

Manifestaciones clínicas, factores pronósticos y respuesta terapéutica del síndrome hemofagocítico: experiencia del HCJSM

Clinical manifestations, prognostic factors and therapeutic response of hemophagocytic syndrome: Hospital de Clínicas experience

Lavalle J; Minissale C; Carnelutto N; Rojas F; Gómez M; Brodsky A

Hospital de Clínicas "José de San Martín"

justinalavalle@gmail.com

Fecha recepción: 07/03/2020

Fecha aprobación: 27/03/2020

TRABAJO INTEGRADOR FINAL DESTACADO EN EL MARCO DEL CURSO DE LA CARRERA DE MÉDICO ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA 2017-2019.



ARTICULO ORIGINAL

HEMATOLOGÍA
Volumen 24 N° 1: 21-31
Enero - Abril 2020

Palabras claves: síndrome hemofagocítico, pronóstico, tratamiento, linfocitosis.

Keywords: hemophagocytic, prognostic, treatment, lymphocytosis.

Resumen

Introducción

El síndrome hemofagocítico (SHF) es una condición clínica poco frecuente pero de elevada mortalidad, resultado de una respuesta inmune hiperinflamatoria e inefectiva, con activación sostenida del sistema mononuclear fagocítico.

Objetivos

Analizar retrospectivamente los casos de SHF asistidos durante los últimos 8 años en el Hospital de Clínicas, para evaluar factores pronósticos y terapéuticos.

Material y métodos

Se incluyeron 16 pacientes con SHF primario (n=1) o secundario (n=15). Según la causa se dividió a los pacientes con SHF secundario en 4 categorías: linfoma, infección, combinada o indeterminada. Todos recibieron tratamiento de la causa subyacente, así como dexametasona sola o combinada con etopósido.

Resultados

Las manifestaciones clínicas de nuestros pacientes con SHF secundario y primario no difirieron de lo descrito en la literatura. El 93,75% (n=15) presentó hemofagocitosis en aspirado o biopsia de médula ósea. La enfermedad subyacente fue un linfoma (46,7%; n=7), una infección (33,3%; n=5) o etiología combinada (13,3%; n=2). La mediana de supervivencia (SV) de los pacientes fue de 79 días (IC95%: 29-no alcanzada): 31 días en el grupo con linfoma, 160 días para aquellos de causa combinada y no alcanzada para aquellos de etiología infecciosa (p=0,8). Ninguna de las variables presentes al momento del diagnóstico fue predictora de SV, mientras que el descenso de la hemoglobina (p=0,019), el aumento de la LDH (p=0,029) y el descenso de la ferritina (p=0,035) al día 15 mostraron correlación significativa con la mortalidad. Hubo un beneficio no significativo en la SV en aquellos que recibieron corticoides sin etopósido. El tener respuesta completa a la semana cuatro (RC4) fue un predictor sig-

nificativo de SV ($p=0,00016$). Hubo una tendencia no significativa a una reducción de la mortalidad en el grupo que inició tratamiento tempranamente ($p=0,32$).

Conclusiones

La falta de RC4 y los valores de ferritina, LDH y hemoglobina al día 15 se correlacionaron de manera significativa con el riesgo de muerte. Nuevos estudios con un número mayor de pacientes podrán confirmar la relevancia clínica de estos hallazgos.

Abstract

Introduction

Hemophagocytic syndrome (HS) is a rare but potentially fatal condition, which results from an excessive and ineffective immune response with continuous activation of mononuclear phagocyte system.

Objective

To make a retrospective assessment of patients with HS reported in the last 8 years in the Hospital de Clínicas to assess prognostic and therapeutic factors.

Material and methods

Sixteen patients with primary ($n=1$) or secondary ($n=15$) HS were included. Patients were classified in four categories according to the etiology: lymphoma, infection, combined or unknown. Every patient received specific treatment of the underlying cause, as well as dexamethasone alone or combined with etoposide.

Results

Clinical signs and symptoms of our patients did not differ from the literature. Hemophagocytosis in bone marrow aspirate or biopsy was present in 15 cases (93.75%). The underlying diseases were lymphoma (46.7%; $n=7$), infection (33.3%; $n=5$) or combined (13.3%; $n=2$). The median survival of patients was of 79 days (CI95%: 29-not reached): 31 days for those with lymphoma, 160 days for those with combined etiology and not reached for those with infectious underlying cause ($p=0.8$). None of the variables assessed at the moment of diagnosis was predictive of survival, whereas hemoglobin decrease ($p=0.019$), LDH elevation ($p=0.029$) and ferritin decrease ($p=0.035$) at 15th day correlated significantly with mortality. There was a non statistically signifi-

cant survival benefit in those who received corticosteroids without etoposide. To achieve a complete response at week four (RC4) was significantly associated with improved survival ($p=0.00016$). There was a trend towards reduction of mortality in those who received prompt treatment, without reaching statistical significance ($p=0.32$).

