

**DIAGNOSTIQUEMOS UN SÍNDROME  
HEMOFAGOCÍTICO. RETO NOSOLÓGICO.  
A PROPÓSITO DE UN CASO CLÍNICO.**

**Facultad de Medicina Universidad Miguel Hernández**

**TRABAJO FIN DE MÁSTER**

MÁSTER UNIVERSITARIO EN MEDICINA  
DE URGENCIAS Y EMERGENCIAS 2017-2019

**Alumna:** Sara Isabel Roncero Martín

**Tutores académicos:** Javier Fernández Sánchez

**Presentación:** 11 de julio de 2019

# DIAGNOSTIQUEMOS UN SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO. RETO NOSOLÓGICO. A PROPÓSITO DE UN CASO CLÍNICO

## **RESUMEN**

**Antecedentes:** La linfocitosis hemofagocítica (también llamada síndrome hemofagocítico) es un síndrome de difícil diagnóstico, muy agresivo y potencialmente mortal, que exige un alto índice de sospecha. Se debe a la hiperactivación patológica del sistema inmune [1,5].

Por su parte, la rotura esplénica espontánea es una entidad muy infrecuente en bazo normal, con escasa bibliografía disponible [2-4,7-9], precisándose alta sospecha clínica para su diagnóstico. La tomografía axial computarizada es la prueba de elección para su diagnóstico, aunque la ecografía (menor sensibilidad y especificidad) es también útil. La esplenectomía es tratamiento de elección, especialmente en caso de inestabilidad hemodinámica.

**Caso clínico:** Se presenta el caso de una mujer de 19 años que consulta por 2 síncope en relación a fuerte acceso de tos seguido de dolor abdominal intenso y progresiva inestabilidad hemodinámica. Se demuestra pancitopenia en análisis de sangre y se solicita TAC abdomino-pélvico tras ecografía urgente por sospecha de hemoperitoneo masivo secundario a esplenomegalia gigante con hematoma subcapsular. Se realiza esplenectomía urgente, con demostración de parénquima esplénico normal tras estudio anatomopatológico. Tras ingreso y estudio, se diagnostica de síndrome hemofagocítico.

**Conclusiones:** Mejorar la supervivencia de estos pacientes exige un diagnóstico y tratamiento precoces, con manejo en unidades especializadas. Los criterios diagnósticos deben ser revisados y actualizados y serán necesarios más estudios en el futuro para conseguir un tratamiento universalmente aceptado. Debemos empoderar a nuestros pacientes para detectar posibles recaídas.

**Palabras clave:** linfocitosis hemofagocítica, enfermedades autoinmunes, trasplante alogénico de células hematopoyéticas

## **SUMMARY**

**Background:** Hemophagocytic lymphohistiocytosis (also called hemophagocytic syndrome) is a syndrome difficult to diagnose as it demands a high clinical suspicion; the syndrome, which has its origins in a pathological hyperactivation of the immune system [1,5], is very aggressive and potentially life-threatening.

Spontaneous splenic rupture is a very infrequent entity in normal spleens, on which available bibliography is scarce [2-4,7-9]; this means that a high clinical suspicion is required for its diagnosis. Computed Tomography (CT) is the chosen test for its diagnosis, although ultrasound (lower sensitivity and specificity) is useful too. Splenectomy is the treatment of choice, especially if hemodynamic instability is detected.

**Case report:** The subject is a 19-year-old female, who informs about two syncope episodes in relation to a strong cough followed by intense abdominal pain and progressive hemodynamic instability. Pancytopenia is detected in a subsequent blood test; after an urgent ultrasound and due to the risk of a massive hemoperitoneum followed by a gigantic splenomegaly with a subcapsular hematoma, and abdominal-pelvic CT scan is requested. An urgent splenectomy was performed, which showed normal splenic parenchyma after an anatomopathological study was conducted. While under observation, an haemophagocytic syndrome is diagnosed.

**Conclusions:** Improving the survival of these patients demands an early diagnosis and treatment, carry out in specialized units. Diagnostic criteria must be reviewed and uptodated and further studies to achieve an universally accepted treatment will be necessary in the future. We must empower our patients to detect possible relapses.

**Key words:** hemophagocytic lymphohistiocytosis, autoimmune diseases, allogeneic hematopoietic cell transplant

## **CASO CLÍNICO**

Mujer de 19 años, estudiada hace 3 meses por neutropenia severa con resolución espontánea sin seguimiento actualmente (posible neutropenia cíclica).

Presenta en domicilio 2 síncope de un minuto de duración, separados unos 10-15 minutos. El primero de ellos se acompaña de vómitos y pérdida de control de esfínter anal, relacionado con un acceso de tos intenso seguido de dolor abdominal muy intenso (inestabilidad hemodinámica tras sangrado abdominal), sin movimientos tónico-clónicos. 5 días antes presentaba clínica de infección respiratoria de vías altas (fiebre).

En Urgencias presenta regular estado general, con palidez mucocutánea, sin deshidratación. SatO<sub>2</sub> 100%, PA 125/104 mmHg, FC 133 lpm, sin focalidad neurológica. Dolor en fosas ilíacas y epigastrio, sin signos de irritación peritoneal.

En el análisis de sangre se objetiva pancitopenia y elevación de reactantes de fase aguda, junto con persistencia de dolor abdominal intenso, por lo que se decide ingreso con aislamiento inverso y se solicita ecografía abdominal urgente que deriva en TAC abdomino-pélvica diagnosticándose un hemoperitoneo masivo y hematoma subcapsular esplénico (origen del sangrado), en bazo gigante, sin sangrado activo.

Tras el diagnóstico radiológico y la progresiva instauración de inestabilidad hemodinámica (shock hipovolémico secundario), se decide esplenectomía urgente, y se inicia fluidoterapia intensiva y transfusión de varios concentrados de hematíes.

Durante el postoperatorio la paciente refiere febrícula vespertina intermitente desde hace 4 meses, casi diaria los dos últimos. Se inicia tratamiento con estimulante de colonias granulocíticas por persistencia de neutropenia grave y fiebre mantenida, iniciándose piperacilina-tazobactam y posteriormente imipenem y amikacina.

Cultivos de sangre, orina y esputo, estudio de trombofilia y antígenos de Neumococo y Legionella normales. Serologías de VHC, VIH, VEB, CMV negativos, VHB vacunación, parvovirus B19 IgM negativo. Radiografía de tórax al ingreso anodina. Estudio de autoinmunidad negativo (ANOES, ENA, ANCA, anticardiolipinas IgG e IgM, antiBeta-2-glicoproteína 1, Ac antipeptidos citrulinados, C3 y C4).

