

# Síndrome hemafagocítico, enfrentamiento diagnóstico y terapéutico actual. Revisión a partir de un caso relacionado a virus Epstein-Barr

DANIELA OTÁROLA B.<sup>1</sup>, NICOLÁS TRONCOSO L.<sup>1,b</sup>, DANIEL ÁLVAREZ C.<sup>1</sup>, LAURA BAHAMONDES M.<sup>1</sup>

## Hemophagocytic syndrome, current diagnostic and therapeutic approach

*Hemophagocytic syndrome or hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a highly lethal hyper-inflammatory disorder that leads to a storm of cytokines, hemophagocytosis and multiple organ failure. It can be primary, which is inherited, or secondary. In the latter, virus infections are a frequent trigger, predominantly the family of herpes viruses, such as Epstein-Barr virus. An early treatment is recommended. Until recently there was no consensus about the management of secondary cases. The protocols for the treatment of primary HLH were used, which include cytotoxic agents and corticosteroids. We herein review the current diagnostic and therapeutic approach of HLH, based on a case associated with a reactivation of the Epstein-Barr virus in an immunocompetent adolescent. We highlight the importance of suspecting this disease in patients with a persistent inflammatory response state or with a fever of unknown origin, in order to carry out a timely treatment, with the least toxicity, and appropriate to the characteristics of each individual, which is the current therapeutic trend.*

(Rev Med Chile 2020; 148: 371-380)

**Key words:** Diagnosis, Treatment; Hemophagocytic; Herpesvirus 4, Human; Lymphohistiocytosis, Macrophage Activation Syndrome.

El síndrome hemofagocítico (SHF) o linfocitosis hemofagocítica es un desorden hiperinflamatorio caracterizado por una inapropiada sobrevida de los macrófagos y de los linfocitos T citotóxicos, y que lleva a una tormenta de citoquinas, hemofagocitosis y daño multiorgánico<sup>1</sup>.

### Clasificación

El SHF primario es de origen genético y es resultado de mutaciones extremadamente raras de genes involucrados en la función de las células T y Natural Killer (NK). Hay una pérdida

de la habilidad de eliminar células infectadas y presentadoras de antígenos, lo que lleva a una actividad incontrolada de los macrófagos y altos niveles de citoquinas inflamatorias<sup>2</sup>. Usualmente se presenta en niños, pero puede también ocurrir en adultos<sup>3</sup>.

El SHF secundario o reactivo puede presentarse en el contexto de infecciones, cáncer y/o enfermedades autoinmunes. Las infecciones por virus son un gatillante frecuente, predominantemente la familia de virus herpes, como el virus Epstein-Barr (VEB), citomegalovirus, herpes simplex, herpes 6, herpes 8, varicella zoster, seguido de otros virus tales como parvovirus B19, adenovirus, influenza,

<sup>1</sup>Hospital de Enfermedades Infecciosas Dr. Lucio Córdova, Sección de Unidad de Tratamiento Intensivo. Santiago, Chile.

<sup>a</sup>Magíster en microbiología.

<sup>b</sup>Becario de Medicina Interna, Universidad de Santiago.

Conflictos de interés: los autores de este artículo declaran no tener conflictos de interés.

Trabajo no recibió financiamiento.

Recibido el 2 de agosto de 2019, aceptado el 8 de enero de 2020.

Correspondencia a:

Daniela Otárola Bascur  
San Ignacio de Loyola 3175,  
departamento 48, San Miguel,  
Santiago, Chile.  
daniela.otarola.b@gmail.com

hepatitis A, VIH, bacterias incluyendo mycobacterias y espiroquetas, y también hongos y parásitos<sup>4</sup>.

El VEB causa la mononucleosis infecciosa y establece una infección de por vida. Puede infectar células B, células T, células epiteliales y NK<sup>5</sup>. La infección de células T puede llevar a una forma grave de mononucleosis o al SHF (SHF-VEB).

En cuanto a la relación del SHF con cáncer, se asocia principalmente a neoplasias hematológicas<sup>6</sup> como linfomas o leucemias T o NK<sup>7</sup>, pero también a otros cánceres<sup>8</sup> incluyendo tumores sólidos<sup>9</sup>.

Se ha descrito la asociación de SHF con la mayoría de las enfermedades del tejido conectivo, especialmente artritis sistémica idiopática juvenil (AIJS), lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Still del adulto<sup>10</sup>. Cuando el SHF se asocia a enfermedades reumatológicas se le denomina síndrome de activación macrofágica (SAM)<sup>11</sup>.

### Epidemiología

La incidencia del SHF primario es variable en distintos países, desde 1,5 casos por millón de individuos/año en Suecia<sup>12</sup> hasta 1,07 casos por 100.000 individuos/año en Italia<sup>13</sup>.

La mortalidad es > 95% sin tratamiento<sup>14</sup>. Tras implementar el protocolo del estudio HLH-94, la sobrevida a 5 años aumentó de 5% a 54%<sup>1</sup>.

El SHF secundario se puede manifestar a cualquier edad, con una mediana de 50 años, y

con mayor frecuencia en hombres<sup>15,16</sup>. Tiene una mortalidad de 20-46% en los primeros 30 días del diagnóstico<sup>15,17</sup>, una mortalidad promedio de hasta 72%<sup>18</sup>, influenciada por la enfermedad subyacente<sup>6</sup>.

En Chile no hay una incidencia conocida para esta enfermedad y la información publicada se basa en reportes de casos<sup>19,20-22</sup>.

