

## LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA (HLH) EN PEDIATRÍA; NUEVAS OPCIONES TERAPÉUTICAS

### ARTÍCULO DE REVISIÓN

#### RESUMEN

#### Valeria Chamba, Dra.

Médico Tratante de Emergencia Pediátrica  
Hospital General San Francisco.

ORCID: 0000-0002-9816-7081

#### Aliz Borja, Dra.

Médico Tratante Servicio de Oncohematología  
Pediátrica Hospital AXXIS.

Año

2021

La Linfocitosis hemofagocítica (HLH) es una patología, con alta tasa de mortalidad, que se caracteriza por presentar una clínica variable, con rápido progreso a fallo multiorgánico sin una incidencia clara reportada a nivel de Latinoamérica, probablemente por la falta de sospecha diagnóstica, su desencadenante ocasiona una respuesta inmune exagerada con tormenta de citocinas responsables del cuadro clínico. Actualmente se maneja el tratamiento conforme a lo establecido en el protocolo HLH 1994- 2004, no obstante, nuevas investigaciones en la última década se han realizado con agentes terapéuticos menos agresivos.

**OBJETIVO:** Actualizar la literatura y nuevas opciones terapéuticas sobre la Linfocitosis hemofagocítica.

**METODOLOGÍA:** Se realizó una búsqueda bibliográfica en base de datos como: PUBMED, MEDLINE, COCHRANE, se obtuvo artículos de revistas médicas como: THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, BMC PEDIATRICS, PEDIATRIC RHEUMATOLOGY, JOURNAL OF MEDICAL, BMC INFECTIOUS DISEASES etc.

**RESULTADOS:** La terapia establecida por la Histiocyte Society en el estudio HLH-2004 se mantiene como la terapia estándar para la Linfocitosis Hemofagocítica, si se confirma la co-infección por virus de Epstein Barr el anticuerpo monoclonal CD20 -Rituximab debe ser iniciado, la terapia inmunomoduladora presentó resultados favorables, no obstante, faltan estudios en poblaciones más grandes para establecer su uso como terapia inicial, sin embargo, se podría utilizar como terapia coadyuvante.

**CONCLUSIONES:** La Linfocitosis Hemofagocítica es una patología con alta tasa de mortalidad, la sospecha diagnóstica e inicio temprano del tratamiento mejora la tasa de supervivencia. El Rituximab es el único agente inmunomodulador seguro en la edad pediátrica, faltan estudios estadísticamente significativos para respaldar el uso de la terapia inmunomoduladora como agentes de primera línea. El tratamiento establecido por la Histiocyte Society en el estudio HLH-2004 se mantiene como pilar en el manejo de la HLH.

**Palabras claves:** Linfocitosis hemofagocítica; Infecciones por Virus de Epstein-Barr; Anticuerpos monoclonales; ferritinas; Rituximab.

ISSN:2737-6486

## ABSTRACT

**Valeria Chamba, Dra.**

Pediatric Emergency Treating Physician San Francisco General Hospital.

ORCID: 0000-0002-9816-7081

**Aliz Borja, Dra.**

Treating Physician Pediatric Oncohematology Service Hospital AXXIS.

Year  
2021

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a pathology with a high mortality rate, characterized by a variable clinical presentation with rapid progression to multiorgan failure without a clear incidence reported in Latin America, probably due to the lack of diagnostic suspicion, its triggers cause an exaggerated immune response with cytokine storm responsible for the clinical picture.

Treatment is currently managed according to the 1994-2004 HLH protocol, however, new research in the last decade has been conducted with less aggressive therapeutic agents.

**OBJECTIVE:** Update the literature and new therapeutic options on hemophagocytic lymphohistiocytosis. **METHODOLOGY:** A bibliographic search was performed in databases like: PUBMED, MEDLINE, COCHRANE, and articles were obtained from medical journals such as: THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, BMC PEDIATRICS, PEDIATRIC RHEUMATOLOGY, JOURNAL OF MEDICAL, BMC INFECTIOUS DISEASES.

**RESULTS:** The therapy established by the Histiocyte Society in the HLH-2004 study remains the standard therapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis, if co-infection by Epstein Barr virus is confirmed, the monoclonal antibody CD20-Rituximab should be initiated, immunomodulatory therapy showed favorable results, however studies in larger populations are lacking to establish its use as initial therapy, however it could be used as adjuvant therapy.

**CONCLUSIONS:** Hemophagocytic lymphohistiocytosis is a pathology with a high mortality rate, diagnostic suspicion and early initiation of treatment improves the survival rate. Rituximab is the only safe immunomodulatory agent in pediatric age, statistically significant studies are lacking to support the use of immunomodulatory therapy as first-line agents. The treatment established by the Histiocyte Society in the HLH-2004 study remains the mainstay in the management of HLH.

ISSN:2737-6486

**Key words:** Lymphohistiocytosis Hemophagocytic; Epstein-Barr Virus Infections; Antibodies Monoclonal; ferritins; Rituximab.

## INTRODUCCIÓN

El Síndrome hemofagocítico (SHF), término general que incluye a la Linfocitosis hemofagocítica (HLH) o reticulosis hemofagocítica<sup>(1)</sup>; es una patología clínica caracterizada por un sistema inmunológico disfuncionante con activación inmunitaria aberrante, carencia de respuesta citolítica robusta, en la cual la estimulación antigénica se mantiene e impulsa a la tormenta de citocinas responsables del cuadro<sup>(2,3)</sup>, el término hemofagocitosis se debe a la "proliferación de histiocitos de morfología normal con intensa actividad fagocítica de células hemopoyéticas"<sup>(4)</sup>, la presentación clínica es variable sin un signo clínico patognomónico de la enfermedad, no obstante presenta una evolución clínica rápida y desfavorable, llegando al fallo multiorgánico y la muerte. La Linfocitosis hemofagocítica (HLH) fue descrita por primera vez en el año de 1932; en 1952 se determina su forma familiar asociada a mutación genética<sup>(5)</sup>.