Conclusions

The achievement of RC4 and the values of ferritin, LDH and hemoglobin at day 15th correlated significantly with the risk of death. New studies with more patients are needed to confirm the relevance of these findings.

Introducción

El síndrome hemofagocítico (SHF) es una condición clínica poco frecuente pero de mortalidad elevada, consecuencia de una respuesta inmune inefectiva e hiperinflamatoria, con activación sostenida del sistema mononuclear fagocítico^(1,2). Tiene una incidencia anual estimada de 1:800.000 individuos y aparece a una edad media de 50 años⁽³⁾. La mortalidad oscila según las series entre el 40 y 70%⁽⁴⁾. Se clasifica en: 1) primario: cuando es debido a mutaciones en genes que regulan la actividad efectora de las células NK y linfocitos T, lo que lleva a una franca disminución del poder de citotoxicidad de las mismas^(6,7), y 2) secundario: cuando no se conoce un defecto genético y aparece ante determinadas situaciones “gatillo”, que generan una disrupción en la homeostasis del sistema inmune. El diagnóstico se basa en un conjunto de características clínicas y de laboratorio establecidas por la Sociedad de Histiocitosis (SH)^(1,2). Dada la elevada mortalidad del cuadro, surge la necesidad de identificar variables potenciales que puedan condicionar la evolución, a fin de optimizar el tratamiento. Es escasa la información disponible acerca de factores pronósticos en adultos, por lo que se realizó un análisis retrospectivo de los casos de SHF primario y secundario durante los últimos ocho años en nuestra institución, a fin de realizar un análisis descriptivo e identificar potenciales variables pronósticas y el impacto de la terapéutica instaurada.

Material y métodos

Se incluyeron 16 pacientes con diagnóstico de SHF primario ($n=1$) y secundario ($n=15$) en el período

mencionado, que reunían los criterios propuestos por la SH⁽¹⁾. Se hizo un análisis descriptivo de las características presentes en la población al diagnóstico. Según la causa se dividió a los pacientes en 4 categorías: linfoma (SHF-L), infección, indeterminada o combinada. Todos recibieron tratamiento de la causa subyacente, y dexametasona como monoterapia o combinada con etopósido. Se evaluó el rol de una serie de variables registradas al diagnóstico y al día 15 como posibles factores pronósticos, mediante método de regresión de Cox por análisis univariado y multivariado. Los datos de supervivencia (SV) se representaron con curvas de Kaplan-Meier. Se tomó como significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados

Las características generales de la población en estudio se presentan en la tabla 1, y las analizadas para los pacientes con SHF secundario en la tabla 2. Las manifestaciones clínicas en aquéllos con SHF secundario (n=15) y primario (n=1) no difirieron de lo descrito en la literatura (Tabla 1). El 93,75% (n=15) presentó hemofagocitosis en médula ósea

(Figura 1). La enfermedad subyacente en la mayoría de ellos fue un linfoma (46,7%; n=7), seguido por infecciones (33,3%; n=5). El 13,3% (n=2) presentó una etiología combinada (Tabla 3). La mediana de SV de los pacientes fue de 79 días (intervalo de confianza del 95%: 29-no alcanzado): 31 días en el grupo de SHF-L, 160 días para aquéllos de causa combinada y no alcanzada para aquéllos de etiología infecciosa ($p=0,8$). Ninguna de las variables presentes al momento del diagnóstico resultó estadísticamente significativa como predictora de SV (Tabla 4), mientras que el descenso de la Hb ($p=0,019$), el aumento de LDH ($p=0,029$) y el descenso de la ferritina ($p=0,035$) al día 15 mostraron una correlación significativa con la mortalidad (Tabla 5). Hubo un beneficio no significativo en la SV en aquéllos que recibieron corticoides sin etopósido ($p=0,77$) (Figura 3). El tener respuesta completa a la semana cuatro (RC4) fue un predictor significativo de SV ($p=0,00016$) (Figura 4). Hubo una tendencia no significativa hacia una reducción de la mortalidad en el grupo que inició tratamiento tempranamente, tomando como punto de corte 6 días, que fue la mediana

Tabla 1. Características generales sociodemográficas y clinicopatológicas basales de la población

VARIABLES	VALORES
Masculino/Femenino n (%)	9 (56,25) / 7 (43,75)
Edad, m (sd)	57 (15,34)
Inmunosuprimidos, n (%)	3 (18,75)
Características clínicas y de laboratorio, n (%)	
Fiebre	16 (100)
Bicitopenia	15 (93,75)
Hepatoesplenomegalia	15 (87,5)
Hemofagocitosis en MO	15 (93,75)
Ferritina > 500 ng/ml	15 (93,75)
Fibrinógeno < 150 mg/dl	9 (56,25)
Triglicéridos > 265 mg/dl	9 (56,25)
Proteína C reactiva > 0,5 mg/dl	16 (100)
LDH > 480 UI/L	15 (93,75)
Albumina < 3,5 g/dl	14 (87,5)
Elevación enzimas hepáticas	12 (75)
Alteración del coagulograma	8 (50)
ESD > 50 mm/1ª hora	6 (37,5)
Insuficiencia renal	3 (18,75)
Síntomas neurológicos	2 (12,5)