### Diagnóstico

La presentación característica incluye fiebre persistente, hepatoesplenomegalia, exantema petequeal, citopenias progresivas, coagulopatía, transaminasas elevadas, proteína C reactiva elevada, caída de la velocidad de eritrosedimentación, hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia e hiperferritinemia extrema, a menudo asociada con falla multiorgánica<sup>23</sup>.

En el HLH-94, el primer estudio prospectivo internacional de SHF, el diagnóstico se basaba en 5 criterios: fiebre, esplenomegalia, bicitopenia, hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia, y hemofagocitosis. En el estudio HLH-2004 se agregaron 3 criterios: actividad baja o ausente de las células NK, hiperferritinemia y altos niveles del receptor soluble de interleuquina 2 (sCD25). Deben cumplirse 5 de los 8 criterios para realizar el diagnóstico (Tabla 1)<sup>24</sup>, y son los que se utilizan actualmente. Puede que no todos los pacientes

**Tabla 1. Criterios diagnósticos de síndrome hemofagocítico del estudio HLH-2004**

El diagnóstico se establece si al menos uno de los siguientes se cumple (A o B):
A) Diagnóstico molecular con análisis genético consistente con linfohistiocitosis hemofagocítica
B) Reunir 5 de los siguientes 8 criterios:
1. Fiebre
2. Esplenomegalia
3. Citopenias en sangre periférica $\geq$ a 2 linajes: Hemoglobina < 9 g/dL Plaquetas < 100.000/ $\mu$ L Neutrófilos < 1.000/ $\mu$ L
4. Hipertrigliceridemia de ayunas $\geq$ 265 mg/dL y/o hipofibrinogenemia < 1,5 g/L
5. Hemofagocitosis en médula ósea, linfonodos o bazo (puede ayudar realizar aspirado de médula ósea seriado)
6. Actividad NK baja o ausente, de acuerdo a la referencia del laboratorio local
7. Ferritina > 500 $\mu$ g/L
8. CD25 soluble elevado (Receptor de IL-2) > 2.400 U/mL

Otras anomalías clínicas y de laboratorio que reafirman el diagnóstico son: pleocitosis y/o proteínas aumentadas en el LCR, biopsia hepática que asemeja hepatitis crónica, síntomas cerebromeningeos, adenopatías, ictericia, edema, rash cutáneo, enzimas hepáticas anormales, hipoproteinemia, hiponatremia, VLDL elevado, HDL bajo. NK: Natural killer, LCR: líquido cefalorraquídeo. Elaboración propia basado en: Henter J, Horne A, Aricó M, Egeler R, Filipovich A, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48: 124-31.

cumplan los 5 criterios, por lo que debe evaluarse caso a caso.

Respecto a los marcadores de actividad inflamatoria, aunque la ferritina elevada es altamente sensible y específica en niños<sup>25</sup>, es menos específica en adultos y no es buena predictora de la enfermedad<sup>26</sup>. A pesar de esto, una ferritina elevada siempre debería orientarnos al estudio de SHF.

El sCD25 se correlaciona con la severidad y actividad de la enfermedad de manera más consistente que los otros marcadores<sup>27,28</sup>. Un estudio reciente en adultos reportó 100% de sensibilidad, igual que la ferritina, pero mayor especificidad de 63% versus 33% de la ferritina, considerando los puntos de corte del HLH-2004 (Tabla 1). Si se ajusta el punto de corte de sCD25 sobre 2.515 U/mL logra una especificidad de 72,5%. Un valor  $\leq 2.400$  U/mL ayuda al descarte de SHF (sensibilidad 100%), y un valor  $> 10.000$  U/mL apoya el diagnóstico (especificidad 93%). El análisis de curvas ROC demostró que el sCD25 es una buena a excelente prueba diagnóstica para SHF en adultos comparado con ferritina<sup>29</sup>. Una relación sCD25/ferritina elevada es más frecuente en SHF asociado a linfoma y puede ayudar a distinguirlo de otras causas benignas<sup>30</sup>. La actividad de las células NK es parte de los criterios diagnósticos para el SHF pediátrico, pero rara vez es útil en la población adulta<sup>27</sup>.

Respecto al estudio de médula ósea, aunque la hemofagocitosis se asocia a SHF no es sensible ni específica, y otras condiciones más comunes pueden inducirla especialmente en el paciente crítico, tales como sepsis<sup>31</sup> y transfusiones<sup>32</sup>. Asimismo, no todos los pacientes con SHF presentan hemofagocitosis en el aspirado medular, con una prevalencia de 25% a 100%<sup>33</sup>. La ausencia de hemofagocitosis no es suficiente para excluir el diagnóstico y su presencia no es confirmatoria.

Los estudios genéticos y funcionales no están recomendados en adultos porque rara vez se detectan las anormalidades<sup>34</sup>. Una herramienta de utilidad para el diagnóstico es el "Hscore"<sup>35</sup>, que estima el riesgo de tener un SHF reactivo basado en variables clínicas, biológicas y citológicas (disponible en <http://saintantoine.aphp.fr/score/>).

### Factores de riesgo y pronósticos

En niños, los principales factores de riesgo para el SHF secundario son hemopatías, lupus, AIJS, y

VIH<sup>36</sup>. Se han asociado a una mortalidad temprana la hiperbilirrubinemia, hiperferritinemia  $> 2.000$   $\mu\text{g/L}$ , pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo (LCR), y trombocitopenia  $< 40.000/\text{mm}^3$ <sup>37</sup>.