La HLH tiene dos formas de presentación; la forma primaria o familiar de carácter autosómico recesivo, en la que se han descrito hasta el momento diferentes genes afectados, no solo relacionados con la citotoxicidad desreguladora de los linfocitos, sino también con alteraciones en la activación de inflamomas, todas relacionadas con la respuesta inmune<sup>(6)</sup>. Estas mutaciones están relacionadas con el gen de la perforina (provoca defecto en la citotoxicidad de las células T y natural Killer), el gen de hMunc 13-4 (relacionado con la fusión de los gránulos citolíticos) además de otros genes afectados<sup>(7,8)</sup>. La forma secundaria o adquirida es otra manera de presentación de la Linfocitosis hemofagocítica, la presencia de infecciones; neoplasias; enfermedades metabólicas y enfermedades autoinmunes son las causas asociadas a esta forma de presentación<sup>(1)</sup>.

## INCIDENCIA

A nivel mundial la mayor incidencia es la reportada en el continente asiático; en Japón se determina 1 caso por cada 80 000 niños al año, Estados Unidos reporta una incidencia similar y en Suecia la incidencia reportada es de 1,2 por cada 1 000 000 de niños al año, sin embargo, estas cifras pueden estar subestimadas ya que no se sospecha de esta patología <sup>(3)</sup>. Un estudio retrospectivo realizado en Estados Unidos, reportó que 1 de cada 15 niños con Linfocitosis Hemofagocítica falleció <sup>(9)</sup>.

En Latinoamérica no existe una incidencia clara. En Ecuador se reportan casos en áreas de Unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) <sup>(10)</sup>, sin embargo, no se dispone de estudios que permitan estimar su incidencia. La mortalidad descrita a nivel de América Latina es del 55% con una sobrevivencia estimada de 38% al año del diagnóstico <sup>(3)</sup>. Sociedad de Histiocitos en el estudio HLH-2004; actualiza un protocolo para el tratamiento de HLH-

2004; actualiza un protocolo para el tratamiento de la Linfocitosis hemofagocítica a base de dexametasona, etopósido, ciclosporina A y terapia intratecal (en caso de compromiso neurológico), además de terapia de soporte con inmunoglobulina humana; los diferentes estudios respaldan el beneficio de dicha terapia, sin embargo se pone a consideración si esta inmunoterapia es de beneficio para pacientes con HLH secundaria, teniendo en cuenta que la mayor forma de presentación es la secundaria y está tiene como desencadenante principal al virus del Epstein Barr.

En base a esto, varios estudios proponen terapias menos citotóxicas; enfocadas en el desencadenante así como en la fisiopatología de la enfermedad, proponiendo la terapia inmunomoduladora como un nuevo enfoque terapéutico para la HLH. La información se obtuvo de fuentes secundarias y terciarias en diferentes bases de datos.

## JUSTIFICACIÓN

Considerando que la Linfocitosis Hemofagocítica es una patología con alta tasa de letalidad en la edad pediátrica, con características que simulan diferentes etiologías y una incidencia desconocida en nuestro país, posiblemente por la pobre sospecha diagnóstica o por ser subestimada, el presente estudio de revisión teórica pretende actualizar y poner a consideración este diagnóstico en

pacientes con evolución clínica desfavorable y rápido progreso a fallo multiorgánico, además tiene como principal objetivo actualizar al médico pediatra, en base a los últimos estudios, sobre las mejores opciones terapéuticas para la HLH; ya sea respaldando la terapia establecida en el protocolo HLH-2004 o poniendo a consideración las nuevas opciones terapéuticas a base de inmunoterapia.

## METODOLOGÍA

El presente estudio es un artículo de revisión teórica de carácter descriptivo, en la que se recopiló información actualizada sobre la Linfocitosis hemofagocítica, por medio de fuentes secundarias, en base de datos electrónicos como MEDLINE, EMBASE, COCHRANE, fuentes terciarias (Inmunología celular y molecular).

Para la búsqueda se utilizaron palabras claves según descriptores de ciencia de la salud (DeCS), se excluyeron artículos con estudios exclusivos en adultos, que no correspondían al idioma inglés o español y se incluyeron artículos publicados con un mínimo de 15 años atrás.

## FISIOPATOLOGÍA

La Linfocitosis hemofagocítica (HLH) se caracteriza por una activación inmunitaria aberrante, precipitada por un desencadenante, con proliferación y activación de linfocitos y macrófagos provocando una citotoxicidad alterada, esto conlleva a una tormenta de citocinas que ocasiona una respuesta inflamatoria multisistémica, su forma primaria y secundaria presenta el mismo mecanismo patogénico <sup>(11)</sup>.

La respuesta citotóxica de los linfocitos TCD8 y Natural Killer (NK) es la lisis de la célula afectada (infectada, neoplásica, envejecida), en condiciones normales su mecanismo de lisis está mediado por sus proteínas citotóxicas: granzimas, perforina, que se encuentran en los gránulos de los linfocitos TCD8 Y los linfocitos NK.

La perforina es una molécula perturbadora de membrana, su función principal es formar poros en la membrana de la célula diana y facilitar la liberación de granzimas en el citosol, una vez ahí escinden varios sustratos como las caspasas e inicia la muerte apoptótica de la célula diana <sup>(12)</sup>. (Figura 1)

En la HLH el defecto citotóxico radica en la retirada deficiente de la célula afectada la cual estimula y perpetúa la

presentación antigénica por parte de células dendríticas, ocasionando la activación sostenida e incontrolada de linfocitos T que a su vez generan INF  $\gamma$  y que activa a los macrófagos, los cuales liberan una tormenta de citocinas como TNF, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-18, provocando la respuesta inflamatoria sistémica responsable de su clínica, esta presentación antigénica y liberación de citocinas se convierte en un círculo vicioso inflamatorio <sup>(13)</sup>.

