SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO: EL RETO DE LA MEDICINA ACTUAL

AUTORES: EUGENIA GONZÁLEZ CASTRO, ALONSO HERNÁNDEZ COMPANY

1. ESTUDIANTE DE PREGRADO ANÁHUAC QUERÉTARO. 2. MÉDICO ADSCRITO HEMATOLOGÍA HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO ´EDUARDO LICEAGA´

RESUMEN

La hemofagocitosis linfohistiocítica (HLH), también conocida como síndrome hemofagocítico, es una patología caracterizada por un estado hiperinflamatorio debido a la incapacidad de los linfocitos T para eliminar el estímulo infeccioso, cancerígeno o autoinmune. Su presentación clínica es variada y puede simular condiciones como sepsis o insuficiencia multiorgánica, lo que dificulta su diagnóstico (1, 2). Esta revisión tiene como objetivo sintetizar la información más relevante sobre la fisiopatología, epidemiología, diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad, basada en investigaciones recientes.

INTRODUCCIÓN

La hemofagocitosis linfohistiocítica (HLH) es un síndrome inflamatorio raro y potencialmente fatal que resulta de la activación descontrolada del sistema inmunológico. Se clasifica en dos formas principales: primaria (hereditaria) y secundaria (adquirida). La HLH primaria está asociada con mutaciones genéticas, que afectan la citotoxicidad celular, mientras que la forma secundaria es desencadenada por infecciones, malignidades o enfermedades autoinmunes (3, 4).

Ambas formas se caracterizan por un defecto en la función o síntesis de las moléculas de perforina o en las proteínas involucradas en el procesamiento y entrega de esta a la célula diana. Como consecuencia, comparten manifestaciones clínicas similares, como fiebre persistente, esplenomegalia, pancitopenia y una "tormenta de citocinas", que puede llevar a una disfunción multiorgánica (5).

El diagnóstico de HLH se basa en los criterios HLH-2004, que incluyen ocho indicadores clínicos y de laboratorio. Sin embargo, el diagnóstico puede ser desafiante, especialmente en adultos, debido a la superposición de sus síntomas con otras condiciones inflamatorias graves (6).

FISIOPATOLOGÍA

La HLH es el resultado de una incapacidad de los linfocitos T citotóxicos para eliminar el estímulo inflamatorio, lo que genera un círculo vicioso con los macrófagos y un fallo en la regulación del sistema inmunitario. Esto provoca una activación excesiva de los macrófagos y linfocitos T citotóxicos (Figura 1). Este proceso conlleva una liberación masiva de citocinas proinflamatorias, como interferón-γ, TNF-α, IL-6 e IL-18 (7, 8). Estas citocinas perpetúan el ciclo de inflamación, causando daño tisular y disfunción multiorgánica (9).

Además, el desequilibrio entre las señales proinflamatorias y las reguladoras genera un ambiente sistémico que perpetúa el daño inmunológico, lo que explica la severidad clínica de la HLH.

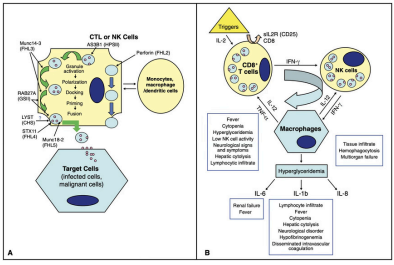

Figura 1. Patogénesis de la linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH). (A) Defectos genéticos en CTL y células NK en HLH primaria. (B) Activación excesiva de células T CD8+ y macrófagos, con liberación de citoquinas inflamatorias que conducen a hiperglicéridemia, citopenias y fallo multiorgánico. Adaptado de Zhang et al., 2014. (14)

En la HLH primaria, las mutaciones genéticas en genes como PRF1 (perforina), UNC13D y STX11 afectan la capacidad de las células citotóxicas para eliminar las células objetivo, lo que conduce a una activación inmunitaria crónica. (10, 11). En la HLH secundaria, desencadenantes externos como infecciones virales (VIH y Epstein-Barr), malignidades hematológicas y enfermedades autoinmunes inician la respuesta inflamatoria en individuos susceptibles (12). Se ha observado que los pacientes con HLH secundaria pueden presentar mayor variabilidad clínica, lo que subraya la importancia de una evaluación diagnóstica detallada.

EPIDEMIOLOGÍA

La HLH es una enfermedad rara. Las formas primarias tienen una incidencia de aproximadamente 1 por cada 50,000 nacidos vivos y son más comunes en poblaciones con alta consanguinidad (4, 8). En adultos, la forma secundaria es mucho más prevalente y está frecuentemente asociada a linfomas T y B, infecciones virales y enfermedades autoinmunes y de estas las causas hemato oncológicas son las que prevalecen, tal como se muestra en la Figura 3 (9, 11). Los datos epidemiológicos recientes sugieren que la incidencia de HLH secundaria podría estar subestimada debido a una falta de sospecha clínica en adultos con presentaciones atípicas (13).