Biopsia de bazo tras esplenectomía: esplenomegalia reactiva, con ruptura capsular. Eritrofagocitosis con macrófagos en pulpa roja, sin datos de linfoma.

El aspirado medular esternal refleja médula ósea regenerativa de aspecto reactivo: hipercelularidad granulopoyética con elementos semimaduros, sin infiltración celular, linfocitosis ni aumento de células plasmáticas. No hay signos de displasia.

Tras 9 días de ingreso la paciente presenta lesiones cutáneas tipo púrpura reticulada/fulminante, hemorrágicas con flictenas en muslos y brazos, originando cicatrices necróticas, que mediante biopsia diagnostican una trombosis microvascular. Al día siguiente de la aparecer las lesiones cutáneas precisa VMNI e ingreso en UCI por desaturación tras tiritona intensa y aparición de infiltrados pulmonares.

Tras completar el estudio, la paciente es diagnosticada de síndrome hemofagocítico (fiebre, esplenomegalia, hipertrigliceridemia, hiperferritinemia y eritrofagocitosis en bazo), probablemente secundario a viriasis (origen de la esplenomegalia), tratado con corticoesteroides (inicialmente bolos intravenosos y después vía oral en pauta descendente), antibioticoterapia y G-CSF; y de púrpura posiblemente autoinmune. No se evidenció enfermedad sistémica autoinmune definida.

## **DISCUSIÓN**

La linfocitosis hemofagocítica es un infrecuente trastorno autoinmune potencialmente mortal caracterizado por la hiperactivación y proliferación de macrófagos, células natural killer y linfocitos T citotóxicos, provocando una activación incontrolada de la cascada proinflamatoria y con ello una hipercitoquinemia, hemofagocitosis y disfunción hasta el fallo de múltiples órganos [15,18,21].

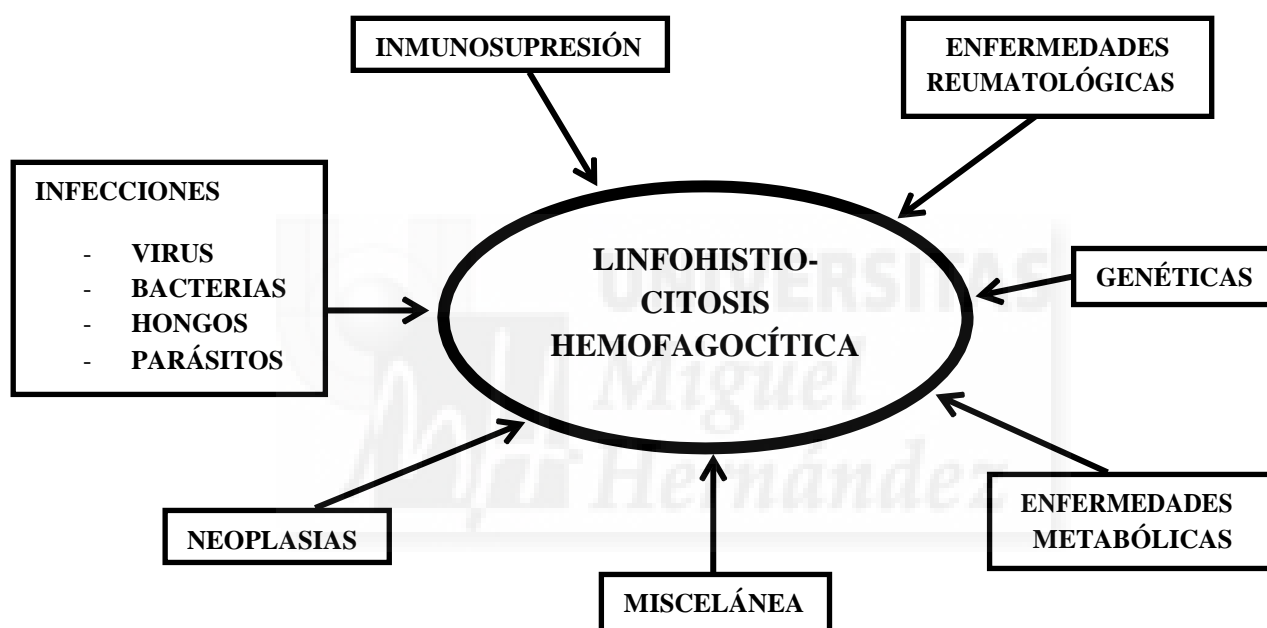
Su fisiopatología es aún desconocida [5,17]. La hiperactivación de las células presentadoras de antígeno origina una estimulación anómala prolongada de los linfocitos T CD8 y diversas citoquinas, interleucinas, y del TNF- $\alpha$  e interferón- $\gamma$  [17, 20], con citotoxicidad alterada, disminuida o ausente, generando la clínica característica.

Cuando se identifica una célula alterada o infectada, se origina una sinapsis inmunológica en la que los gránulos citotóxicos que contienen perforina y granzimas contactan con la membrana de la célula diana y liberan su contenido al espacio intercelular, induciendo la apoptosis celular. Así, la citotoxicidad alterada de linfocitos afecta tanto a las células diana como a las presentadoras de antígeno, las cuales deberían

ejercer un feedback negativo para limitar la respuesta inmune LT-mediada [17,20,23]. Estos linfocitos T y macrófagos activados acaban infiltrando múltiples tejidos del organismo y dando lugar a la hemofagocitosis (no patognomónica<sup>5</sup>) de células hematopoyéticas (principalmente en hígado, sistema nervioso central y médula ósea y otros órganos del sistema reticuloendotelial)<sup>20,21</sup>.

El SH se divide en dos grupos, aunque su diferenciación no es esencial de cara al diagnóstico y manejo iniciales [5,12,17,19,20,22,23] (ver figura 1):

**FIGURA 1.** Desencadenantes etiológicos



**Forma primaria o genética:** característica de la infancia, sin diferencia entre sexos<sup>5</sup>. Distingue 2 subgrupos (Tabla 1), la linfocitosis hemofagocítica familiar, trastorno autosómico recesivo, y el SH debido a otras formas genéticamente determinadas (mutaciones heterocigóticas más otra patología/d desencadenante); dichas mutaciones afectan a la secreción de gránulos citotóxicos que contienen perforina [16]. Cuanto más joven es el paciente, mayor probabilidad de detectar mutaciones genéticas<sup>5</sup>.