Causa, n (%)	
Primario	1 (6,25)
Secundario	15 (93,75)
*Linfoma	7 (46,7)
*Infección	5 (33,3)
*Combinado	2 (13,3)
*Desconocida	1 (6,7)

m: media, sd: desvío estándar

Tabla 2. Variables analizadas en los pacientes con SHF secundario (n=15)

VARIABLES	VALORES	n (perdidos)
Edad, m (17-19)	59,8 (15,34)	15(0)
Hemoglobina (g/dl), m (rango)	7,9 (6 a 13)	15(0)
Neutrófilos/mm ³ , m (rango)	2.194 (528 a 5.000)	15(0)
Plaquetas/mm ³ , m (rango)	52.600 (22.000 a 92.000)	15(0)
Albúmina (g/dl), m (rango)	2,8 (2 a 4,5)	15(0)
Ferritina (ng/ml), m (rango)	13.908 (460 a 103.737)	15(0)
Fibrinógeno (mg/dl), m (rango)	195 (50 a 700)	15(0)
Triglicéridos (mg/dl), m (rango)	337 (117 a 1.565)	15(0)
GOT (UI/L), m (rango)	306 (9 a 3.100)	15(0)
GPT (UI/L), m (rango)	278 (7 a 2.000)	15(0)
LDH (UI/L), m (rango)	2.171 (597 a 4.860)	15(0)
Alteración coagulograma, n (%)	8 (53,3)	15(0)
H índice, m (rango)	232,47 (169 a 319)	15(0)
Causa, n (%)		15(0)
*Combinado	2 (13,3)	
*Desconocida	1 (6,7)	
*Infección	5 (33,3)	
*Linfoma	7 (46,7)	
Tratamiento CTC + etopósido, n (%)	8 (53,3)	15(0)
RC a la semana 4, n (%)	7 (46,7)	15(0)
Hemoglobina al día 15 (g/dl), m (rango)	7,96 (6,5 a 12,7)	13(2)
LDH al día 15 (UI/L), m (rango)	1.710 (215 a 4.800)	13(2)
Ferritina al día 15 (ng/ml), m (rango)	2.825 (48 a 4.000)	11(4)
Plaquetas/mm ³ al día 15, m (rango)	64.333 (8.000 a 398.000)	13(2)
GOT al día 15 (UI/L), m (rango)	34,7 (5 a 96)	13(2)
GPT al día 15 (UI/L), m (rango)	27 (11 a 673)	13(2)

Abreviaturas. m: media; CTC: corticoides; RC: respuesta completa

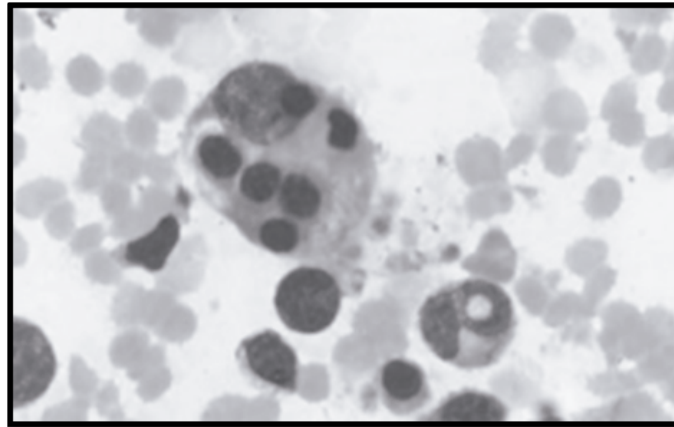


Figura 1. Hemofagocitosis en médula ósea.

Tabla 3. Causas específicas en los pacientes con SHF secundario, n (%)

Linfoma	7 (46,7)
*Linfoma de células T o NK	4 (57,14)
*Linfoma no Hodgkin B	2 (28,57)
*Linfoma de Hodgkin	1 (14,28)
Infección	5 (33,3)
*Citomegalovirus (CMV)	3 (60)
*Leishmaniasis	1 (20)
*Dengue	1 (20)
Combinado	2 (13,3)
*Linfoma no Hodgkin y CMV	1 (50)
*Linfoma de Hodgkin y VEB	1 (50)
Desconocida	1 (6,7)

