC13D*), a la sintaxina 11 (*STX11*) y, al menos, a otro gen desconocido localizado en el cromosoma 9^{3,5}. Todos ellos, junto con los genes afectados en la enfermedad de Griscelli, en la enfermedad de Chediag-Higashi o en el síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X, afectan a la capacidad de liberación y el tráfico de gránulos

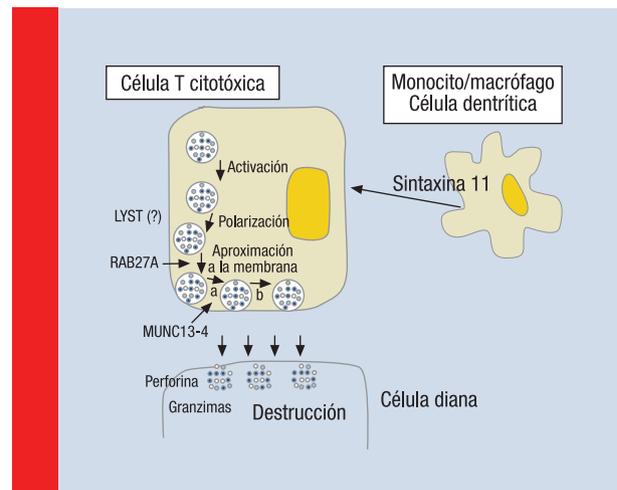


Figura 1. Mecanismos moleculares de los defectos genéticos conocidos asociados con la clínica de la linfohistiocitosis hemofagocítica. La perforina se segrega por los gránulos citotóxicos y produce la destrucción de la célula diana. El procesamiento de los gránulos citotóxicos se produce por medio de un complejo proteico que contiene al menos el complejo RAB27A (enfermedad de Griscelli) y MUNC13-4. El mecanismo exacto de funcionamiento de LYST (enfermedad de Chediag-Higashi) y de la sintaxina 11 en las células histiocitarias, es desconocido. a) Preparación; b) fusión. Modificada de Janka⁵

citotóxicos desde la célula efectora a la célula diana⁵, como se muestra en la figura 1.

Los casos de SAM aparecen, en general, más tarde, y suelen ser menos graves que los congénitos o que los adquiridos tras infecciones, aunque también pueden ser mortales^{5,7}. En el caso publicado llama la atención que se hizo el diagnóstico de AJS a los 9 meses, por un síndrome febril prolongado con hepatosplenomegalia sin afectación articular, en el que había una elevación de la proteína C reactiva (PCR) y del factor reumatoide. No se descarta que en realidad se tratara de una primera manifestación de LHH, pues desconocemos si había otros parámetros analíticos que lo apoyaran, y el hecho de que en ese primer momento la punción de médula ósea fuera normal no lo descarta, ya que la LHH es un cuadro progresivo y la hemofagocitosis puede no demostrarse al principio^{5,6}. Los corticoides actúan como linfocidas e inhiben la expresión de citocinas y

Criterios diagnósticos de la linfohistiocitosis hemofagocítica^{3,5}

1. Enfermedad familiar/defecto genético conocido
2. Criterios clínicos y analíticos (debe cumplir al menos 5 de 8 criterios)
 - a. Fiebre
 - b. Esplenomegalia
 - c. Citopenia ≥ 2 líneas celulares
 - i. Hemoglobina < 90 g/L (en menores de 1 mes < 120 g/L)
 - ii. Plaquetas $< 100 \times 10^9$ /L
 - iii. Neutrófilos $< 1 \times 10^9$ /L
 - d. Hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia
 - i. Triglicéridos en ayunas ≥ 3 mmol/L (≥ 265 mg/dL)
 - ii. Fibrinógeno $< 1,5$ g/L
 - e. Ferritina ≥ 500 μ g/L
 - f. sCD 25 (receptor soluble de IL-2) ≥ 2.400 U/mL
 - g. Actividad celular NK disminuida o ausente
 - h. Hemofagocitosis en médula ósea, líquido cefalorraquídeo o ganglios linfáticos