**TABLA 1.** Mutaciones genéticas relacionadas con la linfocitosis hemofagocítica<sup>17,20</sup>

<b>DEFECTOS GENÉTICOS “PRIMARIOS”</b>	FHL1 FHL2 FHL3 FHL4 FHL5	Gen mutado desconocido PRF1 UNC13D STX11 STXBP2
<b>SÍNDROMES DE INMUNODEFICIENCIAS ASOCIADOS A ALBINISMO Y LHH</b>	Síndrome Chédiak-Higashi Síndrome de Griscelli tipo 2 Síndrome Hermansky-Pudlak tipo 2	LYST RAB27A AP3B1
<b>OTRAS INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS</b>	Síndrome linfoproliferativo ligado a X tipo 1 (XLP1) XLP 2 Deficiencia ITK	SH2D1A  BIRC4 ITK

**Forma secundaria o reactiva:** la más frecuente<sup>20</sup>, mayoritaria en adultos, con ligera predisposición masculina<sup>5</sup>. Secundaria a infecciones (Tabla 2), neoplasias (las más frecuentes las hematológicas, y de ellas los linfomas<sup>5,23</sup>), enfermedades metabólicas (deficiencia de sulfatasa, intolerancia a la proteína lisinúrica) u otros trastornos autoinmunes (síndrome de activación de macrófagos, enfermedad granulomatosa crónica, albinismo<sup>5</sup>). Son frecuentes los defectos genéticos subyacentes, igual que la forma primaria podría activarse a consecuencia de alguno de estos desencadenantes<sup>5</sup>.

**TABLA 2.** Desencadenantes infecciosos más frecuentes<sup>17</sup>

<b>VIRUS</b>	VEB, CMV, VHC, VVZ, HHV (6 y 8), VIH, influenza virus, rubéola, parvovirus, adenovirus
<b>BACTERIAS</b>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , diversas especies de <i>Brucella</i> , <i>Treponema pallidum</i> , mycoplasmas
<b>PARÁSITOS</b>	Leishmania, histoplasmas, toxoplasmas, <i>Plasmodium falciparum</i>
<b>HONGOS</b>	En su mayoría oportunistas

Al no existir ningún hallazgo clínico patognomónico del síndrome, su diagnóstico es un desafío y exige mantener una alta sospecha clínica, ya que su debut puede ser fácilmente confundido con otras patologías graves (infecciones, neoplasias, shock séptico, fiebre de origen desconocido, encefalitis, etc)<sup>5,18,20</sup>, hecho favorecido por la presentación clínica inespecífica y la ausencia de biomarcadores específicos.

Las principales características clínicas<sup>5,13,17,20,23</sup> son: fiebre alta prolongada y no filiada, citopenias (trombocitopenia al debut, generalmente con anemia, que progresa a pancitopenia<sup>5</sup>, hepatoesplenomegalia, linfadenopatías, hemofagocitosis (demostrada

mediante aspirado/biopsia, en médula ósea, hígado, bazo o nódulos linfáticos), erupciones cutáneas, coagulación intravascular, afectación neurológica (1/3 casos, desde convulsiones hasta el síndrome de encefalopatía reversible posterior) y alteraciones analíticas sanguíneas del tipo hiperferritinemia (menos específica en el adulto; niveles muy altos asocian alta sensibilidad y especificidad, pero la hipoferritinemia no es excluyente), hipertrigliceridemia (no aparecerá hasta afectación hepática evolucionada), hipertransaminasemia (GGT es especialmente sensible para el seguimiento, debido a la inflamación del tracto biliar por macrófagos y linfocitos<sup>5</sup>), elevación de la LDH y del dímero-D, hipofibrinogenemia, hipoalbuminemia e hiponatremia, y aumento del sCD25 y citotoxicidad reducida o ausente de las células natural killer.

Otros hallazgos frecuentes pero no tan característicos<sup>1,5,20,21</sup> son las alteraciones de la función respiratoria y renal (podrían desembocar en diálisis), hemorragias (por la trombocitopenia, coagulopatía y hepatopatía), alteraciones cutáneas, y características clínicas propias de trastornos inmunológicos/metabólicos asociados.

Es obligatorio descartar una enfermedad subyacente predisponente especialmente en adultos, ya sea oncológica, infecciosa o inmunodeficiencias de cualquier tipo (enfermedades reumatológicas, VIH)<sup>5,17,19,20</sup>.

Un mismo paciente podrá tener un único episodio de la enfermedad en toda su vida o bien episodios recurrentes (más frecuente en las formas familiares)<sup>17,20</sup>.

Con frecuencia, los pacientes solicitan asistencia médica cuando ya se ha establecido afectación multiorgánica<sup>5,17,18</sup>, por ello el cuadro debe sospecharse ante fiebre alta mantenida, afectación analítica, antecedentes de infecciones y de alteraciones inmunológicas preexistentes, trastornos familiares conocidos o consanguinidad parental.

En la exploración física (de todos los sistemas) típicamente se detectan erupciones cutáneas, sangrados, adenopatías, organomegalias<sup>1,5,20</sup>... Localizar daño orgánico o signos de infección mejorarán el manejo y pronóstico de los pacientes<sup>6,18,20</sup> (ver Anexo 1).

La batería inicial de pruebas incluye<sup>5,16,20,23</sup> análisis de sangre (con ferritina, coagulación, dímero-D y reactantes de fase aguda) y orina, con sus respectivos cultivos, electrocardiograma, radiografía de tórax y ecocardiograma, si es posible. En caso de megalias abdominales, se recomienda realizar ecografía abdominal.



Si aparece clínica neurológica, se debe realizar estudio de líquido cefalorraquídeo y prueba de neuroimagen (TAC craneal y/o RMN craneal), si bien se recomienda realizar punción lumbar para estudio virológico y celular del líquido a todos los pacientes diagnosticados o con una alta sospecha de linfocitosis hemofagocítica (LCR patológico en 50% de los casos, siendo lo más frecuente pleocitosis, proteinorraquia y, en ocasiones, hemofagocitosis)<sup>5,19,22</sup>.

Aunque no de forma inicial, se recomienda la realización de estudio PET<sup>22,23</sup>, para descartar una posible neoplasia desconocida. Igualmente, se recomienda realizar aspirado de médula ósea para filiar la etiología de la pancitopenia y buscar una posible hemofagocitosis, permitiendo también descartar neoplasias o infecciones.