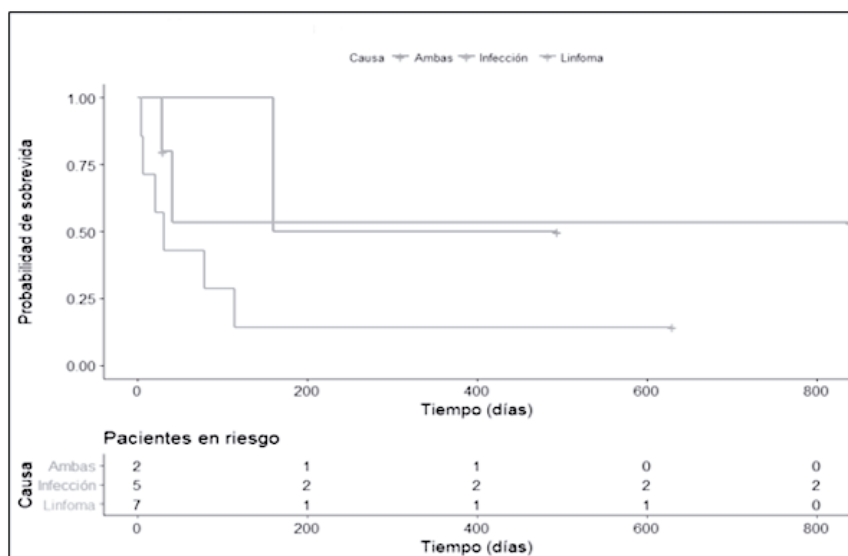


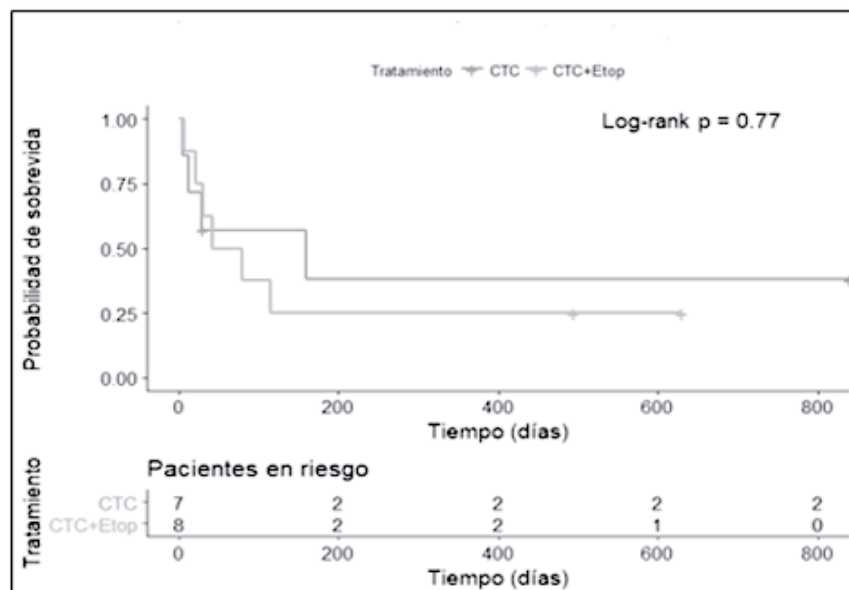
Figura 2. Curva de Kaplan-Meier: supervida en función de la causa

Tabla 4. Significancia estadística de cada variable al momento del diagnóstico. Análisis univariado

Variable	p-valor
Edad	0,62
Hemoglobina	0,828
LDH	0,735
Ferritina	0,317
Plaquetas	0,326
Albúmina	0.23
Neutrófilos	0.781
Fibrinógeno	0.491
Alteración coagulograma	0.69
Causa (linfoma, infección, ambas)	0.3
GOT	0.45
GPT	0.223
H índice	0.646

Tabla 5. Significancia estadística de cada variable medida al día 15. Análisis univariado

Variable	p-valor
Hemoglobina	0.019
LDH	0.029
Ferritina	0.035
Plaquetas	0.061
GOT	0.0537
GPT	0.685

**Figura 3.** Supervivencia de acuerdo al tratamiento.

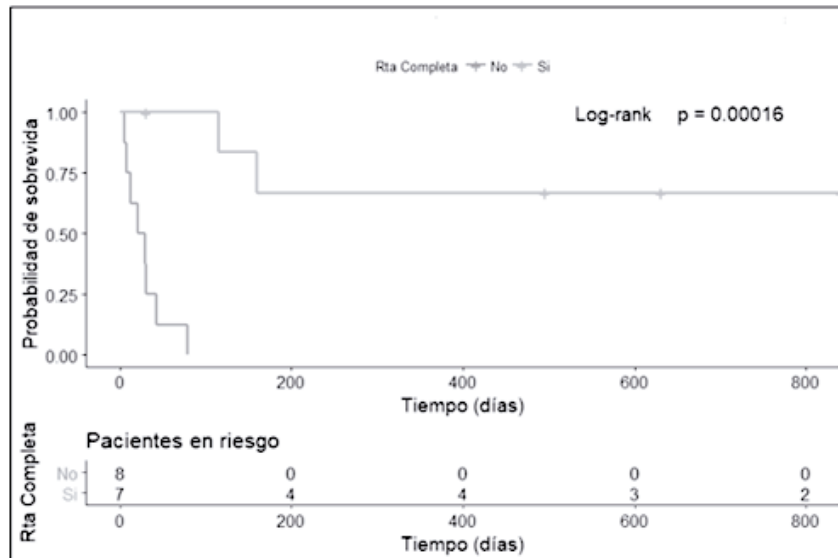


Figura 4. Sobrevida de acuerdo a la RC a la semana 4.

