

# Síndrome hemofagocítico: Caracterización clínica y seguimiento de una cohorte pediátrica chilena

## Hemophagocytic syndrome: Clinical characterization and follow-up of a Chilean pediatric cohort

Patricio Astudillo P<sup>1,3</sup>, Carla Parejas T<sup>2</sup>, María Angélica Wietstruck P<sup>2</sup>, Pamela Morales M.<sup>3</sup> y Katia Abarca V.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Virología Molecular, Instituto Milenio de Inmunología e Inmunoterapia, Pontificia Universidad Católica de Chile.

<sup>2</sup>División de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.

<sup>3</sup>Departamento de Enfermedades Infecciosas e Inmunología Pediátrica, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Este estudio no cuenta con financiamiento.

Recibido: 20 de noviembre de 2020 (segunda versión 8 de abril de 2021) / Aceptado: 15 de abril de 2021

### Resumen

**Introducción:** La linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH en inglés) es un síndrome clínico grave, potencialmente fatal, caracterizado por una activación patológica del sistema inmune y una respuesta hiperinflamatoria extrema. Según su etiología se clasifica en primario (genético o familiar) y secundario (gatillado por causas infecciosas, oncológicas o reumatólogicas). **Objetivos:** Describir y analizar las características clínicas y laboratorio, tratamiento recibido y seguimiento en pacientes pediátricos con diagnóstico de HLH. **Pacientes y Métodos:** Se describió una cohorte pediátrica en pacientes hospitalizados con diagnóstico de HLH en un centro terciario universitario entre enero del 2000 y febrero del 2019. **Resultados:** Se reclutaron 23 pacientes pediátricos con una mediana de edad de 36 meses. Los hallazgos clínicos y de laboratorio más frecuentes fueron fiebre, citopenias e hiperferritinemia. La etiología más frecuente fue infecciosa (virus Epstein Barr/citomegalovirus) e inmunológica/reumatólogica. La mortalidad global fue de 35%, sin diferencias significativas según etiología. **Discusión:** Dada su alta mortalidad es relevante un alto índice de sospecha que permita instaurar terapia de forma precoz. Son necesarios estudios multicéntricos para determinar predictores clínicos y de laboratorio con valor pronóstico.

**Palabras clave:** linfohistiocitosis hemofagocítica; factores de riesgo; pronóstico; seguimiento; niños.

### Abstract

**Background:** Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a severe syndrome, potentially lethal, with a pathological activation of the immune system and an extreme hyperinflammatory response. The etiology is classified in primary HLH (familial or genetic) and secondary (infectious, oncological, and rheumatological diseases). **Aim:** To analyze clinical and laboratory characteristics, treatment, and follow-up rates in pediatric patients with HLH. **Methods:** A pediatric cohort of patients with HLH diagnosis attending in a tertiary hospital between January 2000 to February 2019 was analysed. **Results:** 23 hospitalized patients were recruited with a median of 36 months of age. The most frequent clinical and laboratory findings were fever, cytopenias, and hyperferritinemia. The most frequent aetiologies were infectious (Epstein Barr virus and citomegalovirus) and rheumatological diseases. The global mortality was 35%, there was no significant difference between etiologies. **Discussion:** Considering the high mortality of HLH it is very important to have a high grade of suspicion that allows treating at an early stage. It would be important to determine clinical and laboratory predictors in multicentric studies.

**Keywords:** hemophagocytic lymphohistiocytosis; children; risk factors; prognosis; follow-up cohort.

### Correspondencia a:

Katia Abarca Villaseca  
kabarca@uc.cl

## Introducción

**E**l síndrome hemofagocítico o linfohistiocitosis hemofagocítica (sigla en inglés HLH) es un síndrome clínico grave caracterizado por una hiperactivación de la respuesta immune disregulada<sup>1</sup>. Fisiopatológicamente, presenta alteraciones en la citotoxicidad mediada por granulocitos, activación descontrolada de linfocitos T y tormenta de citoquinas<sup>1-3</sup>. Se clasifica en HLH *primaria*, asociada a enfermedad autosómica recesiva o a inmunodeficiencias primarias<sup>4</sup> con defectos en el gen de perforina (PRF1) o función citotóxica de los linfocitos T y células *natural killer* (Genes UNC13D, STX11, STXBP2, SH-22D1A, LYST, XIAP)<sup>5-8</sup>, y HLH *secundaria*, gatillada por causas infecciosas (bacterias, hongos, parásitos y virus), oncológicas y reumatológicas; esta última es denominada síndrome de activación macrofágica (SAM)<sup>5</sup>.

Su prevalencia es desconocida por su etiología heterogénea y un diagnóstico tardío por la baja especificidad en su presentación clínica y de los parámetros de laboratorio<sup>9</sup>, los que frecuentemente pueden imitar condiciones como sepsis grave, pudiendo no ser correctamente diagnosticada. Sin embargo, se ha reportado una prevalencia de 1 por 100.000 nacidos vivos en Estados Unidos de América y de 1 por 50.000 nacidos vivos en Suecia<sup>10</sup>. En Chile no se disponen de cifras epidemiológicas, aunque se ha reportado una serie de casos pediátricos de ocho pacientes con diagnóstico de HLH y cuatro pacientes con SAM<sup>11,12</sup>.