De confirmarse el diagnóstico o mantenerse alta sospecha tras el estudio inicial, y a la mayor brevedad posible, se recomienda la realización de test inmunológicos y estudios genéticos<sup>1,5,17,20</sup> (incluyendo tipificación de HLA, pues hacerlo precozmente evitará retrasos innecesarios posteriores a la hora de identificar posibles donantes), sin que esto suponga demora del inicio de tratamiento, especialmente en aquellos casos donde se plantee la posibilidad de realizar un trasplante alogénico de células hematopoyéticas (en este caso el estudio genético habría de realizarse tanto al paciente como a cualquier posible donante genéticamente relacionado, para minimizar el riesgo de fracaso si se trasplanta material con un defecto genético similar y/o diagnosticar una alteración subyacente en un individuo asintomático). Esto reducirá el intervalo pretrasplante, lo que ha demostrado mejorar la probabilidad de supervivencia.

En el caso de las formas familiares, la determinación genética ayudaría a estimar la probabilidad de recurrencia, plantear la necesidad de un trasplante y la probabilidad de enfermedad en otros miembros de la familia<sup>5</sup>.

Para poder establecer el diagnóstico de linfocitosis hemofagocítica, la *Histiocyte Society* propuso en 1994 (HLH-94) una serie de criterios que fueron posteriormente revisados en 2004 (HLH-2004), y que han sido ampliamente aceptados y empleados para conseguir unos criterios homogéneos a la hora de identificar a los pacientes con esta patología<sup>15,16</sup>.

Aseverar que un paciente padece linfocitosis hemofagocítica exige que se cumplan estos criterios (basados en opiniones de expertos y en extrapolaciones de un

conjunto de datos de una muestra pediátrica)<sup>5,16,17,20,22</sup> que son una combinación de hallazgos clínicos, analíticos, histológicos y genéticos (Tabla 3):

**Tabla 3.** Criterios diagnósticos<sup>1,4,20,22</sup>

<b>DIAGNÓSTICO MOLECULAR COMPATIBLE, (DEMOSTRACIÓN DE MUTACIONES PATOLÓGICAS)</b>	PRF1, UNC13D, STX11, STXBP2, Rab27A, SH2D1A, BIRC4, LYST, ITK, SLC7A7, XMEN, Munc18-2, HPS
<b>CRITERIOS DIAGNÓSTICOS: ≥ 5 DE ESTOS 8 CRITERIOS</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fiebre &gt; 38.5°C (&gt; 7 días)</li> <li>2. Esplenomegalia (&gt; 3 cm )</li> <li>3. Citopenia de 2 o más líneas celulares: hemoglobina &lt; 90 g/L, plaquetas &lt; 100 x 10<sup>9</sup>/L, neutrófilos &lt; 1 x 10<sup>9</sup>/L</li> <li>4. Hiperferritinemia &gt; 500 ng/ml (idealmente &gt; 3.000 ng/ml)</li> <li>5. Hipertrigliceridemia ≥ 265 mg/dl o hipofibrinogenemia &lt; 150 mg/dl</li> <li>6. Hemofagocitosis: médula ósea, hígado, bazo, nódulos linfáticos</li> <li>7. sCD25 &gt;2.400 U/mL</li> <li>8. Descenso o ausencia de citotoxicidad de células NK</li> </ol>
<b>OTRAS CARACTERÍSTICAS QUE APOYAN EL DIAGNÓSTICO PERO NO SON CRITERIOS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alteraciones cutáneas (ictericia)</li> <li>- Linfadenopatías</li> <li>- Alteración hepática: transaminasas, bilirrubina, LDH, biopsia con signos de hepatitis crónica persistente</li> <li>- Hipertrigliceridemia</li> <li>- Elevación del dímero-D</li> <li>- Alteraciones del LCR: pleocitosis y/o proteinorraquia</li> <li>- Síntomas neurológicos</li> </ul>

Estos criterios no permiten diferenciar las formas primarias de las secundarias (salvo en el caso de los resultados genéticos), lo cual es relevante por las implicaciones pronósticas y la necesidad de elección de un tratamiento específico. Muchos de ellos podrían no estar presentes en el debut de la enfermedad<sup>5,20</sup>.

En el síndrome hemofagocítico secundario a desencadenante infeccioso, se debe realizar estudio microbiológico para intentar demostrar la presencia de dicho microorganismo causante<sup>17</sup>.

En función de las características del debut clínico y de los síntomas predominantes, el diagnóstico diferencial debería establecerse con un amplio abanico de enfermedades<sup>1,5,20</sup> (Tabla 4).

**Tabla 4.** Diagnóstico diferencial<sup>1,5,20</sup>

<b>SÍNDROME DE ACTIVACIÓN DE MACRÓFAGOS</b>	Forma de SH asociado a una enfermedad reumatológica (fundamentalmente la artritis idiopática juvenil)
<b>SEPTICEMIAS</b>	Debidas a bacterias u hongos (no virus, como en SH), sin linfocitosis mantenida y sin elevación significativa de ferritina y LHD
<b>PATOLOGÍA HEPÁTICA</b>	Incluyendo el fallo hepático, no suele afectar a otros órganos
<b>SÍND. DISFUNCIÓN MULTIORGÁNICA</b>	Menor hiperferritinemia, genera progresivo fallo multiorgánico
<b>ENCEFALITIS</b>	Afectación aislada del SNC y menor repercusión analítica que el SH
<b>SÍNDROME LINFOPROLIFERATIVO AUTOINMUNE</b>	Trastorno genético relacionado con un defecto en la apoptosis de los linfocitos, no suele asociar fallo multiorgánico ni hiperinflamación
<b>REACCIÓN FARMACOLÓGICA CON EOSINOFILIA Y SÍNTOMAS SISTÉMICOS</b>	Grave reacción adversa a medicamentos, que guarda relación temporal con el fármaco. Tríada de fiebre, exantema y afectación de órganos internos. No suele cursar con hiperferritinemia ni citopenias
<b>ABUSO INFANTIL</b>	Puede presentar afectación del SNC similar al SH, pero no las alteraciones analíticas más frecuentes
<b>ENFERMEDAD DE KAWASAKI</b>	Vasculitis típicamente infantil, clínica similar a SH, pero asociando afectación cardíaca y conjuntivitis. En caso de asociarse a SH suelen presentar niveles elevados de NT-proBNP
<b>PANICULITIS HISTIOCÍTICA CITOFÁGICA</b>	Enfermedad sistémica infrecuente, generalmente asociado a linfoma de células T
<b>PTT, SUH, MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA INDUCIDA POR FÁRMACOS</b>	Trastornos que cursan con anemia microangiopática, sin aumento de ferritina ni alteraciones hepáticas
<b>ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED ASOCIADA A TRANSFUSIÓN</b>	Aparece entre los 4 a 30 días postrasplante de células hematopoyéticas, es una complicación infrecuente de trasfusiones debida a algún componente sanguíneo no irradiado