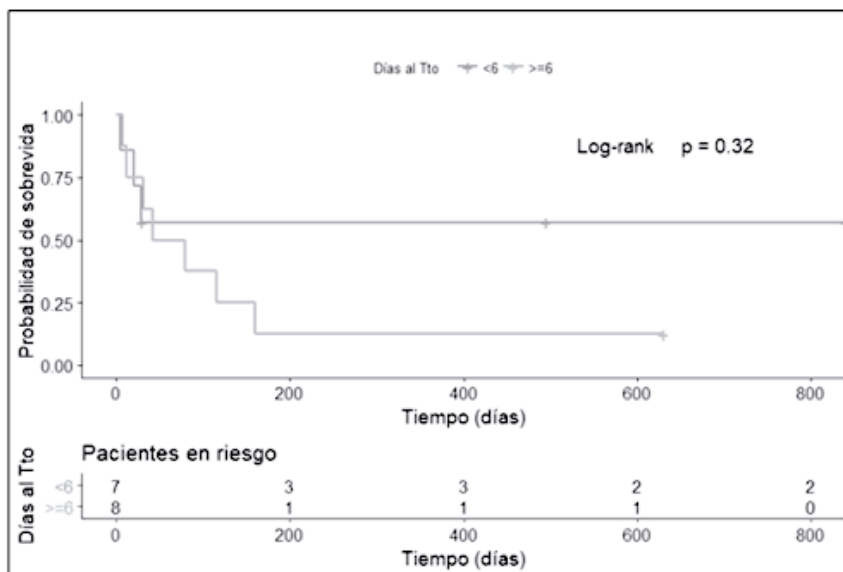


Figura 5. Sobrevida de acuerdo a la demora en el inicio del tratamiento.

de tiempo hasta el inicio del tratamiento en nuestros pacientes ($p=0,32$) (Figura 5).

Discusión y revisión bibliográfica

El SHF primario o familiar (SHF-F) se debe a alteraciones en genes que codifican proteínas involucradas en la actividad citotóxica de las células NK y T; entre ellos: *PFRI*, *UNC13D* y *STX11*⁽²⁾. En general se diagnostica en los primeros seis meses de vida. El SHF secundario puede desarrollarse a cualquier edad, apareciendo asociado a alguna entidad subyacente como neoplasias -fundamentalmente hematológicas-, infecciones o enfermedades reumatológicas-

cas^(2,3). Sin embargo, la evidencia actual indicaría que esto no es tan estricto y que hay cierto grado de superposición entre ambos⁽⁵⁾. Así, 7 a 18% de los pacientes con diagnóstico clásico de SHF secundario tendrían mutaciones monoalélicas o polimorfismos en genes implicados típicamente en la patogenia del SHF familiar⁽⁵⁾. En este trabajo, dada la falta de cobertura de salud de la mayoría de los pacientes, no se contó con los medios para la realización de dichos estudios mutacionales.

Se presenta como un cuadro clínico de carácter agudo o subagudo (1 a 4 semanas de evolución)⁽³⁾, cuyas

manifestaciones se deben a la liberación exagerada de citoquinas por los linfocitos activados y macrófagos^(1,2). Estas manifestaciones no son específicas y están presentes en varias patologías como sepsis, enfermedades autoinmunes o neoplasias; esto puede dar lugar a diagnósticos tardíos, con el consiguiente retraso en el inicio de la terapéutica. Nuestros pacientes presentaron esta variedad de alteraciones en una frecuencia similar a la descrita en otros estudios^(6,7). Cabe destacar que muchos autores plantean que la presencia de hemofagocitosis en médula ósea posee escasa sensibilidad y especificidad⁽²⁾, pues se ve en otras patologías -como infecciones- y se hace evidente en etapas tardías⁽⁸⁾. En contraste con esto, el 93,75% de los pacientes de nuestra casuística tenía signos de hemofagocitosis en aspirado y/o biopsia de médula, constituyendo así una herramienta de alta sensibilidad. Con respecto a la hiperferritinemia, sería de alta especificidad en la población pediátrica, pero en adultos obliga a descartar otras causas potenciales^(8,9). En nuestra población de estudio, el valor medio fue de 13.100 ng/ml, con un valor máximo de 103.737 ng/ml.