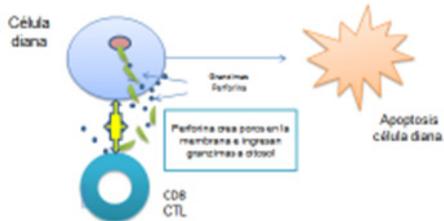


Figura 1. Respuesta citotóxica de linfocitos. Linfocito T citotóxico (CTL) libera el complejo perforina y granzimas por medio de exocitosis de sus gránulos los cuales ingresan al citosol de la célula diana e inducen muerte celular.

Fuente: propia (autores).

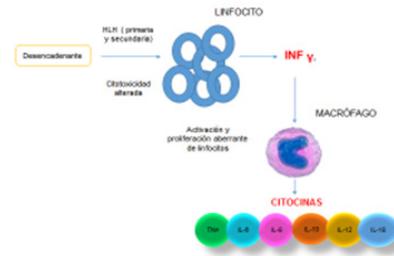


Figura 2. Fisiopatología general de la HLH. El desencadenante más común tanto en la forma primaria como secundaria es un patógeno, este ocasiona la proliferación y activación de linfocitos que secretan interferón gamma (INF $\gamma$ ), el cual estimula a los macrófagos y libera citocinas. Se mantiene un círculo vicioso con tormenta de citocinas que desencadena y perpetúa la respuesta inflamatoria

Fuente: propia (autores).

## FISIOPATOLOGÍA

Se han descrito dos formas de Linfocitosis Hemofagocítica. (Tabla 1).

Tabla 1. Formas de HLH

<p>Linfocitosis Hemofagocítica primaria (FHL) o genética</p>	<p>Linfocitosis Hemofagocítica familiar</p> <p>Síndromes de inmunodeficiencias (síndrome de Chediak-Higashi, síndrome de Griscelli, ligado al cromosoma X, síndrome linfoproliferativo).</p>
<p>Linfocitosis Hemofagocítica secundaria</p>	<p>Infecciones</p> <p>Enfermedades autoinmunes y autoinflamatorias</p> <p>Neoplasias</p> <p>Enfermedades metabólicas</p>

Fuente: Ansuini V, Rigante D, Esposito S. Debate around infection-dependent hemophagocytic syndrome in paediatrics BMC Infect Dis (Debate sobre el síndrome hemofagocítico dependiente de infección en pediatría). 2013 <sup>(6)</sup>. Realizado por: Autores

## 1. LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA PRIMARIA (FHL) O GENÉTICA

La forma primaria (FHL hereditaria) o genética es un trastorno de carácter autosómico recesivo, su incidencia étnica a nivel mundial aún no está clara sin embargo se

observa con mayor frecuencia en familias consanguíneas<sup>(14)</sup>. La Linfocitosis hemofagocítica hereditaria se ha subclasificado en 5 tipos: FHL 1 a FHL 5 <sup>(15)</sup>, estos

tipos de HLH tiene como base una mutación genética que reside en genes que codifican proteínas en la vía citolítica; en la que están implicados los linfocito T y los NK, actualmente se ha identificado alteración en la activación de los inflamomas (NLRC4), todos relacionados con las respuesta inflamatoria inmune <sup>(6,2)</sup>. La HLH también es una manifestación común de varias otras enfermedades genéticas, incluidos ciertos trastornos pigmentarios, enfermedades linfoproliferativas ligadas al cromosoma X, trastornos de susceptibilidad al virus de Epstein-Barr (VEB), ciertas mutaciones CDC42. (Tabla 2) Varios genes están implicados en la HLH primaria, la primera mutación reconocida y error genético más común es el gen PRF1 que codifica a la perforina, esta es la encargada de formar poros en la membrana de la célula diana facilitar la liberación de granzimas en el citosol e iniciar la apoptosis celular, en pacientes con deficiencia de perforina, el

contenido de los gránulos no puede ingresar a las células diana ocasionando alteración en la citotoxicidad, esta forma es conocida como FHL 2, la FHL1 actualmente no está bien identificada y los tipos 3 a 5 de HLH familiar se deben a mutaciones en UNC13D, STX11 y STXBP2 respectivamente. Los productos proteicos de estos genes son fundamentales para la exocitosis normal de gránulos citotóxicos. En pacientes con defectos en estos genes, el contenido de los gránulos no se libera en la sinapsis inmunológica y las células diana no pueden ser destruidas <sup>(16)</sup>. La edad de presentación en la forma primaria generalmente es antes de los 2 años de edad, incluso la literatura reporta casos de HLH intraútero y en neonatos en los primeros días de vida, aun cuando la exposición a patógenos es inusual, las manifestaciones clínicas más destacadas fueron hidropesía fetal, muy probablemente como resultado de anemia y esplenomegalia <sup>(17)</sup>.

## 2. LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA SECUNDARIA

Se presenta cuando un desencadenante estimula un sistema inmune disfuncionante, los gatillantes pueden ser infecciones, neoplasias, enfermedades metabólicas o enfermedades autoinmunes <sup>(18,1)</sup>. (Tabla 3) Se han descrito varios patógenos responsables de la HLH, siendo el virus del Epstein Barr (VEB) el agente infeccioso más relacionado con esta patología, tanto en su forma primaria como secundaria <sup>(19)</sup>. El virus de Epstein Barr tiene un acentuado tropismo por las células B, aunque también puede infectar a las células T y las células NK, las cuales cumplen un rol patogénico en la HLH <sup>(20)</sup>.

Las células B infectadas por VEB inducen la proliferación de células T citotóxicas seguida de la activación de macró-

fagos, lo que resulta en una activación inmune incontrolada e hipercitocinemia inducida, lo que se conoce como una "tormenta de citocinas" <sup>(20)</sup>. El virus del Epstein Barr no sólo conduce directamente a HLH, sino que también actúa como un factor impulsor para promover la progresión de la enfermedad de otros tipos de HLH que incluyen el linfoma asociado a HLH y HLH familiar <sup>(21)</sup>.