Sin tratamiento [6], la esperanza de vida de estos pacientes es de meses (alrededor de 2)<sup>1,6</sup>, siendo prioritario por este motivo un diagnóstico precoz (o una alta sospecha diagnóstica) para iniciar el tratamiento, encaminado a estabilizar al paciente (pueden precisar medidas de soporte vital), y posteriormente se irán añadiendo fármacos según sospecha y evolución (antimicrobianos, inmunodepresores, antineoplásicos...).

Los factores pronósticos [6,10] asociados a la mortalidad incluyen trombocitopenia, debut en los primeros meses de vida o a edad tardía, neoplasia oculta, ferritinemia muy elevada o descenso lento durante el tratamiento, hipofibrinogenemia, infección activa por VEB, plaquetopenia o altos niveles de LDH. La afectación del SNC se asocia a una considerable menor tasa de supervivencia. Las formas familiares que se someten a trasplante tienen un pronóstico similar a las formas secundarias de enfermedad.

Las principales causas de muerte incluyen la toxicidad relacionada con el trasplante, fallo del injerto, recaída del proceso, fallo multiorgánico e infecciones<sup>10,23</sup>.

La terapia inicial va encaminada a disminuir la hiperinflamación secundaria a la hiperactivación inmunológica y a eliminar macrófagos y linfocitos T CD8 citotóxicos activados, así como a tratar cualquier posible desencadenante. En el caso de las formas familiares, el objetivo principal será corregir el defecto inmune subyacente (curativo)<sup>6,16,17</sup>.

Aunque no existen parámetros específicos para decidir cuándo comenzar la terapia dirigida, si se detecta progresivo aumento de los marcadores de inflamación, se iniciará precozmente dexametasona<sup>6</sup>. Si se sospecha algún desencadenante, habrá de iniciarse tratamiento específico concomitante al del SH. En el caso de los pacientes menos graves o con menor repercusión analítica y factor desencadenante conocido, se podría intentar tratar primero la patología desencadenante y sólo en caso de no mejoría o empeoramiento, comenzar sin demora el tratamiento específico de la linfocitosis.

El protocolo de tratamiento elaborado por la *Histiocyte Society* es (Tabla 5):

**Tabla 5.** Protocolo de tratamiento de la *Histiocyte Society*<sup>6,11,14,19,20,22,23</sup>

<p><b>ACTUACIÓN PRETRATAMIENTO</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Remitir a centro de referencia o a hematólogo/oncólogo con experiencia</li> <li>- Estudio genético (incluyendo tipificación de HLA)</li> <li>- Determinar marcadores de enfermedad. Realizar pruebas de función cardíaca</li> <li>- Tratamiento de enfermedad de base/desencadenante si es posible. Valorar profilaxis anti-infecciosa (virus, bacterias, hongos y parásitos)</li> </ul>
<p><b>PROTOCOLOS HLH-94 Y <u>HLH-04</u></b></p> <p>*Supervivencia 55% *Respuesta parcial 30% * Mortalidad 20%</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. ETOPOSÍDO: 150 mg/m<sup>2</sup> (5 mg/kg en niños &lt; 10 kg) 2 veces por semana las 2<sup>a</sup> semanas, 1 vez por semana de las semanas 3<sup>a</sup> a 8<sup>a</sup></li> <li>2. DEXAMETASONA: de elección por ser capaz de atravesar la BHE <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 2<sup>a</sup> semanas: 10 mg/m<sup>2</sup></li> <li>✓ Semanas 2-4: 5 mg/m<sup>2</sup></li> <li>✓ Semanas 4-6: 2.5 mg/m<sup>2</sup></li> <li>✓ Semanas 6-8: 1.25 mg/m<sup>2</sup></li> </ul> </li> <li>3. TERAPIA INTRATECAL: METOTREXATO + HIDROCORTISONA: administración semanal, mantener hasta 1 semana después de la resolución de la afectación del SNC <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ &lt; 1 año: MTX 6 mg + hidrocortisona 8 mg</li> <li>✓ 1-2 años: MTX 8 mg + hidrocortisona 10 mg</li> <li>✓ 2-3 años: MTX 10 mg + hidrocortisona 12 mg</li> <li>✓ &gt; 3 años: MTX 12 mg + hidrocortisona 15 mg</li> </ul> </li> <li>4. CICLOSPORINA A: niveles séricos 200-300 mcg/L</li> </ol> <p>Reevaluación a las 8 semanas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Respuesta completa: suspender</li> <li>- Respuesta parcial o ausencia de respuesta: mantener como puente para el trasplante alogénico de células hematopoyéticas</li> </ul>
<p><b>TERAPIA DE INDUCCIÓN</b></p>	<p>2 semanas : Etopósido + Dexametasona + Metotrexato intratecal ± Ciclosporina A Sin respuesta/respuesta parcial en 2-3 semanas → Terapia de rescate</p>
<p><b>TERAPIA DE RESCATE</b></p>	<p>GAT + Alemtuzumab 1mg/kg durante 4 días. Reevaluación hasta las 8 semanas. Si respuesta parcial/ausencia → Trasplante alogénico de células hematopoyéticas ✓ Respuesta completa: suspender protocolo</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Respuesta parcial: mantener como puente al trasplante alogénico</li> <li>✓ Reactivación de la enfermedad: reintroducir etopósido y dexametasona y aumentar paulatinamente su dosis</li> <li>✓ Ausencia de respuesta en 2-3 semanas (SH refractario, 30%): terapia de rescate</li> </ul>
<b>TRASPLANTE ALOGÉNICO DE CÉLULAS HEMATOPYÉTICAS</b>	Búsqueda de donante desde el diagnóstico. Único tratamiento curativo. Indicaciones: <ul style="list-style-type: none"> <li>- SH familiar u otras formas debidas a mutación genética</li> <li>- Enfermedad recurrente o progresiva, o ausencia de respuesta a terapia inicial</li> <li>- Afectación del SNC</li> <li>- Neoplasia hematológica (incurable con terapia convencional)</li> </ul>
<b>ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rituximab: especialmente indicado si infección por VEB</li> <li>- Inmunoglobulina intravenosa: trombocitopenia grave</li> <li>- Anakinra: enfermedades reumatológicas</li> <li>- Anti-interleucina 1: formas autoinflamatorias</li> <li>- Alemtuzumab, emapalumab, infliximab, daclizumab, tocilizumab</li> <li>- Vincristina, talidomina</li> </ul>

Aquellos pacientes que inicialmente mejoran, pero al disminuir las dosis de quimioterapia empeoran, suelen responder nuevamente al tratamiento inicial. En los pacientes sin hay mejoría a las 2-3 semanas o tras tratamiento de la recaída/recurrencia con etopósido y dexametasona, se recomienda añadir alemtuzumab<sup>23</sup>.