Otros parámetros no incluidos en los criterios diagnósticos establecidos estuvieron también presentes en un porcentaje importante de los pacientes: elevación de la proteína C reactiva (100%, n=16) con eritrosedimentación normal, aumento de LDH (93,5%, n=15), hipoalbuminemia (87,5%, n=14) y aumento de enzimas hepáticas (75%, n=12). La prevalencia de disfunción hepática reportada en otros estudios es similar, al punto que algunos consideran que debería ser parte de los criterios diagnósticos⁽⁸⁾. Por último, hasta un tercio de los pacientes presenta compromiso neurológico al momento del diagnóstico según la literatura^(2,10), mientras que sólo dos pacientes en este trabajo manifestaron signos y síntomas compatibles.

Uno de los primeros hallazgos en relación a variables pronósticas fue que la enfermedad subyacente condicionaría marcadamente el pronóstico de los pacientes^(7,11,12). Así, el SHF secundario a linfoma (SHF-L) es una entidad de peor pronóstico que las otras variantes^(13,14) y la etiología infecciosa es un factor pronóstico independiente en adultos con SHF, tal como se demostró en un trabajo recientemente publicado por la Mayo Clinic, donde la SV fue significativamente mayor en este grupo de pacientes⁽¹⁵⁾. El SHF-L afecta al 1% de los pacientes con neopla-

sias hematológicas e involucra principalmente linfomas de células T y NK⁽²⁾, aunque se han descrito varios casos asociados a linfomas no Hodgkin y linfoma de Hodgkin^(7,12). Li y col⁽⁶⁾ y Han⁽¹⁴⁾ describen una mediana de SV de 37 y 36 días respectivamente para este grupo de pacientes, versus 350 días para el grupo de causa infecciosa. Otros hablan de mortalidad mayor al 80% en el SHF-L por linfoma de células T o NK⁽¹⁵⁾. Esto podría deberse a que la activación y proliferación aberrante de células T y NK resultaría en mayor producción de sustancias inflamatorias, perpetuando la activación de macrófagos y el daño tisular. Coincidente con lo reportado en la bibliografía, la SV de nuestros pacientes con SHF-L fue menor a la del resto, con una mediana de 31 días, versus no alcanzada para los que presentaron SHF relacionado a proceso infeccioso. Estos valores no alcanzaron significación estadística debido al bajo número de pacientes incluidos. No obstante, hay que considerar también que dos de los pacientes con linfoma fueron categorizados como de etiología combinada, por tener un factor infeccioso concomitante, y que se optó por considerar el tiempo de SV a partir del inicio de los síntomas y no del momento en que se realizó el diagnóstico.

El SHF de causa infecciosa fue la segunda variante identificada en frecuencia. El virus de Epstein Barr (VEB) es uno de los que más frecuentemente se describe como causante del SHF: se demostró la presencia de VEB en 10 de los 29 pacientes con SHF de origen infeccioso en el trabajo de Li et al.⁽⁶⁾. El VEB, a su vez, suele detectarse en pacientes con SHF-L, con frecuencias que oscilan entre un 90% en el linfoma de Hodgkin hasta un 33% en el linfoma de células T periféricas⁽¹⁶⁾. Algunos estudios sugieren que los pacientes con infección activa por VEB y elevada carga viral tendrían peor evolución⁽¹⁵⁾, y que podrían beneficiarse con el agregado de rituximab al tratamiento⁽¹⁷⁾. En nuestra casuística, sólo dos pacientes presentaron infección documentada por el VEB. No obstante, durante gran parte del estudio no se contó con la posibilidad de detección por PCR del VEB, con lo cual la incidencia real probablemente esté subestimada.

Además de la etiología, otras variables se vieron correlacionadas con aumento de mortalidad: la edad avanzada al momento del diagnóstico⁽¹⁸⁾, el tiempo de protrombina prolongado en un rango mayor a 3 segundos⁽⁹⁾, el compromiso del SNC⁽⁸⁾, niveles eleva-

dos de GOT⁽⁹⁾, la presencia de hipoalbuminemia⁽¹⁹⁾, la hipofibrinogenemia⁽¹¹⁾, niveles elevados de ferritina⁽¹¹⁾, la plaquetopenia^(6,7) con recuentos menores a 40.000/mm³, la hiponatremia⁽¹⁵⁾, la presencia de coagulación intravascular diseminada⁽¹⁵⁾ y la elevación de LDH por encima de 1.000 UI/L^(6,7). Asimismo, la tasa de declinación de la ferritina podría tener implicancia pronóstica: el descenso de los niveles de ferritina menor al 50% con respecto al valor al momento del diagnóstico, se asociaría a un riesgo de muerte 17 veces mayor con respecto al descenso de dichos valores en un porcentaje mayor al 96%⁽¹⁾. Según nuestra experiencia, los valores de ferritina tomados al día 15 tuvieron impacto significativo en la mortalidad de los pacientes, pero no los valores al momento del diagnóstico. El presente análisis tuvo sus limitaciones: la ferritina fue analizada como variable categórica tomando 500 ng/ml como punto de corte, y hubo 4 casos perdidos, por lo que estos datos y su interpretación deben ser tomados en cuenta con precaución.