### HLH Y MALIGNIDAD

"El linfoma y la leucemia son neoplasias comunes asociadas con la HLH, en particular los linfomas o leucemias de células T y células NK, el linfoma difuso de células B grandes y el linfoma de Hodgkin" <sup>(22)</sup>.

**Tabla 2. Genes implicados en Linfocitosis hemofagocítica primaria**

GEN	PROTEÍNA	ENFERMEDAD
PRF1	Perforina	FHL 2
UNC13D	Mun 13-4	FHL 3
STX11	Sintaxina 11	FHL 4
STXBP2	Mun 18-2	FHL 5
RAB27A	Rab27a	Síndrome de Griscelli tipo 2
LYST	Lyst	Síndrome de Chediak -Higashi
AP3B1	AP3B1	Síndrome de Hermansky -Pudlak tipo 2
SH2D1A	SAP	Deficiencia de SAP o XLP1
XIAP	XIAP	Deficiencia de XIAP o XLP2
ITK	ITK	Deficiencia de ITK
CD27	CD27	Deficiencia de CD27
MAGT1	Transportador de magnesio 1	Deficiencia MAGT1

Fuente: Astigarraga I, Gonzalez-Granado LI, Allende LM, Alsina L. Síndromes hemofagocíticos: la importancia del diagnóstico y tratamiento precoces. *An Pediatría*. 2018. (13) Realizado por: autores

**Tabla 3. Causas de Linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria**

<b>Infecciones</b>	<p><b>Virus:</b> Virus Epstein Barr, Citomegalovirus, virus herpes, adenovirus, parvovirus, coxsackie, VIH, varicela zoster, hepatitis A, B y C.</p> <p><b>Bacterias:</b> Salmonella, enterobacterias, Rickettsia coronii, Mycobacterium tuberculosis, Mycoplasma pneumoniae, Coxiella burnetti, espiroquetas (leptospira spp, Treponema pallidum).</p> <p><b>Parásitos:</b> Leishmania spp, Plasmodium falciparum, Toxoplasma gondii, Babesia microti.</p>
<b>Enfermedades autoinmunes</b>	Artritis reumática juvenil idiopática, Lupus eritematoso sistémico, paniculitis histiomacroesofágica
<b>Neoplasias</b>	Leucemias o Linfomas T o NK, tumores germinales mediastinales
<b>Otros</b>	Enfermedades metabólicas

Fuente: Luna-Muñoz C, del Águila-del Águila O, Estupiñan-Vigil M, Mattos-Villena E. Síndrome Hemofagocítico O Linfohistiocitosis Hemofagocítica Por Virus Epstein Barr. *Rev la Fac Med Humana*. 2016 (23) Realizado por: Autores

## CLÍNICA

Su presentación clínica es variable no específica, con un curso clínico atípico e insidioso, no se ha determinado un signo clínico o de laboratorio patognómico que oriente de inicio al diagnóstico de esta enfermedad potencialmente mortal. La fiebre prolongada es uno de los signos predominantes en la HLH, sin embargo, este signo es común en muchas patologías.

Entre las manifestaciones clínicas se reportan lesiones cutáneas con una incidencia que oscila entre 6% a 65%<sup>(10)</sup>, incluyen erupciones eritematosas máculo papulares generalizadas, eritrodermia generalizada, edema, paniculitis, eritema morbiliforme, petequias y púrpura. Cuando existe afectación neurológica los signos que se pueden presentar son convulsiones, meningismo, disminución del nivel de

conciencia, parálisis de pares craneales, retraso psicomotor, ataxia, irritabilidad o hipotonía.

En los datos de laboratorio se puede encontrar insuficiencia hepática, coagulopatías y citopenias, la anemia y la trombocitopenia se presentan en más del 90% de los pacientes<sup>(10)</sup>, esto se debe al secuestro periférico de células sanguíneas (hemofagocitosis e hiperesplenismo)<sup>(4)</sup>.

El estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR) presenta pleocitocis, elevación de proteínas (hiperproteínoorraquia) y hemofagocitosis. Se han informado hemorragias retinianas, inflamación del nervio óptico e infiltración de la coroides en lactantes con HLH, así como neuropatía periférica secundaria a la destrucción de mielina por los macrófagos<sup>(22,7)</sup>.

## CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

La Histiocyte Society estableció una serie de criterios clínicos y de laboratorio basado en los estudios HLH 1994 y

la actualización del estudio HLH 2004 en el que se incluyen pruebas genéticas e inmunológicas. La presencia de

fiebre prolongada, esplenomegalia, citopenias, hipertrigliceridemia o hipofibrinogenemia, hiperferritinemia, niveles elevados de receptores de IL-2 soluble, hemofagocitosis y disminución de la función de células asesinas-NK, son criterios diagnósticos de HLH, la presencia de 5 de los 8 criterios permiten establecer el diagnóstico de Linfocitosis hemofagocítica<sup>(13,1,24)</sup>. (Tabla 4).

No todos los casos de HLH se presentan con afectación neurológica por lo que la manifestación neurológica no ha sido considerada como un criterio, sin embargo, la presencia de compromiso neurológico hace más sombrío el cuadro y aumenta su mortalidad. Pacientes con un diagnóstico molecular de HLH primaria no necesitan cumplir el resto de criterios diagnósticos<sup>(8)</sup>.

