

# Linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH) en pacientes pediátricos. Experiencia de una institución

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) in pediatric patients. Experience of an institution

Deana A<sup>1</sup>; Sanchez Tovar E<sup>1</sup>; Sossi ME<sup>1</sup>; Segovia Gira CV<sup>1</sup>; Morici M<sup>1</sup>; Merhar C<sup>2</sup>; Riccheri C<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Hematología y Oncología Pediátrica. Hospital Nacional Dr. A. Posadas. Bs As. Argentina

<sup>2</sup> Sección de Inmunología Pediátrica. Hospital Nacional Dr. A. Posadas. Bs As. Argentina

eduardosancheztovar.md@gmail.com

Fecha recepción: 1/12/2022  
Fecha aprobación: 7/12/2022



PEDIATRÍA

HEMATOLOGÍA  
Volumen 26 n° 3: xx-xx  
Septiembre - Diciembre 2022

**Palabras claves:** linfohistiocitosis hemofagocítica, pediatría.

**Keywords:** hemophagocytic lymphohistiocytosis, pediatrics.

## Resumen

La linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH) es una entidad clínica poco frecuente, potencialmente mortal. Este síndrome describe a pacientes con hiperinflamación sistémica grave. El diagnóstico se realiza en función de criterios clínicos, genéticos y de laboratorio. Se describen dos tipos principales de HLH: primaria y secundaria. La HLH primaria está asociada a defectos genéticos en: perforina, UNC13D, sintaxina 11, sintaxina BP2, moléculas intervinientes en el mecanismo de citotoxicidad celular. Las HLH secundarias (sHLH) se asocian a causas infecciosas (virus Epstein Barr -VEB-, tuberculosis -TBC-, brucelosis, leishmaniasis, SARS-CoV-2), reumatológicas (síndrome de activación macrofágica) y hematooncológicas.

## Material y métodos

Realizamos un estudio retrospectivo, descriptivo,

observacional entre enero de 2012 hasta octubre de 2022. Se analizaron los datos clínicos y de laboratorio de 12 pacientes (ptes) con HLH atendidos en nuestro centro.

La mediana de edad fue 7,25 años (r: 1,1 a 14,9), 6 varones y 6 mujeres. Los 12 ptes fueron sHLH. Manifestaciones clínicas: fiebre persistente en todos los pacientes, hepatomegalia (58%), esplenomegalia (92%) y síntomas del sistema nervioso central (16%). 8 ptes (67%) tenían infección por VEB. En 6 ptes (50%) se realizó estudio de biología molecular. 11 ptes recibieron tratamiento de acuerdo al protocolo HLH-2004 con fase de inducción de 8 semanas (dexametasona, etopósido, ciclosporina) con/sin metotrexate intratecal semanal, seguida de una fase de mantenimiento (pulsos de dexametasona, etopósido y ciclosporina), con unaduración total de 40 semanas. 1 pte (LLA) recibió tratamiento de la enfermedad de base más ciclosporina.

## Resultados

La tasa de mortalidad al año fue de 25%. Con una mediana de seguimiento de 15 meses (rango: 10 días - 129 meses), 3 ptes fallecieron, 9 ptes vivos. La sobrevivencia global (SG) fue 75%.

## Conclusiones

La HLH se caracteriza por la activación patológica del sistema inmune. No existe ninguna medida preventiva conocida hasta el momento. La Sociedad de Histiocitosis estableció los criterios diagnósticos. De cumplirse, debe establecerse el tratamiento precozmente, dado que presenta alta tasa de mortalidad que presenta.

En pacientes con formas primarias y alteración genética subyacente conocida, está indicado el consejo genético y el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas como tratamiento curativo.