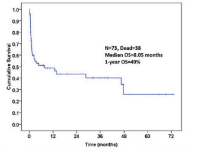

Figure 1. Overall survival of adult HLH patients. [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at wileyonlinelibrary.com.]

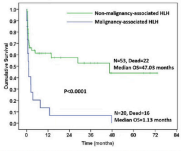

Figure 2. Survival curves of patients with malignancy-associated HLH vs. non–malignancy-associated HLH. [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at wileyonlinelibrary.com.]

Figura 2 y Figura 3. Curvas de supervivencia en pacientes adultos con linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH). (Figura 2) Supervivencia global de pacientes adultos con HLH. (Figura 3) Comparación de la supervivencia entre pacientes con HLH asociado a malignidad y HLH no asociado a malignidad, mostrando una supervivencia significativamente peor en los casos asociados a malignidad (P<0.0001). Adaptado de Otrock y Eby, 2015. (1)

La mortalidad asociada a HLH sigue siendo alta, especialmente en casos diagnosticados tardíamente o no tratados (Figura 2). Estudios han mostrado que la supervivencia mediana sin tratamiento puede ser menor a dos meses en adultos con HLH secundaria (3, 11). En contraste, los pacientes tratados de manera oportuna tienen una mejoría significativa en la supervivencia a largo plazo (11).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la HLH son variadas y reflejan la desregulación inmunológica subyacente que afecta a múltiples sistemas orgánicos. Los síntomas cardinales incluyen fiebre persistente, esplenomegalia y pancitopenia, que son características tanto de la HLH primaria como de la secundaria (5, 7).

En el sistema hematológico, la pancitopenia es un hallazgo frecuente y está asociada a la liberación de citocinas como TNF-α e interferón -γ, las cuales son mielotóxicas y generan hemofagocitosis en la médula ósea, lo que resulta en anemia, leucopenia y trombocitopenia. Estos cambios contribuyen a un riesgo elevado de infecciones y hemorragias (6, 8). La coagulopatía, incluyendo hipofibrinogenemia y elevación del dímero D, también es común y puede progresar a coagulación intravascular diseminada (CID) en casos graves (9).

La fiebre persistente es un signo temprano y consistente, frecuentemente atribuida a la activación descontrolada de macrófagos y linfocitos T, así como a la liberación de citocinas proinflamatorias como el interferón-γ y la IL-6 (7, 8).

A nivel hepático, se observa hepatomegalia e hiperbilirrubinemia, junto con elevación de las enzimas hepáticas, lo que refleja daño hepatocelular. En casos avanzados, puede desarrollarse insuficiencia hepática (10).

El sistema nervioso central también puede verse comprometido, presentándose con irritabilidad, convulsiones, alteraciones del estado mental y signos de meningitis aséptica. Estos hallazgos están relacionados con la infiltración de células inflamatorias en el cerebro y las meninges (11, 12).

En pacientes con HLH secundaria, las manifestaciones pueden variar según el desencadenante subyacente. Por ejemplo, en la HLH asociada a infecciones virales como Epstein-Barr, la linfadenopatía generalizada y la afectación hepatoesplénica son prominentes, mientras que, en casos relacionados con malignidades hematológicas, los síntomas suelen ser más insidiosos (9, 13).
En general, la naturaleza inespecífica de los síntomas subraya la importancia de un alto grado de sospecha clínica para identificar y tratar esta condición de manera oportuna.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de HLH requiere cumplir al menos cinco de los ocho criterios diagnósticos del protocolo HLH-2004, los cuales se muestran en la Tabla 1 (6). Estos incluyen fiebre persistente, esplenomegalia, pancitopenia, hipertrigliceridemia (≥3 mmol/L) y/o hipofibrinogenemia (≤1.5 g/L), hemofagocitosis en tejidos, actividad reducida de células NK, ferritina sérica elevada (>500 ng/mL) y niveles altos del receptor soluble de IL-2 (sIL-2R). Entre estos, la ferritina y el sIL-2R han demostrado ser biomarcadores útiles en adultos. (12).