El empeoramiento clínico durante la terapia de inducción<sup>6</sup> obliga a descartar un posible nuevo desencadenante o alguno que haya permanecido oculto hasta el momento.

La extensión y duración de la terapia dirigida contra el SH dependerá de la gravedad de la enfermedad y del desencadenante subyacente que la haya originado. La respuesta a la terapia inicial resulta determinante para decidir si otras alternativas terapéuticas son precisas<sup>1,6,23</sup>.

El trasplante alogénico, suele precederse de terapia de acondicionamiento reducido con el apoyo de alemtuzumab [14], que ha demostrado mejorar la supervivencia. La remisión de la enfermedad antes del trasplante se asocia a una menor morbilidad posterior, por eso se recomienda evitarlo en la fase más aguda de la enfermedad debido al alto riesgo de enfermedad injerto contra huésped y a la tormenta de citocinas<sup>1,6,20</sup>.

Se debe realizar un estudio de LCR una vez en los primero 100 días después del trasplante aun cuando el paciente esté asintomático. De haber presentado alteraciones en la RMN cerebral con contraste, estas podrían tardar en normalizarse hasta 6 meses después de la mejoría clínica. En caso de que las anomalías del SNC no se resuelvan

podrían tratarse con terapia intratecal durante el inicio del periodo post-trasplante mientras acontece la reconstitución inmune del donante<sup>6</sup>.

En muchos pacientes puede producirse un brote de la enfermedad a las 2-3 semanas después del trasplante, que podría tratarse con etopósido y dexametasona sin necesidad de realizar un segundo trasplante<sup>6</sup>.

En caso de infección por VEB, el rituximab podría ser fármaco de elección, aunque también se ha demostrado la eficacia del alemtuzumab<sup>20,23</sup>. La inmunoglobulina intravenosa es también terapia adyuvante en otras infecciones virales (facilita una rápida corrección de la trombocitopenia grave [21]). Si la linfocitopenia hemofagocítica estuviera asociada a proceso autoinflamatorio una combinación de anti-interleuquina-1, glucocorticoides, ciclosporina A y etopósido podría ser un tratamiento adecuado<sup>23</sup>.

Siempre es recomendable realizar profilaxis antiinfecciosa (antifúngica, *pneumocystis jiroveci*) y vigilar posibles infecciones secundarias o reactivaciones (aspergillus, EBV y CMV). Si se demuestra la presencia de una infección tratable, su tratamiento es obligado<sup>22,23</sup>.

En los pacientes que han conseguido remisión, se recomienda seguimiento ambulatorio mensualmente todo el primer año y trimestral o semestralmente después (exploración física, seguimiento de marcadores analíticos [recuento celular, coagulación, función hepática, ferritina, triglicéridos, LDH, etc.])<sup>6</sup>.

## **CONCLUSIÓN**

Tras la revisión bibliográfica del tema, se evidencia que es imprescindible mantener una alta sospecha clínica, para lograr un diagnóstico precoz e inicio temprano de tratamiento específico, con el fin de disminuir la alta morbimortalidad asociada, debida fundamentalmente a la agresividad, hiperinflamación y progresivo fallo multiorgánico de este síndrome. No obstante, dada la toxicidad del tratamiento, sus posibles complicaciones y la inmunosupresión grave que provoca, se deben seleccionar minuciosamente a los pacientes candidatos al tratamiento.

A pesar de los nombres que esta patología recibe, cabe reseñar que la hemofagocitosis no es ni patognomónica ni imprescindible para el diagnóstico, no

estando presente en estadios iniciales en muchos casos y dando lugar a aspiraciones medulares repetidas.

La presentación clínica inespecífica, el debut grave o la ausencia de cumplimiento de los criterios propuestos por la *Histiocyte Society* en fases tempranas de la enfermedad, dificultan su reconocimiento precoz. Estos criterios deberían ser revisados y actualizados, en base no sólo a opiniones de expertos, sino a estudios realizados en muestras poblacionales mayores y más heterogéneas.

Un tratamiento universalmente aceptado y protocolizado es una necesidad que requerirá ser estudiado más en profundidad. Aunque el protocolo HLH-2004 es comúnmente aceptado, muchos autores defienden que no ha demostrado superioridad respecto al HLH-94 (grado 2C), y abogan por mantener su uso hasta hallar una mejor alternativa. Por el momento, se recomienda incluir a los pacientes en ensayos clínicos.

No está justificado demorar el inicio del tratamiento cuando sea preciso, si bien es necesario detectar infecciones, posibles síndromes, alteraciones genéticas (se recomienda estudiar también a los hermanos del paciente índice, como potenciales donantes y por descartar una posible enfermedad subyacente no diagnosticada) u otras enfermedades asociadas, que podrían disminuir la toxicidad de éste.

En portadores asintomáticos de defectos genéticos relacionados con el síndrome hemofagocítico se recomienda valorar individualizadamente un trasplante preventivo.