## Abstract

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a rare, life-threatening and generally underdiagnosed clinical entity. This syndrome describes patients with severe systemic hyperinflammation. The diagnosis is made on the basis of clinical, genetic and analytical criteria. Two main types of HLH are described: primary and secondary. Primary HLH is associated with genetic defects in: perforin, UNC13D, syntaxin 11, syntaxin BP2, molecules involved in the mechanism of cellular cytotoxicity. The sHLH are associated with infectious causes such as Epstein Barr virus (EBV), tuberculosis, brucellosis, leishmaniasis and SARS-CoV-2, rheumatologic (in this case it is defined as macrophage activation syndrome) and hemato-oncological causes.

## Material and methods

We conducted a retrospective, descriptive, observational study between January 2012 and October 2022. The clinical and laboratory data of 12 patients (ptes) with HLH treated at our center were analyzed. The median age was 7.25 years (r: 1.1 to 14.9). 6 men and 6 women. All 12 ptes were sHLH. Clinical manifestations: persistent fever in all patients, hepatomegaly (58%), splenomegaly (92%) and central nervous system symptoms (16%). 8 ptes (67%) had EBV infection. In 6 ptes (50%) a molecular biology study was carried out. 11 ptes received treatment according to the HLH-2004 protocol with an 8-week

induction phase that included etoposide, dexamethasone, cyclosporine with/without weekly intrathecal methotrexate, followed by a maintenance phase with dexamethasone pulses, VP16 and cyclosporine total duration 40 weeks and 1 pte (ALL) received treatment for their underlying disease plus cyclosporine.

## Results

The 1-year mortality rate was 25%. With a median follow-up of 15 months (range: 10 days- 129 months), 3 ptes died, 9 ptes alive. Overall survival (OS) was 75%.

## Conclusions

HLH is characterized by pathological activation of the immune system. There is no known preventive measure so far. It is defined by a set of diagnostic criteria established by the Histiocytosis Society. If the diagnostic criteria are met, treatment should be instituted early, since this pathology has a high mortality rate.

In patients with primary forms and known underlying genetic alteration, genetic counseling and hematopoietic progenitor cell transplantation are indicated as curative treatment.

## Introducción

La linfocitosis hemofagocítica (HLH) o síndrome hemofagocítico (SHF) es un cuadro hiperinflamatorio sistémico derivado de la desregulación del sistema inmune, en el que la activación permanente de células T citotóxicas, NK y macrófagos tisulares desarrollan el papel principal, que pone en riesgo la vida.

Scott y Robb-Smith describieron el síndrome por primera vez en 1939, como reticulosis histiocítica medular, en un paciente que presentaba un cuadro clínico de fiebre, adenopatías, pancitopenia y hemofagocitos en medula ósea<sup>(1)</sup>.

En 1952 Farquhar y Claireux publicaron una presentación pediátrica como un desorden de la inmunidad<sup>(2)</sup>.

En 1985 Claudio Griscelli y colaboradores describieron siete pacientes con artritis idiopática juvenil (AIJ) que desarrollaron encefalopatía de inicio agudo, coagulopatía y hepatitis, que definieron como "síndrome de activación macrofágica"<sup>(3)</sup>.

De acuerdo a la bibliografía se describen dos tipos principales de HLH: primaria y secundaria.

La forma primaria o familiar está asociada a

alteraciones inmunológicas secundarias a mutaciones genéticas. Cuando son desencadenadas por factores externos se constituye la forma secundaria (sHLH) o adquirida, en su mayoría causadas por infecciones, tumores malignos y enfermedades autoinmunes<sup>(4-5)</sup>.

En la HLH primaria se conoce la causa genética subyacente en aproximadamente un 30-70%. Pertenecen a este grupo las HLH familiares (FHLH). Hasta el momento se han descrito 5 formas familiares (FHLH 1-5) que se caracterizan por defectos en la vía de citotoxicidad de las células T y NK. En la tipo 1 aún no se conoce el defecto molecular, y de la 2 a la 5 se definen por variantes en los genes *PRF1*, *UNC13D*, *STX11* y *STXBP2*. La FHLH tiene una incidencia estimada de alrededor de 1:50000 niños nacidos vivos<sup>(5-6)</sup>. Es una enfermedad fatal con una mediana de supervivencia de menos de 2 meses después del diagnóstico si no se trata. Se manifiesta en los primeros años de vida, 70 a 80% en el primer año, sacar y poner con predisposición a manifestar episodios recurrentes. El compromiso de sistema nervioso central (SNC) es frecuente<sup>(7)</sup>.