Su presentación clínica es variada, incluyendo fiebre, hepatooesplenomegalia, síntomas neurológicos (convulsiones, meningitis, compromiso de conciencia, ataxia, irritabilidad o hipotonía), rash cutáneo, citopenias, hiperferritinemia, hipertrigliceridemia, hasta falla orgánica múltiple (FOM)<sup>10,13,14</sup>. Un signo característico es la presencia de hemofagocitosis en la médula ósea, linfonodos o bazo, aunque su presencia no es esencial para el diagnóstico<sup>15</sup>. En 2004, la Sociedad del Histiocito actualizó los criterios diagnósticos de la enfermedad<sup>9</sup>. Un manejo adecuado y búsqueda de la causa subyacente deben iniciarse ante la sospecha fundada en dichos criterios diagnósticos, ya que un tratamiento precoz se asocia a mayor sobrevida y mejor pronóstico<sup>3,6</sup>. Actualmente, su manejo se basa en terapia de soporte y control de la respuesta immune a través del uso de corticosteroides sistémicos, inmunoglobulina intravenosa (IGIV), ciclosporina (CSA) y etopósido (VP16)<sup>16</sup>. Aproximadamente 10 a 15% de los pacientes con HLH fallecen por infecciones oportunistas, FOM y sangrado visceral. La mortalidad global asociada es de 95% sin tratamiento, la que disminuye a 40% con un manejo temprano y oportuno<sup>9,16</sup>. Las HLH secundarias a cuadros reumatológicos presentan mejor pronóstico, con una sobrevida entre 78 y 92%<sup>13</sup>.

Por lo anterior, se realizó este trabajo para analizar las características clínicas y de laboratorio, tratamiento

y seguimiento a 12 meses de una cohorte de pacientes pediátricos chilenos con diagnóstico de HLH en un hospital universitario de alta complejidad y determinar aquellos factores asociados a mortalidad intrahospitalaria.

## Pacientes y Métodos

Se realizó un análisis de una cohorte no concurrente y concurrente de pacientes bajo 16 años de edad internados con diagnóstico de HLH (Código CIE-10: D76.1)<sup>17</sup> en el Hospital Clínico y Clínica UC de la Red de Salud UC-Christus entre enero 2000 y febrero 2019, información extraída desde bases de datos electrónicas de los Servicios de Oncología e Infectología pediátrica.

Se definió la enfermedad de HLH según la Sociedad del Histiocito 2004 que considera HLH<sup>9</sup>:

- estudio genético positivo para HLH primario o
- cinco de los siguientes ocho criterios: (1) fiebre; (2) esplenomegalia; (3) citopenias de dos o más líneas (hemoglobina menor a 9 g/dL o menor a 10 g/dL neonatos (< 1 mes), recuento de plaquetas < 100.000/mm<sup>3</sup>, recuento de neutrófilos < 1.000/mm<sup>3</sup>); (4) ferritinemia > 500 µg/L; (5) hipertrigliceridemia > 265 mg/dL y/o hipofibrinogenemia < 150 mg/dL; (6) hemofagocitosis en médula ósea, bazo o linfonodos; (7) Baja o ausencia actividad de las células NK; (8) CD25 soluble (receptor IL-2) > 2.400 U/mL o > 2DS por encima de la media ajustado para la edad. Considerando que para los criterios 7 y 8 no se encontraban técnicas de laboratorio disponibles en la institución durante el estudio, se definió como casos aquellos que tuvieron cuatro de los ocho criterios mencionados.

Se revisaron las fichas clínicas de los pacientes, registrando datos demográficos (edad y sexo) y clínicos (co-morbilidades, presentación clínica, estado nutricional, examen físico, parámetros de laboratorio (exámenes generales, estudios microbiológicos/serológicos y mielograma), días de estadía hospitalaria total y en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP), tratamientos recibidos (ventilación mecánica invasiva (VMI), ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO), óxido nítrico (ON), fármacos vasoactivos (FVA), tipo de quimioterapia, trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) u órganos sólidos y mortalidad durante la hospitalización y a 12 meses de seguimiento. El estudio microbiológico se basó en cultivos bacterianos (líquido céfalorraquídeo, orina y sangre), estudio con serología o reacción de polimerasa en cadena (RPC) para virus Epstein-Barr (VEB), citomegalovirus (CMV), parvovirus B19, paraechovirus (HPeV), herpesvirus (HSV-1, HSV-2, HHV-6), y RT-PCR de patógenos respiratorios (adenovirus, coronavirus 229E, HKU1, NL63 y OC43,

rinovirus/enterovirus, influenza A, B y C; parainfluenza 1, 2, 3 y 4; metapneumovirus humano, virus respiratorio sincicial, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Chlamydophila pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae*). Se complementó estudio con serología (reacción de aglutinación) de *Brucella* spp, detección del genoma de enteropatógenos o meningitis/encefalitis de acuerdo a los antecedentes clínicos, y ecografía de abdomen. En el caso de un estudio infectológico negativo o antecedentes de un familiar con HLH o inmunodeficiencia primaria o ser lactante bajo un año de edad, se solicitaba estudio con panel de mutaciones para inmunodeficiencia primaria asociados a HLH familiar (PRF1, UNC13D, STX11, STCBP2, LYST). Con los antecedentes recopilados se determinó la etiología de HLH primaria o secundaria (oncológica, infecciosa o inmunológica/reumatológica). Se consideró por separado la asignación de etiología por dos investigadores; cuando hubo discrepancia, se revisó la asignación con un investigador senior, hasta llegar a consenso. Para los casos de etiología infecciosa, se asignó a un determinado agente infeccioso como causa probable del cuadro si hubo una relación temporal sugerente, una documentación por técnica confiable (RPC de una muestra clínica representativa o serología concluyente), y no se encontró una etiología alternativa.

#### Análisis estadístico

Fue realizado con el programa SPSS versión 25 (SPSS, Chicago, IL). Los resultados numéricos son presentados como mediana y rango, y porcentaje en caso de los datos categóricos. Para las variables categóricas se utilizó test de Fisher con dos colas o test de U Mann-Whitney para las variables numéricas al comparar entre población sobreviviente y fallecida por HLH. Se realizó un análisis multivariado binario *forward* para el ajuste de las variables para el *outcome* de mortalidad intrahospitalaria. Se presentan los valores de *odds ratio* (OR) para los análisis uni y multivariado con intervalo de confianza de 95%. El análisis de sobrevida global y según etiología se realizó en el programa GraphPad versión 6.0 (San Diego, CA). Se utilizó el método de Kaplan-Meier para estimar la probabilidad de sobrevida y Log-Rank test para comparar la sobrevida entre grupos. Los resultados fueron considerados significativos con un valor  $p < 0,05$ .