En adultos los principales factores de riesgo son la inmunodepresión, el linfoma y la quimioterapia. Son de mal pronóstico la asociación con cáncer<sup>38</sup>, especialmente linfoma de células T, ferritina  $> 50.000$   $\mu\text{g/L}$ <sup>16</sup>, SOFA score elevado, edad avanzada, o SHF de origen desconocido<sup>8</sup>.

### Tratamiento

El tratamiento del SHF tiene como objetivo suprimir la hipercitoquinemia y eliminar las células activadas e infectadas. Esto incluye agentes inmunomoduladores e inmunosupresores, citostáticos, anticuerpos contra células T y citoquinas.

#### SHF Primario

El tratamiento se basa en los protocolos de los estudios HLH-94<sup>39</sup> y HLH-2004<sup>24</sup>, con o sin ciclosporina A (CSA) en las primeras 8 semanas, y son estándar de cuidado<sup>40</sup>. Estos protocolos combinan quimioterapia e inmunoterapia, lo que incluye etopósido, corticoesteroides, CSA (HLH-94), y en pacientes seleccionados metotrexato intratecal, seguido de trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (TPH) en los casos persistentes, recurrentes y/o familiares<sup>1</sup>, para los cuales es el único tratamiento curativo<sup>40,41</sup>.

Los resultados a largo plazo del HLH-94 en 249 pacientes mostraron una supervivencia a 5 años de  $54\% \pm 6\%$ , los 124 pacientes que fueron a TPH tuvieron una supervivencia de  $66\% \pm 8\%$ . El 20% de los 249 niños se mantuvieron en remisión por más de un año después del término del tratamiento. Debido a que sin tratamiento la enfermedad es casi uniformemente mortal, el protocolo HLH-94 mejoró significativamente la supervivencia<sup>42</sup>. Las modificaciones del HLH-2004 no superaron los resultados del HLH-94, pero se confirmó que la mayoría de los pacientes pueden ser rescatados por la combinación de etopósido/dexametasona<sup>43</sup>.

En el HLH-94 la mortalidad relacionada al trasplante (MRT) fue de 30%. Los pacientes frecuentemente tienen morbilidad significativa pre-trasplante, lo cual contribuye a una alta MRT con el acondicionamiento convencional<sup>44</sup>.

En los pacientes pediátricos ha habido mejores

resultados al realizar TPH con acondicionamiento de intensidad reducida (AIR)<sup>44,45</sup>, con una sobrevida de 92% versus un 43% con el enfoque mieloablato clásico<sup>45</sup>.

**Terapias de salvataje:** Recientemente la FDA aprobó a emapalumab, anticuerpo monoclonal anti-IFN $\gamma$ , como tratamiento para el SHF primario refractario, basado en un estudio prospectivo con 27 pacientes con una tasa de respuesta de 70%<sup>46</sup>. Hay escasos reportes de tratamiento con globulina antitímocítica, anakinra o alemtuzumab<sup>47</sup>. Faltan estudios dirigidos en los cuales basar las decisiones para la terapia de rescate.

### SHF Secundario

Hasta el año 2018 no existía un consenso para el tratamiento del SHF secundario, usando frecuentemente los protocolos HLH-94 y HLH-2004.

El 2018 el HLH *Steering Committee of the Histiocyte Society* publicó un consenso para guiar el uso del protocolo HLH-94, basado en etopósido y TPH, considerando varias formas de SHF y todos los grupos etáreos<sup>48</sup>. Establecieron como prioridad tratar la causa subyacente. En los casos leves se podrían requerir sólo corticoesteroides o inmu-

noglobulina intravenosa (IGIV). En adultos con enfermedad severa o del sistema nervioso central (SNC) el etopósido puede ser de elección, y en los casos con compromiso del SNC se recomienda la terapia intratecal con metotrexato. No se recomienda el uso de CSA en las primeras semanas debido a que puede generar toxicidad (Tabla 2). Un aporte de este consenso fue adaptar la dosis de etopósido en adolescentes y adultos, y aclarar el ajuste por función renal o hepática (Tabla 3). Señalaron que, para tratar el SAM, el HLH-94 no es el primer enfrentamiento, sino una opción en pacientes con enfermedad severa o refractaria. En estos casos se utilizan de primera línea regímenes basados en ciclosporina, corticoesteroides y/o anakinra. Si cuadro severo es SHF-VEB pudiera haber una ventana para observación y tratamiento con corticoesteroides/CSA e IGIV. En adición, reducir las células B, reservorio del VEB, con rituximab. Si la evolución es severa o refractaria iniciar prontamente la inducción con etopósido.

En el año 2019 el mismo grupo publicó recomendaciones específicamente para el manejo en adultos<sup>34</sup>. Recomendaron reducir la frecuencia de etopósido a una vez por semana, con o sin reducción de dosis. Señalaron que en la enfermedad moderadamente activa se pueden emplear pulsos de

**Tabla 2. HLH 94, recomendaciones del consenso 2018 para uso de terapia basada en etopósido y trasplante de médula ósea para el tratamiento del SHF**