Comentarios:

1. Si no se demuestra actividad hemofagocítica en el momento de la presentación, se recomienda seguir realizando búsquedas adicionales. Si la muestra de médula ósea no es concluyente, debe obtenerse material de otros órganos. Los aspirados de médula ósea seriados a lo largo del tiempo pueden ser útiles
2. Los siguientes hallazgos pueden proporcionar un fuerte apoyo al diagnóstico: a) pleocitosis de células mononucleadas y/o elevación de las proteínas del líquido cefalorraquídeo, y b) imagen histológica del hígado similar a la de la hepatitis crónica persistente
3. Otros hallazgos clínicos y de laboratorio consecuentes con el diagnóstico son: síntomas cerebromeningeos, aumento del tamaño de los ganglios linfáticos, ictericia, edema, exantema en la piel. Elevación de enzimas hepáticas, hipoproteinemia, hiponatremia, VLDL \uparrow , HDL \downarrow

quimocinas⁵, que pueden haber abortado el cuadro inicial, siendo insuficiente para la curación del mismo, sobre todo si, por la precocidad de la aparición de la clínica, se trata de un caso familiar. Es interesante el hecho de que 4 días después del comienzo de la fiebre por la varicela presentara esplenomegalia en la exploración, un dato absolutamente atípico en una varicela no complicada. La sospecha diagnóstica de LHH debe ser precoz, dado que el cuadro puede ser fulminante si no se instaura un tratamiento adecuado, como ocurrió en este caso. La Sociedad Histiocitaria ha elaborado un protocolo de tratamiento³ en el que se emplea dexametasona, ciclosporina y etopósido (disponible en www.histio.org/society/protocols). Presenta pequeñas variaciones frente a uno inicial, que ha demostrado su eficacia tanto en las formas genéticas como en las adquiridas⁸, incluido el SAM. La remisión completa tras el tratamiento farmacológico sería suficiente para las formas adquiridas, pero la reaparición o la reactivación del cuadro, o el diagnóstico de una forma genética (por historia familiar o diagnóstico genético), necesita además el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas para su curación definitiva^{3,8}.

Janka⁵ reconoce que es difícil diferenciar el SAM de otras formas de LHH cuando falta la artritis, y sugiere que en su experiencia una PCR elevada (como tenía la paciente) apoyaría el primer diagnóstico. Aunque el tratamiento menos agresivo del SAM puede ser eficaz, sobre todo en niños mayores sin un aparente factor desencadenante, como comentan los autores¹, en este caso grave, desarrollado tras la varicela, debería haberse empleado el tratamiento propuesto por la Sociedad His-

tiocitaria si la entidad se hubiera sospechado y diagnosticado antes de su fallecimiento. ■

Bibliografía

1. Aleo Luján E, Gil López C, Balboa de Paz F, Kilmurray GL, Pérez Rodríguez O, Rubial Francisco JL. Síndrome de activación de macrófagos y artritis juvenil de inicio sistémico. Acta Pediatr Esp. 2007; 65: 304-308.
2. Remanan AV, Baildam EM. Macrophage activation syndrome is hemophagocytic lymphohistiocytosis-need for the right terminology. J Rheumatol. 2002; 29: 1.105.
3. Henter JI, Horne AC, Aricò M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer. 2007; 48: 124-131.
4. Ravelli A. Macrophage activation syndrome. Curr Opin Rheumatol. 2002; 14: 548-552.
5. Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. Eur J Pediatr. 2007; 166: 95-109.
6. Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis and related disorders. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2006; 6: 410-415.
7. Chen HH, Kuo HC, Wang L, Yu H, Shen JM, Kwang KP, et al. Childhood macrophage activation syndrome differs from infection-associated hemophagocytosis syndrome in etiology and outcome in Taiwan. J Microbiol Immunol Infect. 2007; 40: 265-271.
8. Henter IH, Samuelsson-Horne AC, Aricò M, Egeler RM, Elinder G, Filipovich AH, et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. Blood. 2002; 100: 2.367-2.373.