El estudio fue aprobado por el Comité Ético Científico de la Escuela de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile (Código 170327012) y conducido según los principios de la Declaración de Helsinki. Los representantes legales recibieron una explicación del protocolo y firmaron un documento de consentimiento informado. Para los casos retrospectivos que habían fallecido o no pudieron ser localizados se obtuvo una dispensa al consentimiento.

## Resultados

### Pacientes reclutados y caracterización clínica

Se reclutaron de 23 pacientes pediátricos con diagnóstico de HLH entre enero de 2000 y febrero de 2019. De ellos, predominó el sexo masculino ( $n = 14$ ; 60,4%), con una razón entre sexo masculino: femenino de 1,6:1. La mediana de edad del diagnóstico de HLH fue de 36 meses (RIC: 1,2-168). Predominó en esta muestra la eutrofia ( $n = 17$ ; 74%) y no se encontraron niños con malnutrición por déficit (Tabla 1).

Los hallazgos clínicos y de laboratorio disponibles según los criterios diagnósticos de la Sociedad del Histiocito 2004 se muestran en la Tabla 2. Al momento del diagnóstico, 22 pacientes (95,6%) presentaron fiebre con una duración media de nueve días (rango: 3-14 días). Se realizó mielograma en 17 niños, de los cuales 11 (65%) resultaron positivos para la presencia de hemofagocitos. Otros hallazgos fueron hepatomegalia, presente en 12 pacientes (52%), y adenopatías en 8 (34,7%). (Tabla 2). El diagnóstico de HLH fue realizado en 1,5 días (RIC: 1-2.8 días), y el compromiso respiratorio fue el más frecuente en la cohorte durante la estadía en UCIP ( $n=18$ ; 78,3%) (Tabla 1).

Los pacientes fueron tratados según el protocolo HLH 2004, donde 21 pacientes recibieron corticosteroides sistémicos (91,3%), 11 pacientes VP16 (47,8%), un paciente metotrexato intratecal (4,3%) y la prescripción de IGIV fue en cinco pacientes (21,7%) (Tabla 1). Cinco pacientes (21,7%) recibieron TPH y sólo uno trasplante hepático por falla hepática aguda. Ningún paciente recibió antimicrobianos profilácticos. Se indicó antivirales, antifúngicos y antibacterianos de amplio espectro en siete pacientes (30,4%) con ajuste posterior, de acuerdo con el microorganismo detectado.

Dentro de las etiologías de HLH en esta cohorte, destaca la causa infecciosa ( $n = 7$ ; 30,4%) y luego autoinmune/reumatológica ( $n = 6$ ; 26%). Dentro de esta muestra, en 17,4% de los casos no se encontró causa identificable (Tabla 3). Tres (13%) pacientes presentaron una causa primaria con un estudio genético positivo para mutación asociada a HLH (mutación del gen UNC13D, PRF1 y LYST). En 20 pacientes (87%) el HLH fue un debut y en tres (13%) representó una recaída del mismo. Entre quienes recayeron, dos pertenecían al grupo con causas primarias de HLH y el periodo entre ambos episodios fue menor a un año. En el tercer paciente, la HLH fue secundaria a una causa reumatológica y la recaída sobrevino 7 años tras el episodio debut. No se encontraron antecedentes de consanguinidad.

Un total de ocho pacientes fallecieron (tasa de mortalidad: 35%), todos dentro de los primeros 30 días luego del diagnóstico de HLH; dos tenían causa oncológica, dos etiología infecciosa, dos eran primaria, una reumatológica y una con causa desconocida.

**Comparación entre pacientes sobrevivientes y fallecidos por HLH según su presentación clínica y seguimiento a 12 meses de alta médica**

Se realizó un análisis univariado dicotomizado entre los pacientes sobrevivientes y fallecidos por HLH, donde el uso de VMI/VM no

invasiva, FVA, VAFO y antibioterapia se asociaron a mortalidad inmediata ( $p < 0,05$ ). No se encontraron diferencias en la duración de los días de fiebre, recuento de neutrófilos  $< 1.000/\text{mm}^3$ , recuento de plaquetas  $< 100.000/\text{mm}^3$ , anemia, pancitopenia, hiperferritinemia ( $> 500 \mu\text{g/L}$ ), hipertrigliceridemia ( $> 265 \text{ mg/dL}$ ), hipofibrinogenemia ( $< 150 \text{ mg/dL}$ ), presencia de hemofagocitos, días de estadía en UCIP,

**Tabla 1. Síndrome hemofagocítico pediátrico. Características demográficas y clínicas de pacientes reclutados (n = 23)**

Características	n (%)
Sexo masculino	14 (60,9)
Edad al momento del episodio, meses. Mediana (RIC)	36 (29-114)
Estado nutricional	
Eutrofia	17 (73,9)
Sobrepeso/obesidad	6 (26,1)
Antecedentes mórbidos	
Hemato-oncológico	2 (14,3)
Inmuno-reumatológico	6 (26,1)
Respiratorio	3 (13)
Estudio genético realizado	1 (4,3)
Cumplimiento de criterios de HLH	18 (78,3)
Recurrencia de HLH	3 (13)
Días de hospitalización total, días. Mediana (RIC)	12 (8-31,3)
Días de hospitalización en UCIP, días. Mediana (RIC)	5 (0 – 13)
Días de evolución al diagnóstico de HLH, días. Mediana (RIC)	1,5 (1 – 2,75)
TPH como tratamiento de HLH	5 (21,7)
Diagnóstico de sepsis	3 (13)
Uso de DVA	6 (26,1)
Uso de VMI	8 (34,8)
Compromiso sistémico	
SDRA	18 (78,3)
Hepático	8 (34,8)
Mortalidad inmediata	8 (34,8)
Mortalidad a los 6 meses	0 (0)
Mortalidad a los 12 meses	0 (0)

Abreviaciones: HLH: linfohistiocitosis hemofagocítica; RIC: rango intercuartil; UCIP: Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos; TPH: trasplante de precursores hematopoyéticos; DVA: drogas vasoactivas; VMI: ventilación mecánica Invasiva; SDRA: síndrome de distress respiratorio agudo.