Terapia inicial Primeras 8 semanas	Terapia de continuación Hasta que se realiza el TMO, si es requerido
<b>Dexametasona</b> diaria 10 mg/m <sup>2</sup> por 2 semanas, 5 mg/m <sup>2</sup> por 2 semanas, 2,5 mg/m <sup>2</sup> por 2 semanas, 1,25 mg/m <sup>2</sup> por 1 semana, y luego disminuir y discontinuar por 1 semana	Pulsos cada 2 semanas con 10 mg/m <sup>2</sup> por 3 días
<b>Etopósido</b> 150 mg/m <sup>2</sup> IV 2 veces por semana las primeras 2 semanas, luego 1 dosis semanal hasta cumplir 8 semanas (considerar ajuste de dosis en adolescentes y adultos, y en insuficiencia renal)	Reducir a 1 dosis cada 2 semanas
<b>CSA</b> Iniciar después de 2 semanas de iniciada la dexametasona, con dosis de 6 mg/Kg diariamente vía oral, dividido en 2 dosis diarias, con objetivo de niveles plasmáticos de 200 microgramos/L	Continúa igual
<b>MTX-IT</b> dosis semanal < 1 año 6 mg, 1-2 años 8 mg, 2-3 años 10 mg, > 3 años 12 mg cada dosis. Máximo 4 dosis antes de reevaluar. Iniciar sólo si hay síntomas neurológicos progresivos o si un LCR anormal no ha mejorado	Evaluar según respuesta

CSA: Ciclosporina A; MTX-IT: Metotrexato intratecal; LCR: Líquido cefalorraquídeo; SHF: Síndrome hemofagocítico; TMO: Trasplante de médula ósea. Elaboración propia en base a referencia: Ehl S, Astigarraga I, von Bahr Greenwood T, Hines M, Horne A, Ishii E, et al. Recommendations for the use of etoposide-based therapy and bone marrow transplantation for the treatment of HLH: Consensus statements by the HLH Steering Committee of the Histiocyte Society. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6: 1508-17.

**Tabla 3. Ajuste de dosis de etopósido de HLH-94 en base a las recomendaciones de 2018**

Situación clínica	Ajuste de dosis recomendado
Tratamiento convencional HLH-94	Terapia inicial con 150 mg/m <sup>2</sup> /dosis, dos veces por semana
Niños con SHF secundario y enfermedad leve	Terapia inicial con 150 mg/m <sup>2</sup> /dosis, una vez por semana
Adolescentes y adultos	Terapia inicial con 50-100 mg/m <sup>2</sup> /dosis, una vez por semana
CCr < 20 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> SC	Reducción de dosis de 25%
CCr < 20 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> SC	Reducción de dosis de 50%
CCr < 20 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> SC, y bilirrubina conjugada > 3 mg/dL	Reducción de dosis de 75%
Hiperbilirrubinemia y/o elevación de transaminasas aisladas	No requiere ajuste
Sospecha de hepatotoxicidad o mielosupresión por etopósido	Consultar ajuste de dosis con un experto, pudiera requerir estudio de médula ósea para aclarar toxicidad
Hipoalbuminemia	Datos limitados, no se recomienda ajuste

CCR: Clearance de creatinina; SC: área de superficie corporal; SHF: síndrome hemofagocítico. Elaboración propia en base a referencia: Ehl S, Astigarraga I, von Bahr Greenwood T, Hines M, Horne A, Ishii E, et al. Recommendations for the use of etoposide-based therapy and bone marrow transplantation for the treatment of HLH: Consensus statements by the HLH Steering Committee of the Histiocyte Society. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6: 1508-17.

dexametasona con o sin una dosis modificada de etopósido. La enfermedad severa con falla orgánica inminente es una indicación clara de etopósido.

De consideración especial es el SHF-VEB. Un estudio retrospectivo mostró que el rituximab, anticuerpo anti-CD20 que disminuye las células B, combinado con las terapias convencionales mejora los síntomas, reduce la carga viral de VEB y disminuye la inflamación en forma significativa<sup>49</sup>. Debido a que el VEB también infecta los linfocitos T o NK<sup>50</sup> no es posible reemplazar el etopósido por sólo rituximab.

Otro protocolo publicado el 2019 para SAM en adultos, recomienda en los casos de SHF secundario y SAM identificar la causa subyacente, y como primera línea iniciar pulsos de metilprednisolona e IGIV. Si no hay respuesta, continuar con anakinra, antagonista del receptor de interleuquina-1, y considerar CSA, que puede prevenir la recurrencia. Como tercera línea tratar con citotóxicos, como etopósido. En forma paralela, también propone la identificación del VEB y su tratamiento con rituximab, así como el de otras infecciones subyacentes (Figura 1)<sup>11</sup>.

**Terapias de salvataje:** La mortalidad del SHF refractario en el adulto oscila entre 20-88%<sup>51</sup>. El tratamiento de salvataje del SHF refractario o en