Por otro lado, la respuesta al tratamiento instaurado fue significativa como predictora de SV, y la demora mayor a seis días en el inicio del tratamiento se correlacionó de forma no significativa con aumento de la mortalidad. Es por esto que se debería considerar el inicio del mismo si hay alta sospecha clínica de SHF, incluso si el paciente aún no reúne los criterios necesarios para el diagnóstico⁽⁹⁾.

El protocolo HLH-2004 es hoy el tratamiento estándar de elección, que permitió obtener una tasa de supervivencia global a 5 años del 55%. Tiene por objetivo suprimir el estado hiperinflamatorio responsable de los síntomas que ponen en riesgo la vida del paciente, e interrumpir la perpetuación de la activación de células T y macrófagos⁽²⁰⁾. Se basa en el empleo de inmunoterapia, con administración de dexametasona, etopósido y ciclosporina A durante un período de 8 semanas y el agregado de quimioterapia intratecal con corticoides y metotrexato si hay compromiso severo del sistema nervioso central⁽¹⁰⁾. Luego debe seguirse con un tratamiento de mantenimiento como puente a un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) en pacientes con SHF familiar o SHF secundario recaído o refractario. A su vez, siempre debe tratarse la causa subyacente⁽⁹⁾. En casos de SHF con proceso infeccioso desencadenante se aconseja el agregado de gammaglobulina al tratamiento específico. Los corticoides son esenciales por sus efectos antiinfla-

matorios⁽²⁰⁾, y el etopósido constituye un pilar fundamental. Actuaría mediante tres mecanismos diferentes: 1) induciendo apoptosis de manera directa y selectiva en las células T activadas, sin afectar las células T de memoria o naïve⁽²¹⁾; 2) como inhibidor de la topoisomerasa induce errores en la replicación del ADN en las células que están proliferando, con apoptosis de células inmunes activas, lo que limita la liberación de citoquinas inflamatorias⁽²⁾; 3) inhibe la síntesis del antígeno nuclear del VEB y la transformación neoplásica de las células infectadas, lo cual le daría un rol más relevante en el SHF secundario a VEB⁽¹⁰⁾. Varios de los estudios a gran escala mencionados^(15,18) refuerzan el concepto de que aquellos pacientes que recibieron tratamiento combinado con corticoides y etopósido tuvieron mejor supervivencia que aquellos que recibieron monoterapia con glucocorticoides. En nuestro estudio, el 40% (n=6) presentó respuesta al tratamiento instaurado. Al comparar los resultados obtenidos entre aquellos que recibieron corticoides versus corticoides y etopósido, se observó una mejoría no significativa en la supervivencia en aquellos que recibieron corticoterapia únicamente. Esto posiblemente se deba a que los pacientes que recibieron etopósido eran en su mayoría aquellos con SHF-L, que, como ya se dijo, tendría peor evolución, y los que recibieron monoterapia con esteroides fueron aquellos con infección como enfermedad subyacente. Ninguno de los pacientes incluidos recibió ciclosporina, por falta de disponibilidad de la medicación al momento del diagnóstico del cuadro.

La administración de globulina anti-timocito (GAT), corticoides, ciclosporina y quimioterapia intratecal con metotrexato constituye hoy otra alternativa terapéutica, con resultados similares al protocolo HLH-94⁽²³⁾.

En los casos de SHF primario, así como en aquellos con SHF secundario refractario, el trasplante de células progenitoras hemopoyéticas (TCPH) sigue siendo la única alternativa de curación para evitar potenciales recidivas⁽²⁾. Con el uso de regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida (RIC), basados en fludarabina, melfalán y alemtuzumab, la tasa de supervivencia mejoró al 90%, comparado con el 60% obtenido con esquemas mieloablativos⁽¹⁰⁾, que acarrearán una mortalidad relacionada al tratamiento del 30%⁽²⁰⁾.

A pesar de los beneficios sustanciales descriptos

en relación al tratamiento específico, hay que tener presente que el mismo constituye un arma de doble filo: por un lado, detiene con eficacia el proceso hiperinflamatorio responsable de tanto daño orgánico, pero por otro genera inmunosupresión prolongada, lo cual podría llevar a la reactivación del agente infeccioso gatillante, y mayor susceptibilidad a infecciones por nuevos microorganismos. Por esto no todos los pacientes son candidatos al tratamiento completo al momento del diagnóstico, sino que la terapéutica debe ser individualizada según la etiología y el contexto clínico de cada paciente⁽²⁾.