**Tabla 2. Síndrome hemofagocítico. Presentación clínica y cumplimiento de criterios HLH 2004 de la cohorte no concurrente de paciente pediátricos reclutados (n = 23)**

Características	n (%)
<i>Criterios HLH 2004</i>	
Fiebre ( $T^\circ > 38^\circ\text{C}$ )	19 (82,6)
Esplenomegalia	12 (52,2)
Bicitopenia o pancitopenia (RAN $< 1.000/\text{mm}^3$ ; hemoglobina $< 9 \text{ g/dL}$ ; recuento de plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$ )	11 (47,8)
Hipertrigliceridemia ( $> 265 \text{ mg/dL}$ )	7 (30,4)
Hipofibrinogenemia ( $< 150 \text{ mg/dL}$ )	8 (34,8)
Hiperferritinemia ( $> 500 \mu\text{g/L}$ )	20 (87)
Actividad de células <i>natural killer</i> ausente o baja <sup>a</sup>	2 (50)
CD25 soluble mayor a $2.400 \text{ U/mL}$	4 (50)
Hemofagocitosis en médula ósea, bazo o linfonodo	15 (65,2)
<i>Otros</i>	
Adenopatía	8 (34,8)
Hepatomegalia	8 (34,8)

HLH: linfohistiocitosis hemofagocítica.

**Tabla 3. Etiologías de síndrome hemofagocítico en pacientes pediátricos reclutados (n = 23)**

Categoría de HLH	Etiología	n (%)
Primario		3 (13,0)
	Síndrome de Chediak Higashi	1
	Mutación MUNC 13	1
	HLH tipo 2 (Mutación PRF1)	1
Secundario	Infeccioso	7 (30,4)
	EBV	3
	CMV	1
	HPeV	1
	<i>Brucella canis</i>	1
	Co-infección ADV/VIA	1
	Oncológico	3 (13,0)
	LLA	3
	Reumatólgico	6 (26,0)
	AIJ	6
Sin causa identificada		4 (17,4)

HLH: linfohistiocitosis hemofagocítica, EBV: virus Epstein Barr, CMV: citomegalovirus, HPeV: paraechovirus, ADV: adenovirus, VIA: virus influenza A, LLA: leucemia linfoblástica aguda, AIJ: artritis idiopática juvenil

días de VMI/VM no invasiva, tiempo en diagnóstico de HLH, recurrencia de HLH y tipo de tratamiento recibido ( $p > 0,05$ ) (Tabla 4). La concentración de fibrinógeno plasmático de ingreso en los pacientes fallecidos era significativamente menor comparado a los sobrevivientes de HLH (61,5 mg/dL vs 149 mg/dL,  $p = 0,018$ ).

Además, los pacientes fallecidos presentaban una estadía hospitalaria significativamente más prolongada (36 vs 9 días;  $p = 0,027$ ).

Finalmente, se realizó un análisis multivariado binario para el ajuste de variables por sexo, edad menor a 6 meses, presencia de fiebre, tratamientos recibidos,

**Tabla 4. Síndrome hemofagocítico. Características demográficos, clínica, laboratorio y tratamientos recibidos por los pacientes pediátricos reclutados según estado de sobrevida (n = 23)**

Variable	Pacientes vivos (n = 15)	Pacientes fallecidos (n = 8)	OR (IC 95%)	Valor p
Sexo masculino	6 (40)	3 (37,5)	0,9 (0,15-5,3)	1
Estado nutricional				
Eutrofia	12 (80)	5 (62,5)		0,62
Sobrepeso/obesidad	3 (20)	3 (37,5)		
Fiebre	12 (80)	7 (87,5)	1,75 (0,15-20,2)	1
Esplenomegalia	8 (53,3)	4 (50)	0,88 (0,16-4,9)	1
Anemia	6 (40)	5 (62,5)	0,4 (0,7-2,3)	0,4
Recuento de neutrófilos < 1.000/mm <sup>3</sup>	2 (13,3)	3 (37,5)	3,9 (0,5-30,7)	0,3
Recuento de plaquetas < 100.000/mm <sup>3</sup>	5 (33,3)	5 (62,5)	3,3 (0,56-19,9)	0,22
Hiperferritinemia (> 500 µg/L)	13 (86,7)	7 (87,5)		
Hipertrigliceridemia (> 265 mg/dL)	5 (33,3)	2 (25)	0,67 (0,1-4,58)	1
Hipofibrinogenemia (< 150 mg/dL)	5 (33,3)	4 (50)	2,6 (0,42-16,8)	0,38
Compromiso sistémico				
Falla hepática fulminante	3 (20)	0 (0)		
Respiratorio (FIO <sub>2</sub> > 30%)	3 (20)	7 (87,5)	28 (2,4-323,7)	0,006*
Uso VMI/VMNI	2 (13,3)	6 (75)	19,5 (2,19-173,5)	0,006*
Uso de DVA	1 (6,7)	5 (62,5)	23,3 (1,95-279,4)	0,009*
Uso de ATM	6 (40)	1 (12,5)	4,7 (0,45-48,3)	0,34
Tratamientos recibidos por HLH				
Corticosteroides	14 (93,3)	7 (87,5)	0,5 (0,03-9,23)	1
Etopósido (VP 16)	6 (40)	5 (62,5)	2,5 (0,43-14,6)	0,4
Ciclosporina	7 (46,7)	4 (50)	1,1 (0,2-6,3)	1
Metotrexato <sup>a</sup>	1 (6,7)	0 (0)		
Inmunoglobulina IV	4 (26,7)	1 (12,5)	0,39 (0,04-4,3)	0,62
TPH	3 (20)	2 (25)	0,7 (0,09-5,44)	1
ATM	6 (40)	1 (12,5)	4,6 (0,45-48,3)	0,34
Antifúngicos	3 (20)	4 (50)	4 (0,6-26,12)	0,18
Antivirales	3 (20)	3 (37,5)	2,4 (0,36-16,2)	0,62
Recurrencia de HLH	2 (13,3)	1 (12,5)	0,92 (0,07-12,1)	0,95