A pesar de su nombre, los antecedentes familiares suelen ser negativos, ya que la enfermedad es recesiva. Es importante destacar que la aparición de FHLH pueden ser desencadenados por infecciones<sup>(7)</sup>.

Del mismo modo, pertenecen a las formas primarias inmunodeficiencias como: síndrome de Griscelli tipo 2, Chediak-Higashi, Hermansky-Pudlak tipo 2 o síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X (XLP)<sup>(8-9)</sup>.

La sHLH es más frecuente que las formas primarias, se han descrito como complicación de inmunodeficiencias primarias, errores innatos del metabolismo, infecciones (generalmente asociadas a VEB), fúngicas, bacterias, parásitos (en particular leishmaniasis) y en los últimos años asociadas a SARS-CoV-2<sup>(10)</sup>, procesos neoplásicos (especialmente hematológicos, aunque no exclusivos), así como de origen autoinmune.

Es difícil distinguir la HLH primaria y secundaria sobre la base clínica. Los hallazgos clínicos más típicos son fiebre, hepato-esplenomegalia y de laboratorio citopenias. Hipertrigliceridemia, coagulopatía con hipofibrinogenemia, disfunción hepática, niveles elevados de ferritina, transaminasas séricas y síntomas neurológicos que pueden estar asociados con hiperproteinemia del líquido cefalorraquídeo y pleocitosis

moderada. Otros hallazgos clínicos pueden ser linfadenopatía, erupción cutánea, ictericia y edema<sup>(11-13)</sup>.

De acuerdo al Protocolo HLH-2004 el diagnóstico se basa en criterios genéticos, clínicos y analíticos<sup>(11)</sup>. El reconocimiento y el tratamiento oportuno de este síndrome hiperinflamatorio es esencial debido a la alta tasa de mortalidad.

Presentamos el análisis retrospectivo de las HLH en el Servicio de Hemato-Oncología Infantil del Hospital Nacional Dr. A. Posadas.

### Material y métodos

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, observacional en el período comprendido entre enero de 2012 a octubre de 2022. Se identificaron 12 ptes, de 1,1 años a 14,9 años. Todos los ptes cumplieron al menos cinco de los ocho HLH-2004 criterios diagnósticos<sup>(10)</sup> HLH-2004 (Tabla 1).

Las variables continuas se expresaron como medianas y rangos, las variables categóricas se expresaron como frecuencias y porcentajes. El análisis univariado se realizó con T-test para variables continuas y con  $\chi^2$  o test de Fisher para variables categóricas. La supervivencia global (SG) se analizó mediante el método de Kaplan-Meier. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 22.0.

### Resultados

Ingresaron 12 ptes entre enero de 2012 hasta octubre de 2022. 6 varones y 6 mujeres (relación V:M 1:1); con una mediana de edad de 7,25 años (r: 1,1 a 14,9). La mediana de tiempo de diagnóstico fue 20,5 días (r: 10 a 40). Todos los ptes fueron sHLH. 8 ptes (67%) presentaron infección por VEB (Tabla 2).

Todos los ptes presentaron fiebre al momento del diagnóstico. Los síntomas clínicos: hepatomegalia (58%), esplenomegalia (92%) y síntomas del SNC (16%). Las anormalidades de laboratorio más comunes fueron neutropenia (50%), anemia (92%), trombocitopenia (75%), hipofibrinogenemia (58%), hipertrigliceridemia (67%), hiperferritinemia (83%) y hemofagocitosis en MO (75%). 67% tenían alteración en la función hepática (elevación transaminasas y bilirrubina), el 92% tenía LDH elevada y el 42% tenía hipoalbuminemia. 25% de los pacientes mostró daño en la función renal (Tabla 3).