La hemofagocitosis puede estar ausente en los primeros periodos de la enfermedad, se pueden requerir varios aspirados medulares hasta observar la hemofagocitosis<sup>(1)</sup>, incluso los signos clínicos pueden aparecer conforme evoluciona la enfermedad, por lo que se podría esperar que no todos los criterios se cumplan en el momento del diagnóstico. Debido a su similitud con otros estados inflamatorios, su clínica atípica podría confundir u orientar a otras posibles causas como: sepsis con fallo multiorgánico, fiebre de origen desconocido, insuficiencia hepática aguda o hepatitis con coagulopatía (30% presentan aumento de transaminasas >100 U/l)<sup>(13)</sup> y enfermedad de Kawasaki, considerando a estas patologías como diagnósticos diferenciales en la HLH<sup>(24)</sup>.

**Tabla 4. Criterios diagnósticos de Linfocitosis Hemofagocítica establecidos en el estudio HLH-2004**

#### El diagnóstico de HLH se establece :

**A.** Diagnóstico molecular compatible con HLH: mutaciones patológicas de PRF1, UNC13D, Munc18-2, Rab27a, STX11, SH2D1A o BIRC4

**B.** Se cumplen cinco de los 8 criterios enumerados a continuación:

1. Fiebre  $\geq 38,5$  ° C
2. Esplenomegalia
3. Citopenias (que afectan al menos a 2 de 3 linajes en la sangre periférica)  
Hemoglobina <9 g / dL (en bebés <de 4 semanas: hemoglobina <10 g / dL)  
Plaquetas <100 x 10<sup>3</sup> / mL  
Neutrófilos <1 x 10<sup>3</sup> / mL  
Hipertrigliceridemia (en ayunas > 265 mg / dL) y / o hipofibrinogenemia (<150 mg / dL)
4. Hemofagocitosis en la médula ósea, el bazo, los ganglios linfáticos o el hígado.
5. Actividad de células NK baja o ausente
6. Ferritina >500 ng / ml
7. SCD25 elevado ( $\alpha$  cadena del receptor sIL-2) > 2400 U/ml (Elevaciones por encima de los niveles normales específicos de laboratorio ajustados por edad (definidos como 2 DE de la media) parecen más significativas que la designación original.)

Fuente: Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, Filipovich AH, McClain KL. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. Blood. 2011 (22) Realizado por: Autores

Como se describió en la fisiopatología, la respuesta inflamatoria exagerada es la responsable de la presentación clínica, entre uno de los diagnósticos diferenciales de HLH se encuentra la sepsis, la cual podría confundir y retrasar el diagnóstico de la Linfocitosis Hemofagocítica, el estudio "Similar but not the same: Differential diagnosis of HLH and sepsis" describe cada criterio diagnóstico de la Linfocitosis hemofagocítica y determina que de todos los criterios, el que podría hacer más distintivo el diagnóstico entre sepsis y HLH es la ferritina, este

al ser un reactante de fase aguda se encuentra elevado en ambos casos, sin embargo, valores tan elevados de ferritina no se encuentran en la sepsis, por lo que se determinó que valores sobre 10.000 ng/ml tienen alta sensibilidad y especificidad para HLH<sup>(25)</sup>. Otros estudios también concluyen que la ferritina puede ser un criterio discriminativo para HLH, valores >10.000 ng/ml tiene un 90% de sensibilidad y 96% de especificidad<sup>13)</sup>, además de ser predictor pronóstico de mortalidad y supervivencia<sup>(26,27)</sup>.

## HALLAZGOS ANATOMOPATOLÓGICOS

El aspirado de médula ósea evidencia fagocitosis en grado variable de células sanguíneas o precursoras, predominando la eritrofagocitosis, los hallazgos histológicos hepáticos incluyen la hepatitis reactiva inespecífica con hemofagocitosis de predominio en espacios porta y

sinusoides la histología en ganglios linfáticos evidencia depleción linfóide con escasez de centros germinales, y a nivel del bazo se reporta atrofia de la pulpa blanca e infiltración linfohistiocitaria en la pulpa roja <sup>(4)</sup>.

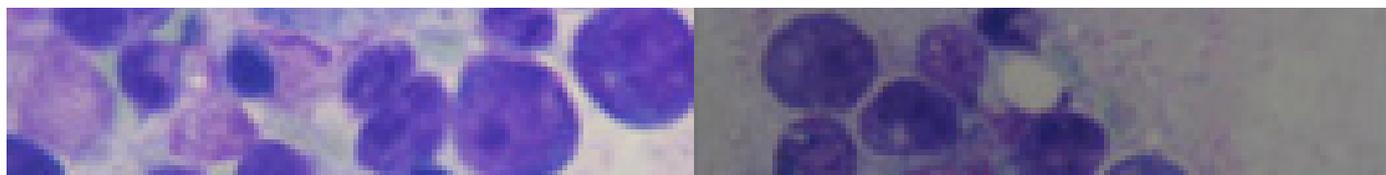


Figura 3. Citología de médula ósea

Citología de médula ósea teñida con Giemsa. Las imágenes muestran un aumento de la celularidad de la celularidad

de la médula ósea con un eritroblasto hemofagocitado (flecha negra).

Fuente: Beffermann N, Pilcante J, Sarmiento M. Acquired hemophagocytic syndrome related to parainfluenza virus infection: Case report. *J Med Case Rep.* 2015 (28)

El tratamiento para el manejo de la Linfohistiocitosis Hemofagocítica, tiene como objetivo suprimir la respuesta hiperinflamatoria desencadenada en un sistema inmune disfuncional, en el cual la inmunomodulación es la base del tratamiento.

tasa de respuesta global fue mejor en pacientes que recibieron Etopósido según la terapia inicial en comparación con aquellos que no recibieron, o recibieron tardíamente <sup>(21)</sup>, obteniendo una buena respuesta y una buena tasa de seguridad <sup>(31)</sup>.

La Histiocyte Society en el estudio HLH-2004; actualizó el protocolo para el tratamiento de la Linfohistiocitosis hemofagocítica. La primera fase del tratamiento consiste en una terapia inicial de 8 semanas para remisión de la enfermedad a base de: Etopósido, dexametasona, ciclosporina A y en caso de afectación neurológica terapia intratecal con metotrexate; posterior a la fase inicial, se comienza con la terapia de continuación desde la semana 9 a la semana 40, con el objetivo de mantener inactiva la enfermedad y en condiciones adecuadas para el trasplante de células hematopoyéticas. Además de una terapia de soporte con antimicótico, antiviral, e inmunoglobulina humana <sup>(24)</sup>.