\*Significativo. <sup>a</sup>No es posible calcular valor p por una o más casillas contiene un 0. HLH: linfohistiocitosis hemofagocítica; OR: odds ratio; VMI/VMNI: ventilación mecánica invasiva/ ventilación mecánica no invasiva; DVA: drogas vasoactivas; ATM: antimicrobianos; TPH: trasplante de precursores hematopoyéticos.

uso de FVA, VMNI/VM no invasiva, tipo de etiología, compromiso respiratorio y sepsis, encontrándose asociación de prescripción de VP16 y mortalidad a 30 días por HLH (OR ajustado = 10,2 (IC 95%: 1,54-67,2);  $p = 0,016$ ) (Tabla 5).

No se encontraron diferencias significativas al comparar la mortalidad según etiología inmunológica/reumatológica o infecciosa (Figura 1). Tampoco hubo diferencias en la sobrevida según hiperferritinemia, hipofibrinogenemia, albúmina bajo 2 g/dL, LDH > 1.000 U/L, leucocitos bajo 500/mm<sup>3</sup>, edad < 6 o 12 meses, ni categoría de HLH (primaria vs secundaria). El seguimiento de los pacientes se realizó hasta los 12 meses desde el alta médica sin encontrar nuevos fallecidos; tres pacientes (8,7%) evolucionaron con hipertensión arterial y un paciente con síndrome convulsivo (4,3%).

## Discusión

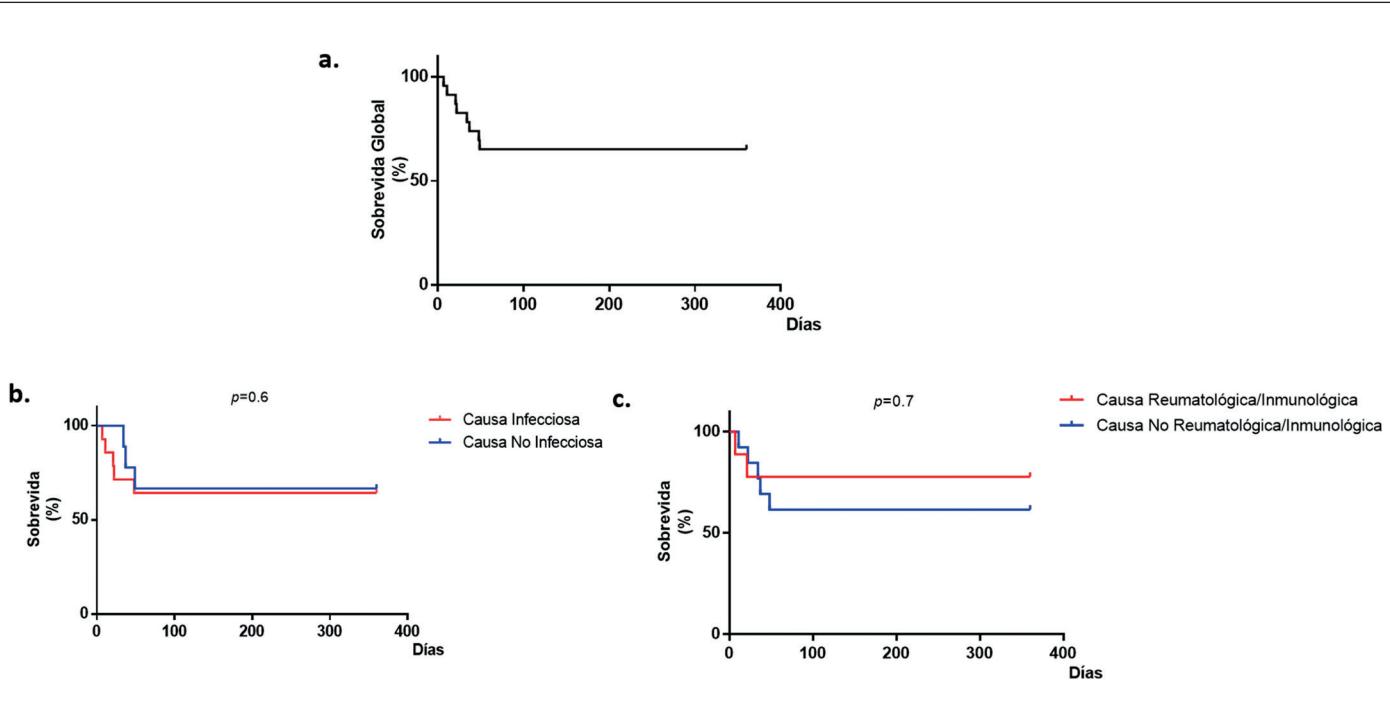
HLH es un cuadro clínico poco frecuente, de alta mortalidad, caracterizado por una respuesta excesiva inmune de linfocitos T, macrófagos, células NK y una tormenta de citoquinas, generando un estado hiperinflamatorio cuya causa puede ser primaria (asociada a mutaciones de respuesta inmune innata o inmunodeficiencias primarias) y secundaria (infecciosa, inmunológica/reumatológica o neoplasias). El inicio precoz de terapia es fundamental para mejorar la sobrevida global.