En 6 ptes (50%) se realizó estudio de biología molecular y no se hallaron variantes patogénicas (Tabla 4).

11 ptes (92 %) recibieron el régimen HLH-2004 como tratamiento inicial (Gráfico 1),

1 pte (8%) recibió quimioterapia específicas de la enfermedad de base (LLA-B) más ciclosporina.

La tasa de mortalidad al año fue de 25%. Con una mediana de seguimiento de 15 meses (rango: 10 días - 129 meses) 3 ptes fallecieron y 9 ptes están vivos. La SG a 5.5 años fue del 75% (Gráfico 2).

### Conclusiones

La HLH o SHF se caracteriza por la activación patológica del sistema inmune, se presenta tanto en casos con historia familiar de enfermedad o secundario a otros desencadenantes como infecciones, enfermedades hemato-oncológicas y reumatológicas.

No existe ninguna medida preventiva conocida

hasta el momento. Es de gran importancia la sospecha clínica precoz, ya que de ello depende el inicio temprano del tratamiento y el pronóstico del paciente.

Se define gracias a una serie de criterios diagnósticos establecidos por la Sociedad de Histiocitosis, entre los que se destacan por su frecuencia las citopenias, la fiebre y la hepatoesplenomegalia. Los estudios disponibles como tamizaje de HLH primario son: expresión de perforinas y CD107a por citometría de flujo, siendo confirmados luego por estudios de biología molecular, ya sea secuenciación génica por Sanger o secuenciación de próxima generación (paneles de genes, secuenciación exómica). Es primordial el comienzo precoz del tratamiento. Sin terapia la mortalidad es muy elevada. En pacientes

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos propuestos en HLH-2004

1. Diagnóstico molecular compatible con HLH; mutaciones en <i>PRF1</i> , <i>UNC13D</i> , <i>STXBP2</i> , <i>Ra-b27A</i> , <i>STX11</i> , <i>SH2D1A</i> o <i>BIRC4</i>
2. En ausencia de diagnóstico molecular, diagnóstico clínico: hallazgo de 5 de los siguientes 8 criterios:
- Criterios diagnósticos iniciales:
- Fiebre
- Esplenomegalia
- Bi-pancitopenia:
- Hb < 9 g/dl, plaquetas < 100.000/mcl, neutrófilos < 1.000/mcl
- Hipertrigliceridemia (>265 mg/dl) y/o hipofibrinogenemia (<150 mg/dl)
- Hemofagocitosis en médula ósea, bazo o ganglios
- Nuevos criterios diagnósticos:
- Ferritina elevada ( >500 mcg/L)
- Actividad de células NK baja o nula
- CD25 (receptor soluble de la cadena alpha de IL2) elevado para la edad

**Tabla 2.** Datos epidemiológicos, etiología, tratamiento y sobrevida en 12 pacientes con HLH

Nº	Edad/sexo	Días desde inicio síntomas al diagnóstico	Etiología	Tratamiento inicial	Respuesta	TCHP	Sobrevida
1	10/F	18	VEB	HLH 2004	RC	No	Vivo
2	5/F	21	VEB	HLH 2004	RC	No	Vivo
3	8/M	20	VEB	HLH 2004	RC	No	Vivo
4	2,5/F	10	VEB	HLH 2004	NR	No	Fallecido
5	14,9/M	19	VEB	HLH 2004	RC	No	Vivo
6	13/M	24	LLA-B	No	RC	No	Vivo
7	1,1/F	40	SARS-CoV-2	HLH 2004	RC	No	Vivo
8	2/M	18	VEB SARS-CoV-2	HLH 2004	RC	No	Vivo
9	1,5/M	22	VEB	HLH 2004	RC	No	Vivo
10	11,5/F	27	VEB SARS-CoV-2	HLH 2004	RC	No	Vivo
11	6,5/M	20	Aspergilosis/ Candida/ Mucor	HLH 2004	NR	No	Fallecido
12	9/M	17	Leishmaniasis	HLH 2004	NR	No	Fallecido