Table 3. Parameters and points in the HScore

Parameter	No. of points (criteria for scoring)
Known underlying immunosuppression*	0 (no) or 18 (yes)
Temperature (°C)	0 (<38.4), 33 (38.4–39.4), or 49 (>39.4)
Organomegaly	0 (no), 23 (hepatomegaly or splenomegaly), or 38 (hepatomegaly and splenomegaly)
No. of cytopenias†	0 (1 lineage), 24 (2 lineages), or 34 (3 lineages)
Ferritin (µg/L)	0 (<2000), 35 (2000-6000), or 50 (>6000)
Triglyceride (mmol/L)	0 (<1.5), 44 (1.5-4), or 64 (>4)
Fibrinogen (g/L)	0 (>2.5) or 30 (≤2.5)
Aspartate aminotransferase (U/L)	0 (<30) or 19 (≥30)
Hemophagocytosis on bone marrow aspirate	0 (no) or 35 (yes)

Tabla 1. Parámetros y puntajes del HScore para el diagnóstico de linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH). (3)

Estudios recientes sugieren que un nivel de sIL-2R >2,400 U/mL tiene una alta sensibilidad para HLH, aunque su especificidad es menor cuando se comparan con condiciones inflamatorias severas como la sepsis (13). La utilidad de la ferritina como marcador diagnóstico también ha sido ampliamente respaldada, especialmente cuando sus niveles superan los 10,000 ng/mL, un umbral sugerido para diferenciar HLH de otras patologías inflamatorias graves (6, 12).

La hemofagocitosis, identificada a través de aspirados de médula ósea, es un hallazgo característico, aunque no exclusivo, de HLH. Por lo tanto, su presencia debe interpretarse en el contexto de otros criterios diagnósticos (9).

TRATAMIENTO

El tratamiento está dirigido a controlar la inflamación y tratar la causa subyacente. El protocolo HLH-94, que combina etopósido y dexametasona, sigue siendo el estándar terapéutico (3, 7). Este enfoque busca suprimir la "tormenta de citocinas" que caracteriza a la enfermedad y prevenir la progresión de la disfunción multiorgánica.

En algunos casos, se agrega ciclosporina para mejorar la inmunosupresión (9). Para pacientes con HLH primaria o casos recurrentes, el trasplante de células madre hematopoyéticas representa la única opción curativa (10). El trasplante debe considerarse de manera temprana en el curso de la enfermedad para evitar el daño irreversible asociado con la inflamación crónica.

En las formas secundarias, es crucial abordar la causa subyacente. Por ejemplo, en casos asociados a infecciones virales como Epstein-Barr, se pueden usar antivirales en combinación con inmunosupresores. En casos relacionados con malignidades, el tratamiento oncológico dirigido es esencial para lograr una remisión sostenida (5, 6).

La creciente comprensión de los mecanismos moleculares subyacentes en la HLH resalta la necesidad urgente de desarrollar tratamientos innovadores que no solo controlen la inflamación descontrolada, sino que también aborden las causas subyacentes de la enfermedad de manera más específica y con menos efectos secundarios, como los inhibidores de JAK (janus quinasa) han mostrado resultados prometedores al modular la respuesta inflamatoria y reducir la gravedad de la enfermedad (12, 13).

Estas terapias se están investigando actualmente en ensayos clínicos y representan una opción prometedora para pacientes con HLH secundaria refractaria al tratamiento estándar

Adicionalmente, la terapia con inmunoglobulina intravenosa (IVIG) ha mostrado beneficios en casos selectos, particularmente en aquellos con infecciones subyacentes. La IVIG actúa modulando la respuesta inmunitaria y puede ser útil como complemento en los casos donde la inmunosupresión necesita ser controlada cuidadosamente (7).

El manejo de las complicaciones es igualmente importante en el tratamiento de la HLH. Los pacientes suelen desarrollar disfunción multiorgánica, coagulopatías severas y riesgo elevado de infecciones secundarias debido a la inmunosupresión. Por lo tanto, un enfoque multidisciplinario es esencial para abordar estas complicaciones y garantizar un mejor pronóstico a largo plazo (3, 6).

En resumen, el tratamiento de la HLH requiere un enfoque individualizado basado en la identificación de la forma primaria o secundaria de la enfermedad, el control inmediato de la inflamación descontrolada y la resolución de la causa subyacente. Si bien los protocolos actuales han mejorado significativamente la supervivencia, los avances en terapias dirigidas y el manejo personalizado podrían transformar aún más el panorama terapéutico de esta enfermedad compleja.

DISCUSIÓN

El principal desafío en el manejo de la HLH radica en su diagnóstico temprano. La superposición de sus manifestaciones clínicas con otras condiciones inflamatorias graves, como la sepsis o las enfermedades autoinmunes, complica su identificación, especialmente en adultos donde las presentaciones clínicas son más heterogéneas (4, 6).

Aunque los criterios HLH-2004 han proporcionado una guía diagnóstica útil, su aplicabilidad en adultos es limitada debido a la naturaleza inespecífica de algunos marcadores, como la ferritina elevada, la cual también se observa en otras condiciones inflamatorias graves (12).