Este trabajo describe una cohorte pediátrica chilena de 23 pacientes con diagnóstico de HLH con una mortalidad de 35% ocurrida durante el primer mes desde el diagnóstico, siendo la etiología más frecuente las infecciones (30,4%) asociadas a VEB ( $n = 3$ ), otros virus ( $n = 3$ ) y un caso de brucelosis. Este resultado es similar al obtenido por dos autores chinos: Luo J y cols., y Xu X y cols.<sup>18,19</sup>, en cuyas series pediátricas predominó la etiología infecciosa, principalmente relacionada a VEB. Sin embargo, Zahir y cols., describió como causa más frecuente de HLH, la oncológica, aunque esta cohorte turca incluyó población adulta<sup>20</sup>.

La edad de inicio de HLH fue de 3 años, algo similar a cohortes coreanas y chinas, con 2,2 años y menor a lo reportado en seguimientos occidentales<sup>18,21</sup>. Esta diferen-

**Tabla 5. Regresión logística binaria para determinar factores asociados a mortalidad por HLH**

Variable	OR univariado	OR ajustado	Valor p
Etopósido (VP16)	2,5 (0,43-14,6)	10,2 (1,54-67,2)	0,016



**Figura 1.** Sobrevida de cohorte de pacientes pediátricos chilenos con diagnóstico de síndrome hemofagocítico a 12 meses de seguimiento. (a) Sobrevida global; (b) sobrevida según causa infecciosa; (c) sobrevida según causa reumatológica/inmunológica.

cia en edades puede asociarse a la distribución de familias con antecedente de HLH y a características étnicas propias de la población chilena<sup>22</sup>.

Sólo se encontraron tres casos asociados a mutaciones en la respuesta inmune innata (Tabla 3), siendo una frecuencia menor comparada al 56% reportado por la Sociedad del Histiocito<sup>23</sup>. Esta baja incidencia de mutaciones asociadas a HLH también es reportada en la cohorte de Xu X y cols.<sup>19</sup>. Este resultado es consistente con la edad mayor de la cohorte presentada y una mayor frecuencia de HLH asociada a VEB<sup>19</sup>. Por otra parte, se ha descrito que mutaciones asociadas a la vía de degranulación linfocitaria (Munc13-4, Syntaxin 11, Munc 18-3, Lyst, AP3B1 y Rab27a) alteran la función citotóxica en HLH primaria/secundaria. La mayoría de los casos de esta cohorte no tuvo estudio genético por el alto costo en secuenciación, y sólo se enfocó en un grupo específico definido por protocolo. Además, se ha descrito previamente que mutaciones en la vía de la degranulación linfocitaria que afecta a pacientes en un estado heterocigoto tendrían un efecto sinérgico y mayor riesgo de HLH familiar<sup>24</sup>. Por lo anterior, el estudio inmunológico funcional en este grupo de pacientes sería complementario al estudio genético con ensayos de actividad citotóxica de linfocitos T o células NK, o movilización de CD107a en HLH primaria o secundaria<sup>19</sup>.

Dentro de las manifestaciones clínicas, destaca que más de 80% de los pacientes presentaron la tríada fiebre, dos o más citopenias e hiperferritinemia (Tabla 2). La esplenomegalia y las otras alteraciones de laboratorio fueron menos frecuentes, así como la presencia de hemofagocitosis en tejido. Por tanto, esta tríada clínica debiera constituir la base de la sospecha de esta grave enfermedad, especialmente cuando la ferritina está por encima de 3.000 µg/L, valor que sugiere HLH. Más aun, cuando los valores están sobre 10.000 µg/L, presenta una especificidad de 96% para este diagnóstico<sup>3</sup>. Por lo tanto, es recomendable la medición de ferritinemia en todo niño con fiebre de origen no precisado con compromiso de las series sanguíneas.

No se encontraron diferencias en los síntomas asociados a la presentación de HLH entre pacientes fallecidos o vivos (Tabla 4). El compromiso de sistema nervioso central (convulsiones, ataxia, coma, parálisis de nervios craneales o hemiplejia) no se encontró en este grupo. Sin embargo, se ha asociado a mal pronóstico<sup>23</sup>. Tampoco, hay diferencias en sus características demográficas o criterios diagnósticos de HLH 2004 entre los pacientes sobrevivientes y los fallecidos (Tabla 4). Sin embargo, en los pacientes fallecidos se presentaron bajas concentraciones de fibrinógeno y estadías prolongadas de hospitalización. Además, existe una asociación significativa con el compromiso respiratorio grave, uso de FVA y VMI/VM no invasiva en este grupo de pacientes (Tabla 4).

Otros factores pronósticos previamente descritos no se observaron en esta muestra, lo que puede estar en relación al bajo tamaño muestral.

Respecto al tratamiento, no se observaron diferencias en el cumplimiento del protocolo HLH 2004 o variaciones asociadas. El inicio de tratamiento precoz con CSA se asocia a un mejor pronóstico de sobrevida<sup>25</sup>; al comparar con esta cohorte no observamos este efecto, aunque en el análisis multivariado el uso de VP16 se asocia con mayor mortalidad (Tablas 4 y 5). Respecto a este último hallazgo, resulta contradictorio con lo referido en el grupo colaborativo de HLH 2004 que demuestra que el uso de VP16 desde 1990 mejora la sobrevida a 5 años a 54%<sup>9,25</sup>. El TPH fue utilizado en cinco casos (21%) con una sobrevida post-TPH a 30 días de 60%, en dos casos de HLH primaria y tres casos de HLH secundaria. Se ha recomendado en la literatura médica la prescripción de TPH en HLH primaria o secundaria en casos graves o recurrencia de cuadros para lograr la reconstitución del sistema inmune<sup>26</sup>. Por otra parte, el análisis de HLH-2004 demostró que el TPH redujo la mortalidad de 27 a 19% a 30 días y la sobrevida global a 5 años fue de 56 a 62%, sin cambios significativos<sup>25,27</sup>.