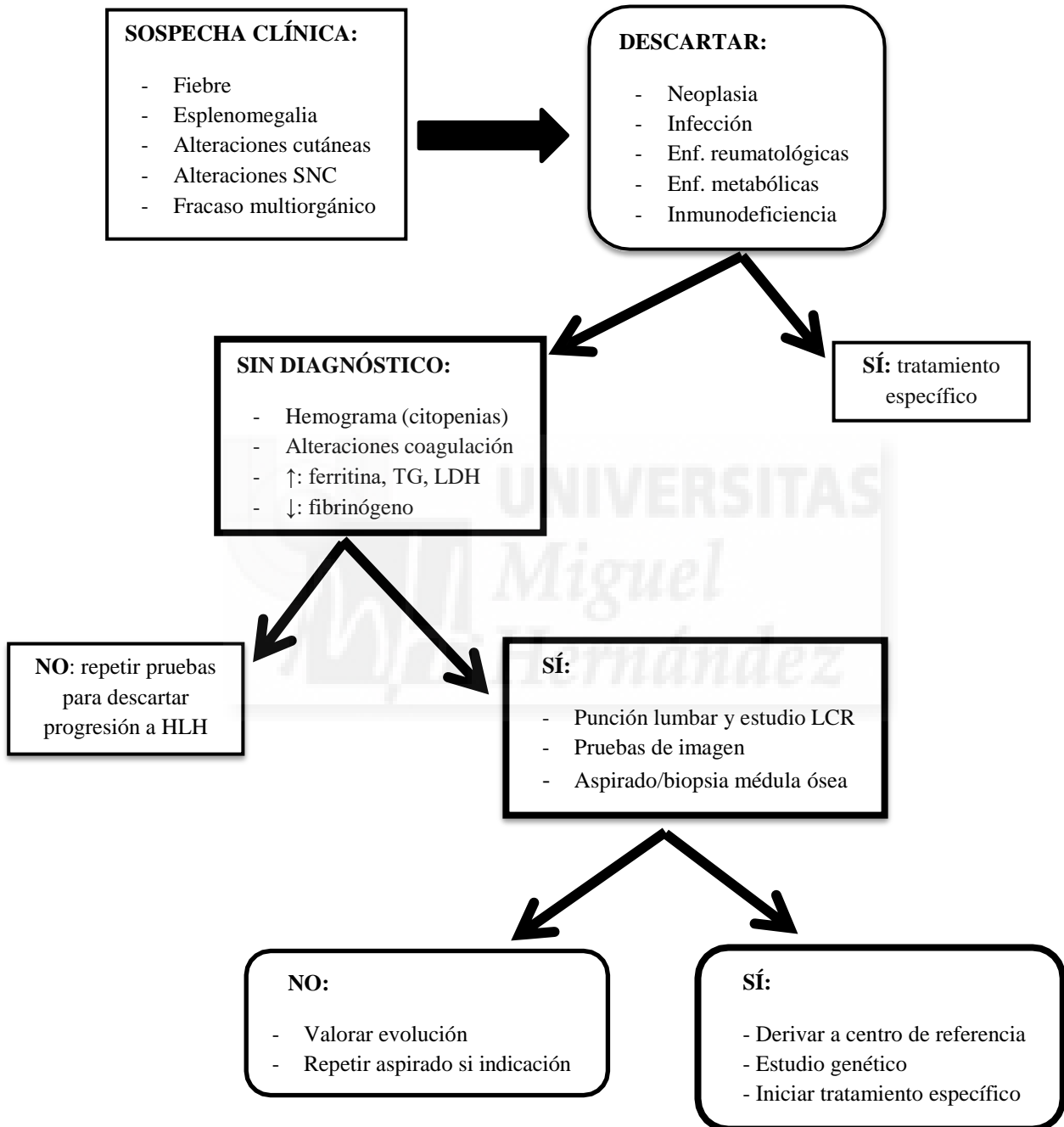
La respuesta a la terapia de inducción es el principal factor para determinar si será precisa una terapia adicional (incluyendo el trasplante de células hematopoyéticas, que idealmente será precedido de terapia de acondicionamiento reducido posterior a la terapia de inducción (grado 2C) y previa al trasplante). Se ha postulado que la mejoría del nivel de triglicéridos con quimioterapia podría ser un importante predictor de respuesta al tratamiento.

La vacunación de estos pacientes, recomendada de forma generalizada pero valorada individualmente, se hace de una en una en cada consulta y no se recomienda su inicio hasta pasados los primeros 6 meses del tratamiento.

Es de capital importancia adiestrar a los pacientes en el reconocimiento de síntomas relacionados con una posible recurrencia de la enfermedad.

## ANEXO 1

### ALGORITMO DIAGNÓSTICO





## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Espinosa Bautista KA, Garciadiego Fossas P, León Rodríguez E. Síndrome hemofagocítico. Conceptos actuales. Gac Méd Méx [Internet]. 2013;149(1):431-7. Disponible en: [https://www.anmm.org.mx/GMM/2013/n4/GMM\\_149\\_2013\\_4\\_431-437.pdf](https://www.anmm.org.mx/GMM/2013/n4/GMM_149_2013_4_431-437.pdf)
2. Torino Casanovas JR, Fernández Ramos J, Pitti Reyes S, Sabatel Hernández R, Manzano Sanz C. Rotura espontánea en bazo normal. A propósito de un caso. Emergencias [Internet]. 2001;13:390-1. Disponible en: <http://emergencias.portalsemes.org/numeros-anteriores/volumen-13/numero-6/rotura-espontanea-en-bazo-normal-a-proposito-de-un-caso/>
3. Castaño Yubero C, Pérez Martín R, Mancebo Rojo Y, Guerra Garijo T. Rotura espontánea de bazo. A propósito de un caso. SEMERGEN [Internet]. 2007;33(9):485-7. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-linkresolver-rotura-espontanea-bazo-a-proposito-13113066>
4. Ramira JM, Cubo T, Padilla T, Martín J, Pardo R, López A, et al. Rotura espontánea de bazo. Presentación de siete casos. Cir Esp [Internet]. 1999;65:505-7. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-cirugia-espanola-36-resumen-rotura-espontanea-bazo-presentacion-siete-6892>
5. McClain K, Eckstein O. (2018). Clinical features and diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis [Internet]. In Newburger P (Ed.), UpToDate [Internet]. Topic 87499 Version 28.0. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-hemophagocytic-lymphohistiocytosis>
6. McClain K. (2018). Treatment and prognosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis [Internet]. In Newburger P (Ed.), UpToDate [Internet]. Topic 8384 Version 47.0. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-hemophagocytic-lymphohistiocytosis>
7. Weaver H, Kumar V, Spencer K, Maatouk M, Malik S. Spontaneous splenic rupture: A rare life-threatening condition; Diagnosed early and managed