**Tabla 3.** Los parámetros clínicos, laboratorio y forma de presentación de los pacientes con HLH

Nº	Hb/PMN/ Plq (g/dL, 10 <sup>3</sup> x mm <sup>3</sup> )	BiT/TGO TGP/ LDH (UI/L)	Albú- mina (g/dL)	Triglic (mg/ dL)	TP/KPT/ Fibrinóg (g/L)	Ferritina (ng/ml)	Urea/ Creat (mg/dl)	He- mof MO	Infección asociada	Alter. cromos	Forma presenta- ción
1	12.4/560/ 177	0.6/24/ 25/720	3.8	137	15/42/ 110	122	0,34/ 0,8	SI	-	NO	NO
2	7.8/840/ 82	4,5/162/ 84/612	4.1	281	12/30/ 295	721	1,9/3.3	SI	-	NO	NO
3	9/600/89	4.4/101/ 76/748	3.9	264	15/27/ 120	1500	0.2/0.6	SI	VSR+, TBC	NO	Neumonía con derrame pleural
4	8.7/3400/ 84	6,8/256/ 98/4707	2.3	723	19/39/ 71	1429	1.4/2.2	SI	CMV IgM+, , sepsis por Pseudomo- na	NO	Shock sép- tico
5	9.8/6525/ 77	4.8/114/ 190/245	3.8	142	14/35/ 197	350	0,41/ 0,5	SI	Hepatitis	NO	Shock sép- tico
6	9/540/11	5,9/40/ 22/681	4	118	16/42/ 182	>1500	0,38/ 0,4	SI	ITU sec P. aeruginosa, Coloniza- ción catéter S. epider- midis	NO	Sarcoma histiocítico en paciente LLA B
7	6,9/1440/ 68	0,2/109/ 68/1229	2	194	11/25/ 268	145	0,41/ 0,6	NO	Rinovirus + ITU sec Klebsiella	NO	Convulsio- nes PIMS
8	8.5/2640/ 179	0,3/43/ 13/516	2,4	514	30,6/32/ 273	1044	0,18/ 0,3	SI	Parotiditis COVID + Rinovirus +	NO	NO
9	8.5/920/33	12,9/ 144/84 696	2,4	686	14,8/ 41.5/91	>1500	0,53/ 0,6	SI	-	SI 47XY	Hepatitis
10	6.9/1600/ 25	0,2/59/ 46/622	3,7	266	16/30,4/ 138	621	0,46/ 0,3	NO	COVID +, VSR, Rinovirus	NO	Actividad NK ausente
11	8.1/9700/ 42	4/124/ 168/619	3.5	285	22/38/ 110	610	1,1/1,5	SI	Asper- gilosis, candidiasis y mucor a foco abdo- minal	NO	Shock sépti- co enteral Expresión de perfori- nas dismi- nuida
12	7.9/390/ 401	2.8/44/ 62/648	2,5	299	67/30/ 105	740	0,2/0,9	NO	Aspergilo- sis invasiva	NO	FMO

con formas primarias y alteración genética subyacente conocida, está indicado el consejo genético y la única opción curativa de estos casos es el trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas.