Tampoco se encontraron diferencias en la sobrevida global a 12 meses según el tipo de HLH o parámetros de laboratorio en esta serie. Este resultado difiere de los descrito antes por Lui J y cols., quienes encontraron que un recuento de leucocitos < 500/mm<sup>3</sup>, una bilirrubinemia dos veces sobre el límite superior y una hipalbuminemia menor a 2 g/L son factores predictores de muerte temprana<sup>18</sup>. Previamente, la neutropenia ha sido descrita en otras cohortes chinas en HLH secundaria a VEB<sup>28</sup>. La neutropenia profunda en paciente pediátrico se asocia, en general, al compromiso de otras líneas celulares como trombocitopenia y anemia, generando un ambiente favorable para sangrados graves no controlables e infecciones oportunistas que empeoran el pronóstico de sobrevida<sup>29</sup>. En nuestra cohorte se observó el diagnóstico de sepsis grave en 37,5% de los fallecidos, frecuencia similar a la reportada en la literatura médica<sup>18</sup>. Otro factor pronóstico descrito en sobrevida es la ferritina elevada (> 2.000 µg/L) en la cohorte publicada por Trottestam y cols., y pleocitosis en líquido cefalorraquídeo que se asocian a mayor mortalidad en adultos y niños<sup>13,30-33</sup>, lo que no se observó en nuestro grupo.

En el seguimiento, sólo se encontró como secuela de HLH hipertensión arterial en tres pacientes quienes requirieron manejo farmacológico y sólo un caso de síndrome convulsivo, con buen control clínico posterior. Se ha descrito que la sintomatología neurológica (19% de los casos) es común en el seguimiento a cinco años en pacientes adultos comparado con pacientes pediátricos, y que 16% de los niños con HLH sobrevivientes pueden

presentar retardo del crecimiento, hipertensión arterial, bronquitis recurrente e hipoacusia<sup>23,34,35</sup>.

Esta serie clínica tiene limitaciones asociadas, como es el reclutamiento de casos no concurrente basado en registro clínico y electrónico, asociado a un sesgo de selección en algunos casos, la falta de disponibilidad de la cuantificación de CD 25 soluble o actividad de células NK en el momento de realización del estudio, para los criterios diagnósticos de HLH-2004 y el tamaño muestral pequeño. Sin embargo, esta cohorte pediátrica es la más numerosa comunicada en Chile, con un seguimiento a un año del alta, describiendo las secuelas secundarias a la HLH y factores de riesgo asociados a mortalidad. Se requiere de estudios multicéntricos y prospectivos que validen los factores de riesgos asociados descritos e identifiquen otros parámetros clínicos fundamentales para el diagnóstico y pronóstico de HLH pediátrica.

## Conclusión

Se presenta la experiencia clínica de una cohorte pediátrica en un hospital terciario de alta complejidad, donde el compromiso respiratorio grave, uso de antimicrobianos y FVA se asoció significativamente a pacientes fallecidos por HLH. Además, se encontró que el uso de VP16 está asociado con mayor mortalidad a 30 días durante la hospitalización. La enfermedad presenta un amplio espectro clínico, similar a lo reportado internacionalmente. Por su alta mortalidad, es relevante que los médicos clínicos sospechen precozmente esta entidad frente a un paciente grave, en especial si presenta la tríada fiebre, citopenias y elevación de ferritinemia, para así iniciar un manejo precoz y enérgico. Estos resultados pueden ayudar en entender el comportamiento de la HLH en pacientes chilenos y realizar un diagnóstico temprano.

## Referencias bibliográficas

- 1.- Morimoto A, Nakazawa Y, Ishii E. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis, diagnosis, and management. *Pediatr Int.* 2016; 58(9): 817-25. doi: 10.1111/ped.13064.
- 2.- Chesshyre E, Ramanan A V, Roderick M R. Hemophagocytic lymphohistiocytosis and infections: an update. *Pediatr Infect Dis J.* 2019; 38 (3): e54-e56. doi: 10.1097/INF.0000000000002248.
- 3.- Egeler R M, Shapiro R, Loehelt B, Filipovich A. Characteristic immune abnormalities in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1996; 18 (4): 340-5. doi: 10.1097/00043426-199611000-00002.
- 4.- Bode S F N, Ammann S, Al-Herz W, Bataneant M, Dvorak C C, Gehring S, et al. The syndrome of hemophagocytic lymphohistiocytosis in primary immunodeficiencies: implications for differential diagnosis and pathogenesis. *Haematologica.* 2015; 100 (7): 978-88 doi:10.3324/haematol.2014.121608.
- 5.- Chinn I K, Eckstein O S, Peckham-Gregory E C, Goldberg B R, Forbes L R, Nicholas S K, et al. Genetic and mechanistic diversity in pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood.* 2018; 132 (1): 89-100. doi:10.1182/blood-2017-11-814244.
- 6.- Stepp S E, Dufourcq-Lagelouse R, Le Deist F, Bhawan S, Certain S, Mathew P A, et al. Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Science* 1999; 286 (5446): 1957-9. doi: 10.1126/science.286.5446.1957.
- 7.- Feldmann J, Callebaut I, Raposo G, Certain S, Bacq D, Dumont C, et al. Munc13-4 is essential for cytolytic granules fusion and is mutated in a form of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL3). *Cell.* 2003; 115 (4): 461-73. doi: 10.1016/S0092-8674(03)00855-9.
- 8.- zur Stadt U, Schmidt S, Kasper B, Beutel K, Diler A S, Henter J I, et al. Linkage of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL) type-4 to chromosome 6q24 and identification of mutations in syntaxin 11. *Hum Mol Genet.* 2005; 14 (6): 827-34. doi: 10.1093/hmg/ddi076.
- 9.- Henter J I, Horne A, Aricò M, Egeler M, Filipovich A H, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48: 124-31. doi:10.1002/pbc.21039.
- 10.- Tothova Z, Berliner N. Hemophagocytic syndrome and critical illness: new insights into diagnosis and management. *J Intensive Care Med.* 2015; 30 (7). doi: 10.1177/0885066613517076.
- 11.- González M B, Roa A J, Schmidt S N. Síndrome de activación macrofágico en pediatría: A propósito de cuatro casos. *Rev Chil Pediatr.* 2005; 76 (2): 183-92. https://www.revistachilenadepediatria.cl/index.php/rchped/article/view/2111/0.
- 12.- Verdugo L P, Rodríguez Z N, Tordecilla C J, Soto A V. Síndrome hemofagocítico secundario en pediatría. Experiencia clínica en ocho casos. *Rev Chil Pediatr.* 2005; 76 (4): 397-403. http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062005000400010.
- 13.- Otrock Z K, Eby C S. Clinical characteristics, prognostic factors, and outcomes of adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Hematol.* 2015; 90 (3): 220-4. doi:10.1002/ajh.23911.
- 14.- Risma K, Jordan M B. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: updates and evolving concepts. *Curr Opin Pediatr.* 2012; 24(1): 9-15. doi: 10.1097/MOP.0b013e32834ec9c1.
- 15.- Jordan M B, Allen C E, Weitzman S, Filipovich A H, McClain K L. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood.* 2011; 118 (15): 4041-52. doi:10.1182/blood-2011-03-278127.
- 16.- Henter J I, Samuelsson-Horne A C, Aricò M, Egeler R M, Elinder G, Filipovich A H, et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. *Blood.* 2002; 100 (7): 2367-73. doi: 10.1182/blood-20 02-01-0172.
- 17.- Organización Panamericana de la Salud. Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud. CIE-10. SldCu. 1992. <http://ais.paho.org/classifications/chapters/pdf/volume2.pdf>.
- 18.- Luo Z Bin, Chen Y Y, Xu X J, Zhao N, Tang Y M. Prognostic factors of early death in children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Cytokine.* 2017; 97: 80-5 doi: 10.1016/j.cyto.2017.03.013.
- 19.- Xu X J, Wang H S, Ju X L, Xiao P F, Xiao Y, Xue H M, et al. Clinical presentation and outcome of pediatric patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis in China: A retrospective multicenter study. *Pediatr Blood Cancer.* 2017; 64 (4). doi:10.1002/pbc.26264.
- 20.- Zahir H, Belkhir J, Mouhib H, Ait Ameur M, Chakour M. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: epidemiological, clinical and biological profile. *Turkish J Med Sci.* 2019; 49 (5): 1332-5 doi: 10.3906/sag-1812-65.
- 21.- Koh K N, Im H J, Chung N G, Cho B, Kang H J, Shin H Y, et al. Clinical features, genetics, and outcome of pediatric patients with