- successfully. NCI: national center for biotechnology information [Internet]. 2013;14:13-15. DOI: 10.12659/AJCR.883739. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3614379/>
8. Lieberman M, Levitt M. Spontaneous rupture of the spleen: A case report and literature review. *Am J Emerg Med* [Internet]. 1989;7(1):28-31. DOI: 10.1016/0735-6757(89)90079-X. Disponible en: [https://www.ajemjournal.com/article/0735-6757\(89\)90079-X/pdf](https://www.ajemjournal.com/article/0735-6757(89)90079-X/pdf)
  9. Wehbe E, Raffi S, Osborne D. Spontaneous splenic rupture precipitated by cough: a case report and a review of the literature. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 2008;43(5):634-7. DOI: 10.1080/00365520701763472. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=SpontanSpontaneous+splenic+rupture+precipitated+by+cough%3A+a+case+report+and+a+review+of+the+literature>.
  10. Otrrock Z, Eby C. Clinical characteristics, prognostic factors, and outcomes of adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *AJH* [Internet]. 2015;90(3):220-224. DOI: 10.1002/ajh.23911. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ajh.23911>
  11. Marsh RA, Vaughn G, Kim MO, Dandan 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* [Internet]. 2010;116(26):5824-31. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/116/26/5824.full.pdf>
  12. Shaha AR, Muzzafar T, Assia R, Schellingerhout D, Estrova Z, Tamamyand G et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: An underrecognized entity. *BBA Clinical* [Internet]. 2017;7:36-40. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S2214647416300691?token=C74A562663D482573C1D93F9A6BF691BC7287355E7B3D8C6ED66053E29E020397C4C086463B96BD4005CA95DB9AF18FC>
  13. Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, Filipovich AH, McClain KL. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* [Internet]. 2011;118(15):4041-4052. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2011-03-278127>. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/118/15/4041>

14. Marsh RA, Allen CE, McClain KL, Weinstein JL, Washko JK, Skiles J et al. Salvage therapy of refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis with alemtuzumab. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2013;60(1):101–109. [PMC free article][PubMed] [Google Scholar]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3410971/>
15. Abbas A, Raza M, Majid A, Khalid Y, Bin Waqar S. Infection-associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: An Unusual Clinical Masquerader. *Cureus* [Internet]. 2018;10(4):e2472. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]. DOI: 10.7759/cureus.2472. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5997422/>
16. Bode S, Ammann S, Al-Herz W, Bataneant M, Dvorak C, Gehring S et al. The syndrome of hemophagocytic lymphohistiocytosis in primary immunodeficiencies: implications for differential diagnosis and pathogenesis. *Haematologica* [Internet]. 2015;100(7):978–988. DOI: 10.3324/haematol.2014.121608. Disponible en: <http://www.haematologica.org/content/100/7/978>
17. Malinowska I, Machaczka M, Popko K, Siwicka A, Salamonowicz M, Nasiłowska-Adamska B. Hemophagocytic syndrome in children and adults. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* [Internet]. 2014;62(5):385–394. [PMC free article][PubMed] [Google Scholar]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4164855/>
18. Kapoor S, Morgan CK, Siddique MA, Guntupalli KK. Intensive care unit complications and outcomes of adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis: A retrospective study of 16 cases. *World J Crit Care Med* [Internet]. 2018;7(6):73–83. DOI: 10.5492/wjccm.v7.i6.73. [PMC free article][PubMed] [Google Scholar]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6305525/>
19. Song Y, Pei RJ, Wang Y, JZhang J, Wang Z. Central nervous system involvement in hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: A retrospective analysis of 96 patients in a single center. *Chin Med J (Engl)* [Internet]. 2018;131(7):776–783. DOI: 10.4103/0366-6999.228234. [PMC free article][PubMed] [Google Scholar]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5887735/>

20. Bode S, Lehmberg K, Maul-Pavicic A, Vraetz T, Janka G, Stadt U et al. Recent advances in the diagnosis and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2012;14(3):213. DOI: 10.1186/ar3843. [PMC free article][PubMed] [Google Scholar]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3446494/>
21. Bae CB, Jung JY, Kim HA, Suh CH. Reactive hemophagocytic syndrome in adult-onset still disease. Clinical features, predictive factors, and prognosis in 21 patients. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2015;94(4): e451. DOI: 10.1097/MD.0000000000000451. [PMC free article][PubMed] [Google Scholar]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4602979/>
22. Lehmberg K, Nichols KE, Henter JI, Girschikofsky M, Greenwood T, Jordan M et al. Consensus recommendations for the diagnosis and management of hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with malignancies. *Haematologica* [Internet]. 2015;100(8):997–1004. DOI: 10.3324/haematol.2015.123562. [PMC free article][PubMed] [Google Scholar]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5004414/>
23. Wang H, Xiong L, Tang W, Zhou Y, Li F. A systematic review of malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis that needs more attentions. *Oncotarget* [Internet]. 2017;8(35):59977–59985. DOI: 10.18632/oncotarget.19230. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5601794/>

## ABREVIATURAS

Ac: anticuerpo

ANCAs: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos

ANOES: anticuerpos no organoespecíficos

A.P.: anatomía patológica

BHE: barrera hematoencefálica

C: complemento

CMV: citomegalovirus

ENA: antígenos nucleares extraíbles, de sus siglas en inglés *extractable nuclear antigens*

FC: frecuencia cardíaca

GAT: globulina antitimocito

G-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos, de sus siglas en inglés *granulocyte colony-stimulating factor*

GGT: gamma-glutamil transferasa

HHV: herpes virus humano

HLA: antígenos leucocitarios humanos, del acrónimo inglés *human leukocyte antigen*

HLH: acrónimo inglés de hemophagocytic lymphohistiocytosis

IFN: interfección

IgG: inmunoglobulina G

IgM: inmunoglobulina M

IL-2: interleucina 2

LCR: líquido cefalorraquídeo

LDH: lactato deshidrogenasa

lpm: latidos por minuto

LT: linfocitos T

NK: natural killer

NT-proBNP: propéptido natriurético cerebral N-terminal

PA: presión arterial

PET: tomografía por emisión de positrones, de sus siglas en inglés *positron emission tomography*

PTT: púrpura trombocitopénica trombótica

RMN: resonancia magnética nuclear

SatO<sub>2</sub>: saturación de oxígeno

SH: síndrome hemofagocítico

SÍND.: síndrome

SNC: sistema nervioso central

SUH: síndrome urémico hemolítico

TAC: tomografía axial computarizada

TBC: tuberculosis

TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral alfa

UCI: unidad de cuidados intensivos

VEB: virus de Epstein Barr

VHB: virus de hepatitis B

VHC: virus de hepatitis C

VIH: virus de inmunodeficiencia humana

VMNI: ventilación mecánica no invasiva

VVZ: virus varicela zóster