En la Linfohistiocitosis Hemofagocítica secundaria a infección por virus del Epstein Barr, la disminución temprana de la carga viral en el plasma refleja una respuesta positiva al tratamiento y una mejor tasa de supervivencia, mientras que el aumento de la carga viral, durante o posterior al tratamiento sugiere una recurrencia o resistencia al mismo con un incremento en la mortalidad<sup>(32)</sup>.

Esta terapia fue aplicada en pacientes con Linfohistiocitosis Hemofagocítica primaria, sin embargo varios estudios respaldan su uso y beneficio en pacientes con Linfohistiocitosis Hemofagocítica secundaria, asociada o no a infección por virus de Epstein Barr <sup>(19)</sup>.

La administración de Rituximab, un anticuerpo monoclonal anti-CD20, reduce la activación de las células inmunitarias inducida por el VEB: agotando las células B, disminuyendo la carga viral además de los valores de ferritina y con pocos eventos adversos<sup>(33)</sup>, por lo que su uso es considerado efectivo y seguro en el tratamiento de HLH asociado a virus de VEB <sup>(34,35)</sup>. A pesar de los datos que respaldan el tratamiento establecido por la Histiocyte Society, nuevos estudios proponen una terapia menos citotóxica, considerando la terapia inmunomoduladora como el nuevo enfoque terapéutico para la Linfohistiocitosis Hemofagocítica <sup>(16,36,34,37)</sup>.

El mecanismo terapéutico del Etopósido implica una potente eliminación selectiva de células T activadas y la supresión eficaz en la producción de citocinas inflamatorias, obteniendo una respuesta terapéutica en la Linfohistiocitosis Hemofagocítica. Un estudio realizado con 369 pacientes con HLH respalda la eficacia de Etopósido y Dexametasona manteniendo como estándar lo recomendado en el protocolo HLH-2004<sup>(29,30)</sup>. Otro estudio realizado en adolescentes y adultos concluyó que la

La hiperactividad de macrófagos y linfocitos ocasiona una tormenta de citocinas (IFN-gamma, IL-2, IL-6, IL-10, IL-12 y GM-CSF), las cuales juegan un papel central en la fisiopatología de la HLH, comprendiendo que la tormenta de citocinas es la responsable de la clínica, se proponen fármacos con efecto bloqueante en sus síntesis, teniendo como objetivo la calma en medio de la tormenta de citocinas.

Fármacos como el Ruxolitinib, un inhibidor de JAK1 / 2 que actúa en la vía que involucra la quinasas Janus (JAK) (necesaria para la formación de citocinas), suprime las consecuencias dañinas de la sobre activación de macrófagos y se propone como nueva terapia para Linfocitosis hemofagocítica tipo refractaria, sin embargo, faltan estudios para poder discernir la verdadera eficacia de Ruxolitinib para niños o adultos con HLH <sup>(38, 39)</sup>.

El Emapalumab, anticuerpo monoclonal completamente humano, se dirige al INF  $\gamma$  y neutraliza su actividad al inhibir la interacción con su receptor, pocos eventos adversos se han reportado con su uso y fue aprobado por la FDA en el 2018 <sup>(40)</sup>, considerándose una terapia eficaz para el tratamiento de HLH primaria<sup>(41)</sup>.

Como se describió en la fisiopatología, la IL-6 juega un papel patológico durante la respuesta inflamatoria, esta citocina producida principalmente por los macrófagos se expresa en periodos más largo que otras, se propone que Tocilizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido al receptor de IL-6 (IL-6R), puede revertir la respuesta inflamatoria sistémica provocada por la liberación de citocinas<sup>(42)</sup>, esta inmunoterapia dirigida a su bloqueo abre una nueva ventana terapéutica en el tratamiento enfermedades inflamatorias graves incluyendo la

HLH, sin embargo, faltan estudios para respaldar su uso en población pediátrica<sup>(43)</sup>. Anakinra, un antagonista del receptor de IL-1 humano recombinante que bloquea la función de IL-1, se ha estudiado en pacientes con HLH secundaria a enfermedades reumatológicas (AIJ), MAS (síndrome de activación de macrófagos), su administración disminuye los valores de ferritina y la tasa de mortalidad, sin embargo, no se ha determinado su efectividad en HLH asociada a malignidad o a infección por VEB <sup>(44, 45)</sup>.

La terapia inmunomoduladora abre una nueva ventana terapéutica para el tratamiento de la HLH, no obstante, aún falta estudios estadísticamente significativos que respalden su uso como agente de primera línea, su eficacia es favorable en los diferentes estudios, sin embargo, el protocolo HLH-2004 establecido por la Histiocyte Society, se mantiene como la columna vertebral en la terapia de la Linfocitosis hemofagocítica.

Otras opciones terapéuticas son la administración de corticoide más inmunoglobulina intravenosa (IV), considerada igual de efectiva que la terapia establecida en el protocolo HLH 2004 <sup>(46)</sup>. El tratamiento extracorpóreo como la hemofiltración de alto volumen se propone como nueva propuesta terapéutica, sin embargo, faltan estudios por dilucidar <sup>(47)</sup>.