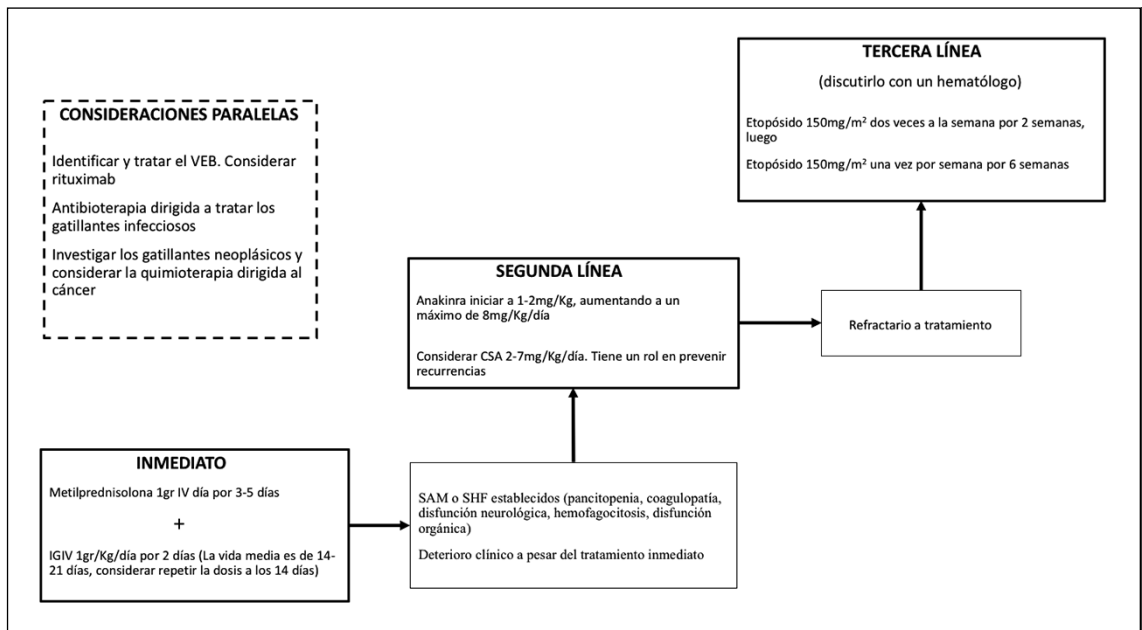
recidiva usualmente requiere intensificación con quimioterapia y consolidación con TPH<sup>34</sup>. El TPH también se podría considerar en casos de respuesta subóptima o no sostenida<sup>48</sup>.

Un estudio prospectivo de SHF refractario en adultos, mostró buenos resultados con la combinación doxorubicina liposomal, etopósido y metilprednisolona (DEP) con 27% de respuesta completa y 49% de respuesta parcial a las 4 semanas, sin embargo, la mortalidad fue de 54% debido a la progresión de la enfermedad subyacente o recurrencia de SHF<sup>52</sup>.

Hay escasos datos de TPH en adultos. Un estudio con 19 pacientes adolescentes mayores de 15 años y adultos jóvenes con SHF, de los cuales 15 recibieron TPH con AIR, reportó una sobrevida a largo plazo de 57%, comparado con 75% en menores de 15 años, concluyendo que los adolescentes y adultos jóvenes que se someten a TPH tienen mayor riesgo de mortalidad comparado con pacientes menores<sup>53</sup>.

Un estudio retrospectivo en adultos con SHF de causa desconocida en recidiva, mostró que tras ser sometidos a esplenectomía los pacientes tuvieron una sobrevida promedio de 57% a 12 meses y 25% a los 36 meses sugiriendo que podría tener un rol terapéutico en este grupo<sup>54</sup>.

Hay datos limitados de otras opciones de sal-



**Figura 1.** Enfrentamiento terapéutico para adultos con SAM o SHF secundario. SAM: Síndrome de activación macrofágica; SHF: Síndrome hemofagocítico; IGIV: Inmunoglobulina intravenosa; CSA: Ciclosporina A; VEB: Virus Epstein-Barr. Elaboración propia en base a: Carter S, Tattersall R, Ramanan A. Macrophage activation syndrome in adults: recent advances in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2019; 58: 5-17.

vataje que incluyen reportes con alemtuzumab, protocolos similares a CHOP más etopósido, ruxolitinib y plasmaféresis. Se requieren estudios en adultos para emapalumab, el cual mostró buena tasa de respuesta en un primer estudio en niños y podría ser mejor tolerado que el etopósido<sup>34</sup>.

La tendencia actual en cuanto al tratamiento del SHF secundario no es seguir una regla igual para todos, sino ajustar los tratamientos a cada paciente dependiendo de la severidad y la evolución, con el objetivo de reducir la toxicidad y los efectos adversos.

### Objetivo

Comunicamos un caso de SHF en una adolescente inmunocompetente con infección por VEB, para destacar la importancia del diagnóstico y tratamiento precoz.

### Caso clínico

Paciente de sexo femenino de 15 años, previamente sana, consultó el año 2017 por 2 semanas de fiebre y odinofagia.

Ingresó con fiebre de 40 °C, taquicárdica. Al examen físico presentaba 2 adenopatías en la cadena yugular derecha y una occipital, todas mayores a 1 cm, blandas y dolorosas a la palpación, y esplenomegalia.

En el laboratorio tenía leucocitos plasmáticos normales, anemia normocítica (hemoglobina 7,6 g/dL), plaquetas normales, GGT y fosfatasas alcalinas levemente aumentadas, proteína C reactiva (PCR) elevada, LDH elevada, hipertrigliceridemia de 476 mg/dL, colesterol total y HDL bajos, ferritina 1.817 µg/L. Una tomografía axial computarizada de tórax, abdomen y pelvis sólo informó esplenomegalia.

En los estudios microbiológicos destacaron IgM e IgG anti cápside viral de VEB positivas. El resto del estudio microbiológico fue negativo, incluyendo hemocultivos seriados, urocultivo, serología de bacterias atípicas, estudio de tuberculosis y estudio molecular de otros virus, incluyendo la familia herpes y VIH.

El estudio de enfermedades reumatológicas fue negativo.

Una biopsia ganglionar cervical, informó



proliferación vascular y focos de necrosis, sin malignidad.

Presentó desorientación, por lo que se estudió el LCR con resultado normal. También resonancia magnética cerebral y electroencefalograma normales.