Conclusiones

El SHF es una enfermedad poco frecuente pero de elevada morbimortalidad, de entre 40 y 70%, con signos y síntomas variados. Este trabajo, pese al bajo número de pacientes, corrobora esta información:

los pacientes incluidos presentaron manifestaciones clínicas y bioquímicas en una frecuencia similar a lo reportado en los otros estudios, y la tasa de mortalidad fue del 66,67%. Además se pudo identificar que la falta de respuesta completa a la cuarta semana y diferentes variables medidas al día 15, como la ferritina, LDH y hemoglobina, se correlacionaban de manera significativa con el riesgo de muerte. Esto podría servir para el desarrollo de nuevos estudios prospectivos con mayor cantidad de pacientes que puedan evaluar la relevancia de estos datos, a fin de mejorar la estratificación del riesgo y optimizar la terapéutica. Hay que sospechar el SHF como posible diagnóstico en todo paciente que presenta fiebre, citopenias y hepatoesplenomegalia, realizar las pruebas pertinentes para su confirmación o exclusión, e iniciar el tratamiento de manera temprana, ajustado a las condiciones clínicas del paciente.

Conflictos de interés: Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

- Zaher K, Otrrock and Charles S. Eby. Clinical characteristics, prognostic factors, and outcomes of adult patients with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Hematol*. 2015 Mar; 90(3):220-4.
- Janka GE, Lemberg K. Haemophagocytic syndromes – An update. *Blood Rev*. 2014 Jul; 28(4):135-42.
- Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A et al. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet*. 2014 Apr 26; 383(9927):1503-1516.
- Karlsson T. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: experience from the Uppsala University Hospital. *Ups J MedSci*. 2015; 120(4):257-62.
- Brisse E, Wouters CH. Advances in the pathogenesis of primary and secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis: differences and similarities. *Br J Haematol*. 2016 Jul; 174(2):203-17.
- Li F, Yang Y, Jin F et al. Clinical characteristics and prognostic factors of adult hemophagocytic syndrome patients: a retrospective study of increasing awareness of a disease from a single-center in China. *Orphanet J Rare Dis*. 2015 Feb 15; 10:20.
- Schram AM, Comstock P, Berliner N et al. Haemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: a multicenter case series over 7 years. *Br J Haematol*. 2016 Feb; 172(3):412-9.
- Campo M, Berliner N. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in Adults. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2015 Oct; 29(5):915-25.
- Zhou M, Li L, Zhang Q et al. Clinical features and outcomes in secondary adult hemophagocytic lymphohistiocytosis. *QJM*. 2018 Jan 1; 111(1):23-31.
- Brisse E, Matthys P and Wouters CH. Understanding the spectrum of haemophagocytic lymphohistiocytosis: update and diagnostic challenges and therapeutic options. *Br J Haematol*. 2016 Jul; 174(2):175-87.
- Park HS, Kim DY, Lee JH et al. Clinical features of adult patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis from causes other than lymphoma: an analysis of treatment outcome and prognostic factors. *Ann Hematol*. 2012 Jun; 91(6):897-904.
- Machaczka M, Vaktas J, Klimkowska M et al. Malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: a retrospective population-based analysis from a single center. *Leuk Lymphoma*. 2011 Apr; 52(4):613-9.
- Ghose A, Yellu M, Wise-Draper T et al. Lymphoma presenting as secondary HLH: a review with a tale of two cases. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2014 Dec; 14(6):e187-93.
- Han A, Lee H, Park S et al. Lymphoma associated hemophagocytic syndrome: clinical features and treatment.

- ment outcome. *Ann Hematol.* 2007 Jul; 86(7):493-8.
15. Brito-Zeron P, Kostov B, Ramos-Casals M et al. Prognostic factors of death in 151 adults with hemophagocytic syndrome: etiopathogenically driven analysis. *Mayo ClinProcInnovQual Outcomes.* 2018 Aug 1; 2(3):267-276.
 16. Lehmsberg K, Nichols KE, Henter JI et al. Consensus recommendations for the diagnosis and management of hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with malignancies. *Haematologica.* 2015 Aug; 100(8):997-1004.
 17. Chellapandian D, Wiener S, Zelle C et al. Use of the anti-CD20 antibody Rituximab in the treatment of Epstein-Barr virus-induced hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2011 118:2178.
 18. Arca M, Fardet L, Coppo P 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 Jan; 168(1):63-8.
 19. Parikh SA, Kapoor P, Letendre L, et al. Prognostic factors and outcomes of adults with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Mayo ClinProc.* 2014 Apr; 89(4):484-92.
 20. Janka GE. Familial and acquired haemophagocytic lymphohistiocytosis. *AnnuRevMed.* 2012; 63:233-46.
 21. Schram AM, Berliner N. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis in the adult patient? *Blood* 2015 May 7; 125(19):2908-14.
 22. Johnson TS, Terrel CE, Millen SH et al. Etoposide selectively ablates activated T cells to control the immunoregulatory disorder hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Immunol.* 2014 Jan 1; 192(1):84-91.
 23. Palmblad K, Schierbeck H, Sundberg E et al. High systemic levels of the cytokine-inducing HMGB1 isoform secreted in severe macrophage activation syndrome. *Mol Med.* 2015 Jan 27; 20:538-47.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.