## CONCLUSIONES

La Linfocitosis Hemofagocítica es una patología letal con una clínica variable y poco sospechada, con rápido progreso a fallo multiorgánico, la falta de sospecha diagnóstica y por ende de su tratamiento incrementa la mortalidad, el médico pediatra debe considerar este diagnóstico ante la presencia de un paciente con fiebre y afectación progresiva del estado general instaurando el tratamiento de manera inmediata. El Rituximab es el único agente inmunomodulador seguro en la edad

pediátrica, que debe ser aplicado como terapia de primera línea en pacientes con HLH primaria o secundaria asociado a VEB, con respecto al resto de fármacos inmunomoduladores se considera que faltan estudios estadísticamente significativos para respaldar su uso como agentes de primera línea. El tratamiento establecido por la Histiocyte Society en el estudio HLH-2004 se mantiene como pilar en el manejo de la HLH.

## RECOMENDACIONES

Pacientes con evolución tórpida y clínica desfavorable, con datos similares de sepsis y sobre infección por virus del Epstein Barr, deberían hacer sospechar al médico pediatra de Linfocitosis Hemofagocítica. De tener la sospecha diagnóstica de HLH se debe iniciar el tratamiento de manera inmediata, el médico pediatra debe

solicitar la valoración oportuna y temprana por el hematólogo pediatra con el objetivo de proporcionar al paciente un adecuado esquema terapéutico. En caso infección comprobada por virus de Epstein Barr se debe iniciar tratamiento con Rituximab.

## ABREVIATURAS

**HLH** Linfocitosis Hemofagocítica.

**FHL** Linfocitosis Hemofagocítica Familiar o hereditaria.

<b>VEB</b>	Virus Epstein Barr.
<b>JAK</b>	Quinasas Janus.
<b>AIJ</b>	Artritis Idiopática Juvenil.
<b>MAS</b>	Artritis Idiopática Juvenil.

<b>INF</b>	Interferón
<b>IL</b>	Interleucina
<b>LCR</b>	Líquido céfalo raquídeo

### CONFLICTO DE INTERESES

Los autores reportaron no tener ningún conflicto de interés, personal, financiero, intelectual, económico o de interés corporativo.

### CONTRIBUCIÓN DE AUTORES

VCH: Generó la idea del manuscrito, búsqueda y recopilación de bibliográfica, redacción del artículo.  
AB: Análisis del artículo, corrección final del artículo

### AGRADECIMIENTO

Agradezco a mi tutor por el tiempo requerido para su elaboración.

### CORRESPONDENCIA

lovvalery\_23@hotmail.com  
editor@revistafecim.org

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adriana K, Bautista E, Fossas PG. Síndrome hemofagocítico. Conceptos actuales. 2013;5-7.
- Halyabar O, Chang MH, Schoettler ML, Schwartz MA, Baris EH, Benson LA, et al. Calm in the midst of cytokine storm: A collaborative approach to the diagnosis and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis and macrophage activation syndrome. *Pediatr Rheumatol.* 2019;17(1):1-12.
- De La Cruz-Armijo F, Povea-Palomino JC, Javier-Najarro R, Altamirano-Molina M, Abarca-Salazar S. Tratamiento exitoso de síndrome hemofagocítico secundario a infección por virus de Epstein Barr. *Reporte de caso. Acta Medica Peru.* 2019;36(3):227-30.
- Jiménez SR, Martín FG, Valverde AM. Síndromes hemofagocíticos. 1998;230-6.
- Ansuini V, Rigante D, Esposito S. Debate around infection-dependent hemophagocytic syndrome in paediatrics. *BMC Infect Dis.* 2013;13(1).
- Marsh RA, Marsh RA. Epstein – Barr Virus and Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. 2018;8(January):1-9.
- Ishii E. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in children: Pathogenesis and treatment. *Front Pediatr.* 2016;4(MAY):1-9.
- Santidrian V, Rosso D, Elena G. Revisión bibliográfica.
- Badheka A, Bangalore Prakash P, Allareddy V, Allareddy V. Retrospective study of haemophagocytic syndrome hospitalisations in children in the USA. *BMJ Paediatr Open.* 2018;2(1):1-5.
- Esteban E, Pazmiño T, Patricio F, Castillo P, Mena MM, Fernanda M, et al. Síndrome Hemofagocítico en Niños : Reporte de Caso. 2020;21(2):1-8.
- Bagri NK. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: manifestation of an untamed immune system. *Indian J Pediatr.* 2020;87(7):493-4.
- Lichtman AH. No Title.
- Astigarraga I, Gonzalez-Granado LI, Allende LM, Alsina L. Síndromes hemofagocíticos: la importancia del diagnóstico y tratamiento precoces. *An Pediatría.*

2018;89(2):124.e1-124.e8.