Estando en tratamiento antimicrobiano empírico se mantuvo persistentemente febril con cultivos negativos. A las 2 semanas del ingreso evolucionó con hipotensión. En sus exámenes de control destacó un hemograma con leucocitosis 18.600 células/ $\mu$ L, fórmula diferencial normal, disminución de la hemoglobina a 6,9 g/dL, trombocitopenia hasta 20.000/ $\mu$ L, fibrinógeno normal, aumento de la LDH y PCR. La ferritina aumentó a 11.371  $\mu$ g/L y se realizó un mielograma encontrando hemofagocitosis. Se diagnosticó SHF.

Inició tratamiento con dexametasona 10 mg cada 6 horas IV, con rápida respuesta clínica y normalización de los exámenes laboratorio, disminuyendo la ferritina. Desde la segunda semana de tratamiento se disminuyeron lenta y progresivamente las dosis de corticoides hasta un equivalente de prednisona 1 mg/kg/día, sin recaída al mes de tratamiento ni al año.

## Discusión

El SHF es un síndrome difícil de reconocer y diagnosticar. El primer paso es sospecharlo en el diagnóstico diferencial<sup>15</sup>.

El diagnóstico se realiza actualmente según los criterios del consenso HLH-2004<sup>24</sup> (Tabla 1). En este caso se cumplieron 6 criterios: bicitopenia, hiperferritinemia, fiebre, esplenomegalia, hipertrigliceridemia y hemofagocitosis. No se realizó estudio genético. Las anomalías clínicas y de laboratorio que presentó nos orientaron al diagnóstico de SHF a partir de fiebre de origen desconocido (FOD). Se calculó un Hscore<sup>35</sup> de 215, lo cual corresponde a 94,9% de probabilidad de tener el síndrome, apoyando el diagnóstico de SHF reactivo.

Se solicitaron precozmente niveles de ferritina y se hizo seguimiento al empeorar el cuadro clínico, lo cual fue de utilidad para el diagnóstico, de la misma manera que en una serie de casos reportados en Chile por el grupo de Beffermann y cols<sup>22</sup>. Esto apoya que se solicite la medición de ferritina durante el estudio de FOD, y en particular

en adultos, también debería considerarse el sCD25 por su mayor especificidad en este grupo<sup>29</sup>.

Las infecciones virales son frecuentes gatillantes de episodios de SHF, tanto en la forma genética como reactiva. En este caso tuvimos IgG e IgM positivas para VEB, lo que nos orientó a que el cuadro fue desencadenado por una reactivación del virus. Los linfomas se asocian frecuentemente al SHF, llegando a estar presentes en 56% de los casos<sup>6</sup>. En nuestro caso se descartó linfoma con una biopsia ganglionar. Destaca que se trata de una paciente sin antecedentes de inmunodepresión que presentó un cuadro severo. Pensamos que el mismo hecho de ser inmunocompetente pudo haber favorecido una reacción de mayor severidad.

En cuanto al tratamiento, fue particularmente difícil elegirlo debido a que se trataba de una adolescente con enfermedad secundaria, habiendo escasos reportes en este grupo etáreo. En esa fecha no había un consenso para tratar los casos secundarios, basándose en los protocolos HLH-94/2004 y describiéndose en diferentes series el uso de corticoides, IGIV, terapias biológicas y/o citotóxicos.

En nuestro caso se inició corticoterapia con dexametasona, escogiendo el corticoide de acuerdo a los protocolos HLH-94/2004, debido a que la paciente tuvo síntomas neurológicos y la dexametasona cruza la barrera hematoencefálica en mayor medida. Hubo una rápida respuesta, por lo que no fue necesario progresar a terapias biológicas ni citotóxicas. Al igual que en un estudio retrospectivo de una serie de niños con SHF secundario a infecciones tratados con un protocolo de sólo corticoides<sup>56</sup>, nuestra paciente tuvo buena respuesta a dexametasona sola, sin recaída durante el seguimiento.

Considerando todas las causas potenciales de SHF secundario, el enfrentamiento debería adaptarse a la gravedad y riesgo en vez de un protocolo general, para proteger a los pacientes de un tratamiento dañino e inespecífico<sup>57</sup>. De acuerdo a las actualizaciones del tratamiento revisadas resultaría recomendable en los casos leves de SHF secundario y en SAM partir con un esquema de corticoesteroides e IGIV. En caso de no haber respuesta continuar con CSA y anakinra como segunda línea. En SHF o SAM que se presentan desde su inicio en forma grave o con compromiso del SNC iniciar el esquema HLH-94 adaptado recientemente, basado en etopósido, considerando

los ajustes de dosis respectivos. Además en SHF o SAM asociados a VEB considerar rituximab, y, en todos los casos, identificar y tratar los gatillantes del cuadro.

Se requieren estudios prospectivos para establecer el mejor tratamiento al menor costo, y evitar el uso innecesario de citotóxicos. Además se requieren estudios enfocados a la población adolescente.

## Conclusión

La sospecha temprana del SHF es crucial y debe confirmarse usando los criterios HLH-2004. Una vez realizado el diagnóstico se debe iniciar su tratamiento en forma inmediata, ajustado al tipo, edad y severidad de presentación de la enfermedad, e identificar los gatillantes que puedan requerir un tratamiento específico, ya que un abordaje precoz se asocia a una menor mortalidad.