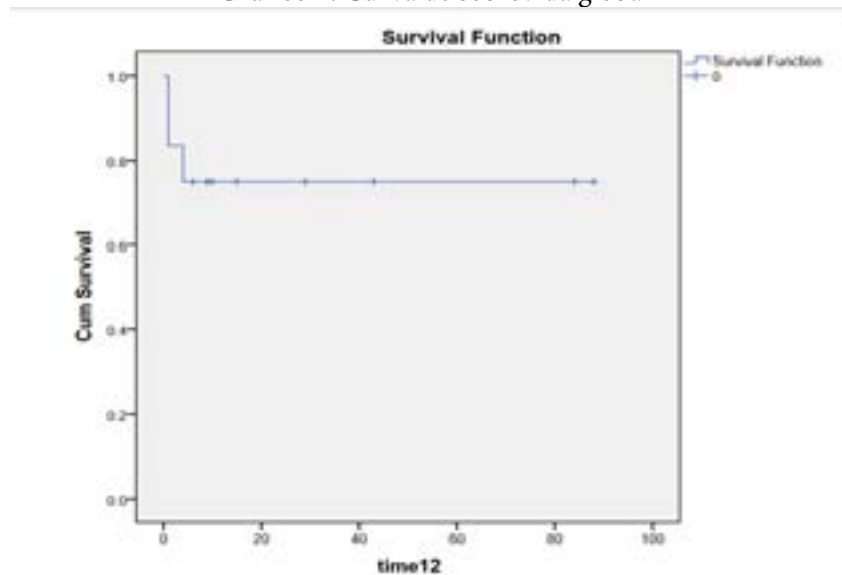
**Tabla 4.** Valoración inmunológica

Nº	Expresión de perforinas (CF)	Expresión SAP (CF)	Expresión de XIAP (CF)	Expresión CD107a (CF)	Biología molecular
5	NR	...	...	NR	Secuenciación gen <i>SH2D1A</i> (SAP) : sin variantes
6	Normal	NR	NR	NR	Panel de desregulación inmune: sin variantes
7	NR	NR	NR	NR	Panel de genes de enfermedades autoinflamatorias y secuenciación de genes de FHLH: sin variantes
8	Normal	Normal	Normal	....	Panel de genes de inmunodeficiencias primarias: sin variantes
9	Normal	NR	NR	Normal	NR
10	NR	NR	NR	NR	Panel de genes de inmunodeficiencias: en proceso
11	Disminuida	NR	NR	NR	Secuenciación <i>PRF</i> y <i>XIAP</i> : sin variantes

**Gráfico 1.** Descripción general del protocolo de tratamiento de HLH-2004



**Gráfico 2.** Curva de sobrevida global



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

### Bibliografía

1. Scott R, Robb A. Histiocytic medullary reticulosis. *Lancet*. 1939; 234(6047):194-8.
2. Farquhar JW, Claireaux AE. Familial hemophagocytic reticulosis. *Arch Dis Child*. 1952; 27:519-525.
3. Hadchouel M, Prieur AM, Griscelli C. Acute hemorrhagic, hepatic, and neurologic manifestations in juvenile rheumatoid arthritis: possible relationship to drugs or infection. *J Pediatr*. 1985;106(4):561-6.
4. Itziar Astigarraga et al. Síndromes hemofagocíticos: la importancia del diagnóstico y tratamiento precoces. *An Pediatric (Barc)*. 2018;89(2):124 e1-124 e8.
5. Canna SW, Marsh RA. Pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2020;135:1332-43.
6. Sen ES, Steward CG, Ramanan AV. Diagnosing hemophagocytic syndrome. *Arch Dis Child*. 2017;102:279-84.
7. Janka GE. Linfocitosis hemofagocítica familiar. *Eur J Pediatr*. 1983; 140:221-2306.
8. Janka GE, Schenider EM. Manejo moderno de niños con linfocitosis hemofagocítica. *Br J Haematol*. 2004;124:4-14
9. Arceci RJ. When T cells and macrophages do not talk: the hemophagocytic syndromes. *Curr Opin Hematol*. 2008;15:359-67.
10. Soy M, Atagündüz P, Atagündüz I, Sucak T. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: a review inspired by the COVID-19 pandemic. *Rheumatol Int*. 2021; 41:7-18.
11. Histiocyte Society HLH-2004, Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Study Group, Treatment Protocol of the Second International HLH Study 2004, Start of the Study: January 2004 Chairman: Jan-Inge Henter, MD, PhD, Stockholm, Sweden.
12. Imashuko S. Clinical features and treatment strategies of Epstein-Barr virus associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2002;44:259-72.
13. Sen ES, Steward CG, Ramanan AV. Diagnosing haemophagocytic syndrome. *Arch Dis Child*. 2017;102:279-84.



**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.