14. Zhang L, Shi W, Gao J, Tian Y, Li Y, Guo Y, et al. Identification of a novel splicing mutation in the SL-C25A13 gene from a patient with NICCD: A case report. *BMC Pediatr.* 2019;19(1):1-5.
15. Sheth J, Patel A, Shah R, Bhavsar R, Trivedi S, Sheth F. Rare cause of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis due to mutation in PRF1 and SH2D1A genes in two children - A case report with a review. *BMC Pediatr.* 2019;19(1):1-7.
16. Canna SW, Marsh RA. Pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood.* 2020;135(16):1332-43.
17. Heeg M, Ammann S, Klemann C, Panning M, Falcone V, Hengel H, et al. Is an infectious trigger always required for primary hemophagocytic lymphohistiocytosis? Lessons from in utero and neonatal disease. *Pediatr Blood Cancer.* 2018;65(11):5-9.
18. Jiménez-Hernández E, Martínez-Villegas O, Sánchez-Jara B, Martínez-Martell MA, Hernández-Sánchez B, Loza-Santiaguillo P del R, et al. Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: Response to HLH-04 treatment protocol. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2016;73(1):26-30.
19. Jiménez-Hernández E, Martínez-Villegas O, Sánchez-Jara B, Martínez-Martell MA, Hernández-Sánchez B, Loza-Santiaguillo P del R, et al. Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: Response to HLH-04 treatment protocol. *Bol Med Hosp Infant Mex* [Internet]. 2016;73(1):26-30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmhimx.2015.12.007>
20. Leija-walle R, Osorno-rodríguez KL, Pérez-arredon- LA. Síndrome hemofagocítico asociado con infección por virus de Epstein-Barr Hemophagocytic syndrome associated to infection due to the Epstein-Barr virus . 2020;21(4):236-46.
21. Lai W, Wang Y, Wang J, Wu L, Jin Z, Wang Z. Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults and adolescents—a life-threatening disease: analysis of 133 cases from a single center. *Hematology* [Internet]. 2018;23(10):810-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/10245332.2018.1491093>
22. Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, Filipovich AH, McClain KL. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood.* 2011;118(15):4041-52.
23. Luna-Muñoz C, del Águila-del Águila O, Estupiñan-Vigil M, Mattos-Villena E. Síndrome Hemofagocítico O Linfohistiocitosis Hemofagocítica Por Virus Epstein Barr. *Rev la Fac Med Humana.* 2016;16(2):81-4.
24. Lymphohistiocytosis H. HLH-2004. 2004.
25. Machowicz R, Janka G, Wiktor-Jedrzejczak W. Similar but not the same: Differential diagnosis of HLH and sepsis. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2017;114:1-12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.03.023>
26. Knaak C, Nyvlt P, Schuster FS, Spies C, Heeren P, Schenk T, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in critically ill patients: Diagnostic reliability of HLH-2004 criteria and HScore. *Crit Care.* 2020;24(1):1-9.
27. Demirkol D, Yildizdas D, Bayrakci B, Karapinar B, Kendirli T, Koroglu TF, et al. Hyperferritinemia in the critically ill child with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis/sepsis/multiple organ dysfunction syndrome/macrophage activation syndrome: What is the treatment? *Crit Care.* 2012;16(2):1-11.
28. Beffermann N, Pilcante J, Sarmiento M. Acquired hemophagocytic syndrome related to parainfluenza virus infection: Case report. *J Med Case Rep.* 2015;9(1):1-5.
29. Bergsten E, Horne AC, Aricó M, Astigarraga I, Egeler RM, Filipovich AH, et al. Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: Long-Term results of the cooperative HLH-2004 study. *Blood.* 2017;130(25):2728-38.
30. Wang Y, Wang Z. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Curr Opin Hematol.* 2017;24(1):54-8.
31. Yanagisawa R, Nakazawa Y, Matsuda K, Yasumi T, Kanegane H, Ohga S, et al. Outcomes in children with hemophagocytic lymphohistiocytosis treated using HLH-2004 protocol in Japan. *Int J Hematol* [Internet]. 2019;109(2):206-13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12185-018-02572-z>
32. Yanagaisawa R, Matsuda K, Ohga S, Kanegane H, Morimoto A, Okamoto Y, et al. Factors predicting the recurrence of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in children after treatment using the HLH-2004 protocol. *Int J Hematol* [Internet]. 2019;109(5):612-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12185-019-02612-2>
33. Hidemasa N, Hiroshi Y, Maiko H, Ichiro M. Rapid Response to Low-Dose Rituximab Following Development of Severe Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Due to Epstein-Barr Virus Infection. *Int J Clin Pediatr.* 2019;8(1):8-11.
34. Chellapandian D, Das R, Zelle K, Wiener SJ, Zhao H, Teachey DT, et al. Treatment of Epstein Barr virus-induced haemophagocytic lymphohistiocytosis with rituximab-containing chemo-immunotherapeutic regimens. *Br J Haematol.* 2013;162(3):376-82.
35. Amir R, Kichloo A, Singh J, Bhanot R, Aljadah M, Kumar A, et al. Epstein-Barr Virus Versus Novel Coronavirus-Induced Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: The Uncharted Waters. *J Investig Med High Impact Case Reports.* 2020;8:0-2.
36. Porrás O. Linfohistiocitosis hemofagocítica, el espectro desde la enfermedad genética al síndrome de activación macrófaga. *Acta Med Costarric.* 2011;53(2):71-8.
37. Song Y, Wang Y, Wang Z. Requirement for etoposide in the initial treatment of Epstein-Barr virus-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol.* 2019;186(5):717-23.
38. Keenan C, Nichols KE, Albeituni S. Use of the

JAK Inhibitor Ruxolitinib in the Treatment of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Front Immunol.* 2021;12(February).

39. Wang J, Wang Y, Wu L, Wang X, Jin Z, Gao Z, et al. Ruxolitinib for refractory/relapsed hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Haematologica.* 2020;105(5):E210-2.

40. Al-Salama ZT. Emapalumab: First Global Approval. *Drugs [Internet].* 2019;79(1):99-103. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40265-018-1046-8>

41. Locatelli F, Jordan MB, Allen C, Cesaro S, Rizzari C, Rao A, et al. Emapalumab in Children with Primary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *N Engl J Med.* 2020;382(19):1811-22.

42. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. *Immunotherapy.* 2016;8(8):959-70.

43. Dufranc E, Del Bello A, Belliere J, Kamar N, Fauguer S, Dufranc E, et al. IL6-R blocking with tocilizumab in critically ill patients with hemophagocytic syndrome. *Crit Care.* 2020;24(1):4-6.

44. Eloiseily EM, Weiser P, Crayne CB, Haines H, Mannion ML, Stoll ML, et al. Benefit of Anakinra in Treating Pediatric Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(2):326-34.

45. Bami S, Vagreacha A, Soberman D, Badawi M, Cannone D, Lipton JM, et al. The use of anakinra in the treatment of secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2020;67(11):1-6.

46. Rajajee S, Ashok I, Manwani N. Profile of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis ; Efficacy of Intravenous Immunoglobulin Therapy. 2014;

47. Cui Y, Zhang YC, Kang YL, Ren YQ, Miao HJ, Wang F. High-Volume Hemofiltration in Critically Ill Patients with Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis/Macrophage Activation Syndrome: A Prospective Study in the PICU. *Pediatr Crit Care Med.* 2016;17(10):e437-43.