Desde el punto de vista terapéutico, el protocolo HLH-04 ha demostrado ser efectivo en el control de la inflamación y la remisión de la enfermedad. Sin embargo, su uso está asociado a complicaciones relacionadas con la toxicidad de los agentes quimioterapéuticos y la inmunosupresión prolongada (7, 10). El trasplante de células madre hematopoyéticas, aunque es el único tratamiento curativo para la HLH primaria, sigue siendo un procedimiento con riesgos significativos, incluyendo el rechazo y las complicaciones infecciosas (9).

En el caso de la HLH secundaria, el manejo de la enfermedad subyacente es fundamental para mejorar los resultados a largo plazo. La identificación temprana de factores desencadenantes, como infecciones virales o malignidades hematológicas, puede guiar el tratamiento y mejorar las tasas de supervivencia (5, 6). Sin embargo, el desarrollo de nuevas terapias puede complementar o mejorar los tratamientos actuales, como los inhibidores de JAK, representan una oportunidad para reducir la inflamación excesiva y ofrecer alternativas terapéuticas menos tóxicas, aunque se necesitan más estudios para evaluar su eficacia en diferentes subgrupos de pacientes (13).

La investigación futura debe centrarse en el desarrollo de criterios diagnósticos más específicos y en estrategias terapéuticas personalizadas. Además, es necesario mejorar la concientización sobre la HLH entre los clínicos, particularmente en escenarios de adultos, para garantizar un diagnóstico y tratamiento oportunos.

CONCLUSIÓN

La HLH es una enfermedad inflamatoria rara y potencialmente mortal caracterizada por una activación inmunológica descontrolada que lleva a un estado hiperinflamatorio y disfunción multiorgánica. Su diagnóstico temprano es fundamental para reducir la alta tasa de mortalidad asociada, pero sigue siendo un reto debido a la superposición de sus manifestaciones con otras condiciones inflamatorias graves (6, 13).

Aunque los protocolos de tratamiento actuales han mejorado significativamente la supervivencia, existen limitaciones importantes, como la toxicidad y las recaídas. Los avances en terapias emergentes, como los inhibidores de JAK, ofrecen nuevas esperanzas, pero se necesita más evidencia para validar su efectividad. En última instancia, un enfoque multidisciplinario y personalizado es esencial para optimizar el manejo de esta condición y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

REFERENCIAS

1. Otrock ZK, Eby CS. Clinical characteristics, prognostic factors, and outcomes of adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Hematol*. 2015;90(3):220-224.
2. Janka GE, Lehmberg K. Hemophagocytic syndromes—an update. *Blood Rev*. 2014;28(4):135-142.
3. La Rosée P, Horne A, Hines M, von Bahr Greenwood T, Machowicz R, Berliner N, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood*. 2019;133(23):2465-2477.
4. Bhatt NS, Oshrine B, Talano JA. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(5):1-10.
5. Ponnatt TS, Lilley CM, Mirza KM. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of pathogenesis, clinical features, diagnosis, and management. *Arch Pathol Lab Med*. 2022;146(4):507-519.
6. Griffin G, Shenoi S, Hughes GC. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: an update on pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2020;34(4):101515.
7. Jordan MB, Allen CE, Greenberg J, Henry M, Hermiston ML, Kumar A, et al. Challenges in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis: recommendations from the North American Consortium for Histiocytosis (NACHO). *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(11):e27929.
8. Naneh O, Avčin T, Bedina Zavec A. Perforin and human diseases. In: Anderluh G, Gilbert R, editors. *MACPF/CDC Proteins: Agents of Defence, Attack and Invasion*. Subcellular Biochemistry. Dordrecht: Springer; 2014. p. 221-40.
9. Filipovich AH, Chandrakasan S. Pathogenesis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2015;29(5):895-902.
10. Parikh SA, Kapoor P, Letendre L, Kumar S, Wolanskyj AP. Prognostic factors and outcomes of adults with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(4):484-492.
11. Goel S, Polski JM, Imran H. Sensitivity and specificity of bone marrow hemophagocytosis in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Ann Clin Lab Sci*. 2012;42(1):21-25.
12. Hayden A, Lin M, Park S, Pudek M, Schneider M, Jordan MB, et al. Soluble interleukin-2 receptor is a sensitive diagnostic test in adult HLH. *Blood Adv*. 2017;1(26):2529-2534.
13. Hayden A, Park S, Pudek M, Schneider M, Jordan MB, Chen LY. Soluble interleukin-2 receptor as a biomarker in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2017;1(26):2529-2534.
14. Zhang L, Zhou J, Sokol L. Hereditary and Acquired Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. Cancer Control. 2014;21(4):301–12. doi:10.1177/107327481402100406.