- hemophagocytic lymphohistiocytosis in Korea: Report of a nationwide survey from Korea Histiocytosis Working Party. *Eur J Haematol.* 2015; 94 (1): 51-9. doi: 10.1111/ejh.12399.
- 22.- Eyheramendy S, Martínez F I, Manevy F, Vial P, Repetto G M. Genetic structure characterization of Chileans reflects historical immigration patterns. *Nat Commun.* 2015. doi: 10.1038/ncomms7472.
- 23.- Trottestam H, Horne A C, Aricò M, Egeler R M, Filipovich A H, Gardner H, et al. Chemoimmunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol. *Blood.* 2011 Oct 27; 118 (17): 4577-84. doi:10.1182/blood-2011-06-356261.
- 24.- Zhang K, Chandrakasan S, Chapman H, Valencia C A, Husami A, Kissell D, et al. Synergistic defects of different molecules in the cytotoxic pathway lead to clinical familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood.* 2014; 124 (8): 1331-4. doi: 10.1182/blood-2014-05-573105
- 25.- Bergsten E, Horne A C, Aricó M, Astigarraga I, Egeler R M, Filipovich A H, 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. doi:10.1182/blood-2017-06-788349.
- 26.- Seo J J. Hematopoietic cell transplantation for hemophagocytic lymphohistiocytosis: recent advances and controversies. *Blood Res.* 2015; 50 (3): 131-9. doi:10.5045/br.2015.50.3.131.
- 27.- Ehl S. Etoposide for HLH: The limits of efficacy. *Blood.* 2017; 130 (25): 2692-3. doi: 10.1182/blood-2017-10-808543.
- 28.- Xue H, Chen C, Li W, Lin C, Fang J, Li Y, et al. Analysis of prognostic risk factors in children with Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome. *Minerva Pediatr.* 2015; 67 (3): 251-61. PMID: 25941132.
- 29.- Park H S, Kim D Y, Lee J H, Lee J H, Kim S D, Park Y H, 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; 91(6): 897-904. doi: 10.1007/s00277-011-1380-3.
- 30.- Lin T F, Ferlic-Stark L L, Allen C E, Kozinetz C A, McClain K L. Rate of decline of ferritin in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis as a prognostic variable for mortality. *Pediatr Blood Cancer.* 2011; 56 (1): 154-5. doi: 10.1002/pbc.22774.
- 31.- Yang S, Zhang L, Jia C, Ma H, Henter J I, Shen K. Frequency and development of CNS involvement in Chinese children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2010; 54 (3): 408-15. doi: 10.1002/pbc.22239.
- 32.- Haddad E, Sulis M L, Jabado N, Blanche S, Fischer A, Tardieu M. Frequency and severity of central nervous system lesions in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood.* 1997; 89 (3): 794-800. doi: 10.1182/blood.1997.89.3.794.
- 33.- Trottestam H, Berglöf E, Horne A, Onelöv E, Beutel K, Lehmburg K, et al. Risk factors for early death in children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Paediatr.* 2012; 101 (3): 313-8. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02501.x.
- 34.- Parikh S A, Kapoor P, Letendre L, Kumar S, Wolanskyj A P. Prognostic factors and outcomes of adults with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Mayo Clin Proc.* 2014; 89 (4): 484-92. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.12.012.
- 35.- Apodaca E, Rodríguez-Rodríguez S, Tuna-Aguilar E J, Demichelis-Gómez R. Prognostic factors and outcomes in adults with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-center experience. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2018; 18 (10): e373-e380. doi: 10.1016/j.clml.2018.06.014.