**Agradecimientos:** Agradecemos a la paciente M.C.C. y a su familia por permitir el acceso a la información de su ficha clínica. Para la publicación de este caso se obtuvo el consentimiento informado de los padres de la paciente. También agradecemos al Dr. Stuart Carter, por su buena disposición a permitirnos usar la información de una figura publicada en su artículo relacionado con este tema.

## Referencias

- Henter J, Samuelsson-Horne A, Aricò M, Egeler R, Elinder G, Filipovich A, et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. *Blood* 2002; 100 (7): 2367-73.
- Cetica V, Pende D, Griffiths G, Aricò M. Molecular basis of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Haematologica* 2010; 95 (4): 538-41.
- Sieni E, Cetica V, Piccin A, Gherlinzoni F, Sasso F, Rabusin M, et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis may present during adulthood: clinical and genetic features of a small series. *PLoS One* 2012; 7 (9): e44649.
- Rouphael N, Talati N, Vaughan C, Cunningham K, Moreira R, Gould C. Infections associated with haemophagocytic syndrome. *Lancet Infect Dis* 2007; 7 (12): 814-22.
- Brisse E, Wouters C, Andrei G, Matthys P. How viruses contribute to the pathogenesis of haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Front Immunol* 2017; 8: 1102.
- Rivière S, Galicier L, Coppo P, Marzac C, Aumont C, Lambotte O. Reactive hemophagocytic syndrome in adults: a retrospective analysis of 162 patients. *Am J Med* 2014; 127 (11): 1118-25.
- Jin Z, Wang Y, Wang J, Wu L, Pei R, Lai W, et al. Multivariate analysis of prognosis for patients with natural killer/T cell lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematology* 2018; 23 (4): 228-34.
- Barba T, Maucort-Boulch D, Iwaz J, Bohé J, Ninet J, Hot A, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in intensive care unit: A 71-case stroke-compliant retrospective study. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94 (51): e2318.
- Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Khamashta M, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet* 2014; 383 (9927): 1503-16.
- Atteritano M, David A, Bagnato G, Beninati C, Frisina A, Laria C, y cols. Haemophagocytic syndrome in rheumatic patients. A systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012; 16 (10): 1414-24.
- Carter S, Tattersall R, Ramanan A. Macrophage activation syndrome in adults: recent advances in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2019; 58 (1): 5-17.
- Meeths M, Horne A, Sabel M, Bryceson Y, Henter J. Incidence and clinical presentation of primary hemophagocytic lymphohistiocytosis in Sweden. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 62 (2): 346-52.
- Aricò M, Danesino C, Pende D, Moretta L. Pathogenesis of haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 2001; 114 (4): 761-9.
- Janka G. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr* 1983; 140 (3): 221-30.
- Warley F, Bonella B, Odstrcil-Bobillo M, Otero V, Waisman G, Bendelman G, et al. Características clínicas y mortalidad de pacientes adultos con síndrome hemofagocítico, estudio de cohorte retrospectiva. *Rev Med Chile* 2017; 145 (3): 344-50.
- Otrock Z, Eby C. Clinical characteristics, prognostic factors, and outcomes of adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Hematol* 2015; 90 (3): 220-4.
- Arca M, Fardet L, Galicier L, Rivère S, Marzac C, Aumont C, 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 (1): 63-8.



18. Shabbir M, Lucas J, Lazarchick J, Shirai K. Secondary hemophagocytic syndrome in adults: a case series of 18 patients in a single institution and a review of literature. *Hematol Oncol* 2011; 29 (2): 100-6.
19. Álvarez M, López T, Ballesteros F, Fuentealba C, Pacheco D, Marinovic M. Caso Clínico Artritis Reumatoide Juvenil de inicio sistémico y Síndrome de Activación Macrofágica. *Reumatología* 2005; 21 (4): 237-41.
20. Young P, Venditti JE, Preiti V, Bullorsky E, Bruetman JE. Hemophagocytic syndrome: Report of four cases. *Rev Med Chile* 2011; 139 (2): 224-9.
21. Peña C, Valladares X, Cabrera ME. Secondary hemophagocytic syndrome: report of 5 cases. *Rev Med Chile* 2013; 141 (11): 475-9.
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 (9): 1172-78.
23. Sen E, Steward C, Ramanan A. Diagnosing haemophagocytic syndrome. *Arch Dis Child* 2017; 102 (3): 279-84.
24. Henter J, Horne A, Aricó M, Egeler R, Filipovich A, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48 (2): 124-31.
25. Allen C, Yu X, Kozinetz C, McClain K. Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50 (6): 1227-35.
26. Schram A, Campigotto F, Mullally A, Fogerty A, Massarotti E, Neuberger D, et al. Marked hyperferritinemia does not predict for HLH in the adult population. *Blood* 2015; 125 (10): 1548-52.
27. Schram A, Berliner N. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis in the adult patient. *Blood* 2015; 125 (19): 2908-14.
28. Jordan M, Allen C, Weitzman S, Filipovich A, McClain K. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2011; 118 (15): 4041-52.
29. Hayden A, Lin M, Park S, Pudek M, Schneider M, Jordan M, et al. Soluble interleukin-2 receptor is a sensitive diagnostic test in adult HLH. *Blood Adv* 2017; 1 (26): 2529-34.
30. Tsuji T, Hirano T, Yamasaki H, Tsuji M, Tsuda H. A high sIL-2R/ferritin ratio is a useful marker for the diagnosis of lymphoma-associated hemophagocytic syndrome. *Ann Hematol* 2014; 93 (5): 821-6.
31. François B, Trimoreau F, Vignon P, Fixe P, Praloran V, Gastinne H. Thrombocytopenia in the sepsis syndrome: role of hemophagocytosis and macrophage colony-stimulating factor. *Am J Med* 1997; 103 (2): 114-20.
32. Strauss R, Neureiter D, Westenburger B, Wehler M, Kirchner T, Hahn E. Multifactorial risk analysis of bone marrow histiocytic hyperplasia with hemophagocytosis in critically ill medical patients-a postmortem clinicopathologic analysis. *Crit Care Med* 2004; 32 (6): 1316-21.
33. Gupta A, Weitzman S, Abdelhaleem M. The role of hemophagocytosis in bone marrow aspirates in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50 (2): 192-4.
34. La Rosée P, Horne A, Hines M, von Bahr Greenwood T, Machowicz R, Henter J, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood* 2019; 133 (23): 2465-77.
35. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, Marzac C, Aumont C, Chahwan D, et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66 (9): 2613-20.
36. Stéphan J, Galambrun C. Reactive hemophagocytic syndrome in children. *Arch Pediatr* 2000; 7 (3): 278-86.
37. Trottestam H, Berglöf E, Horne A, Onelöv E, Beutel K, Lahmberg K, et al. Risk factors for early death in children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta paediatr* 2012; 101 (3): 313-8.
38. Prokesch B, Nagalla S, Ezzati F, Tujios S, Domínguez A, Chen W, et al. What's in a name? The heterogeneous clinical spectrum and prognostic factors in a cohort of adults with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Transfus Apher Sci* 2018; 57 (6): 779-84.
39. Henter J, Aricó M, Egeler R, Elinder G, Favara B, Filipovich A, et al. HLH-94: a treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis. HLH study Group of the Histiocyte Society. *Med Pediatr Oncol* 1997; 28 (5): 342-7.
40. Janka G, Lehmborg K. Hemophagocytic syndromes--an update. *Blood Rev* 2014; 28 (4): 135-42.
41. 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 (1): 51-4.
42. Trottestam H, Horne A, Aricó M, Egeler R, Filipovich A, Gardner H, et al. Histiocyte Society. Chemotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol. *Blood* 2011; 118 (17): 4577-84.
43. Bergsten E, Horne A, Aricó M, Astigarraga I, Egeler R, Filipovich A, et al. Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: long-term results of the cooperative HLH-2004 study. *Blood* 2017; 130 (25): 2728-38.

44. Cooper N, Rao K, Gilmour K, Hadad L, Adams S, Cale C, et al. Stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2006; 107 (3): 1233-6.
45. Marsh R, Vaughn G, Kim M, Li D, Jodele S, Joshi S, et al. Reduced-intensity conditioning significantly improves survival of patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2010; 116 (26): 5824-31.
46. Locatelli F, Jordan M, Allen C, Cesaro S, Rizzari C, Rao A, et al. Safety and efficacy of emapalumab in pediatric patients with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2018; 132 (1): doi: 10.1182/blood-2018-120810.
47. Marsh R, Jordan M, Talano J, Nichols K, Kumar A, Naqvi A, et al. Salvage therapy for refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis: A review of the published experience. *Pediatr blood cancer* 2017; 64 (4): doi: 10.1002/pbc.26308.
48. Ehl S, Astigarraga I, von Bahr Greenwood T, Hines M, Horne A, Ishii E, et al. Recommendations for the use of etoposide-based therapy and bone marrow transplantation for the treatment of HLH: Consensus statements by the HLH Steering Committee of the Histiocyte Society. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6 (5): 1508-17.
49. Chellapandian D, Das R, Zelle K, Wiener S, Zhao H, Teachey D, et al. Treatment of Epstein Barr virus-induced haemophagocytic lymphohistiocytosis with rituximab-containing chemo-immunotherapeutic regimens. *Br J Haematol* 2013; 162 (3): 376-82.
50. Beutel K, Gross-Wieltsch U, Wiesel T, Stadt UZ, Janka G, Wagner H. Infection of T Lymphocytes in Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in children of non-Asian origin. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53 (2): 184-90.
51. Hayden A, Park S, Giustini D, Lee A, Chen L. Hemophagocytic syndromes (HPSs) including hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) in adults: a systematic scoping review. *Blood Rev* 2016; 30 (6): 411-20.
52. Wang Y, Huang W, Hu L, Cen X, Li L, Wang J, et al. Multicenter study of combination DEP regimen as a salvage therapy for adult refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2015; 126 (19): 2186-92.
53. Chandrakasan S, Grimley M, Blessing J, Jordan M, Filipovich A. Adolescents and young adults with hemophagocytic lymphohistiocytosis who undergo allogeneic hematopoietic cell transplantation are at increased risk of mortality compared to younger patients. *Blood* 2013; 122 (21): 2087.
54. Jing-Shi W, Yi-Ni W, Lin W, Zhao W. Splenectomy as a treatment for adults with relapsed hemophagocytic lymphohistiocytosis of unknown cause. *Ann Hematol* 2015; 94 (5): 753-60.
55. Thomas W, Veer M, Besser M. Haemophagocytic lymphohistiocytosis: an elusive syndrome. *Clinical Medicine* 2016; 16 (5): 432-6.
56. Giri P, Pal P, Ghosh A, Sinha R. Infection-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis: a case series using steroids only protocol for management. *Rheumatol int* 2013; 33 (5): 1363-6.
57. La Rosée P. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015; 2015: 190-6.