

# Linfohistiocitosis Hemofagocítica (HLH)

Alejandra Padilla Cisternas

Residente Pediatría 3ºAño

Rotación Inmunología, Alergia y Reumatología Pediátrica

24 de Marzo 2022

# Objetivo

Conocer y sospechar su existencia de manera precoz.

Dado a que es una entidad amenazante para la vida por su rápida capacidad de generar afectación multiorgánica, debemos conocer su estudio inicial y su tratamiento ya que esto condicionará el pronóstico del paciente.

# Hoja de Ruta

---

Introducción

---

Terminología

---

Clasificación: Primario y Secundario

---

Epidemiología

---

Fisiopatología

---

Manifestaciones clínicas

---

Consideraciones

---

Criterios diagnósticos

---

Algoritmo diagnóstico

---

Diagnósticos diferenciales

---

Tratamiento

---

Mensaje final

# Linfocitosis Hemofagocítica

---



Es un desorden hiperinflamatorio caracterizado por una inapropiada sobrevida de los macrófagos y de los linfocitos T citotóxicos, y que lleva a una tormenta de citoquinas, hemofagocitosis y daño multiorgánico.



También llamado Síndrome hemofagocítico.

# Terminología

Term	Abbreviation	Use
Hemophagocytic lymphohistiocytosis	HLH	General syndrome
Primary HLH	—	HLH driven by genetic inborn errors of immunity, which include HLH as a main feature of the disease, such as included in Table 4
Secondary HLH	—	HLH predominantly driven by environmental/ acquired mechanisms (eg, infection, malignancy, rheumatic disease)
Familial HLH	FHL	HLH driven by genetic defects in <i>PRF1</i> , <i>UNC13D</i> , <i>STX11</i> , or <i>STXBP2</i> resulting in profoundly impaired NK-cell and CD8 <sup>+</sup> T-cell cytotoxic function
Macrophage activation syndrome	MAS	HLH occurring due to a rheumatic disease (usually systemic JIA) or autoinflammatory mutation, often associated with high IL-18
Cytokine release syndrome	CRS	HLH due to CAR T-cell or BiTE therapy

# Clasificación

## Primario

- Origen genético.
- Mutaciones raras de genes involucrados en la función de las células T y NK.
- Pérdida de la habilidad de eliminar células infectadas y presentadoras de antígenos, lo que lleva a una actividad incontrolada de los macrófagos y altos niveles de citoquinas inflamatorias.
- Usualmente se presenta en niños.

## Secundario o Reactivo

- Infecciones: VHS 6-8, VEB, CMV, varicela zoster, parvovirus B19, ADV, influenza, VHA, VIH, mycobacterias, espiroquetas, hongos y parásitos.
- Cáncer: linfomas, leucemias T o NK, Tu sólidos.
- Enfermedades autoinmunes: AIJ, LES, EK, Enf. De Still del adulto.
- \*Síndrome de activación macrofágica\*

# HLH Primario

- Se conoce causa genética en un 30-70% de las formas primarias de la enfermedad.
- Pertenecen a este grupo las HLH familiares (FHLH) e inmunodeficiencias.
- Anormalidades en las proteínas implicadas en el transporte de los gránulos citolíticos.

Tabla 3 Formas genéticas de síndrome hemofagocítico

Gen	Proteína	Enfermedad
<i>Linfohistiocitosis hemofagocítica familiar</i>		
PRF1	Perforina	Deficiencia de perforina o FHL2
UNC13D	Munc 13-4	Deficiencia de munc 13-4 o FHL3
STX11	Sintaxina 11	Deficiencia de sintaxina 11 o FHL4
STXBP2	Munc 18-2	Deficiencia de munc 18-2 o FHL5
<i>Inmunodeficiencias asociadas con hipopigmentación</i>		
RAB27A	Rab27a	Síndrome de Griscelli tipo 2
LYST	Lyst	Síndrome de Chediak-Higashi
AP3B1	AP3B1	Síndrome de Hermansky-Pudlak tipo 2
<i>Síndromes linfoproliferativos asociados a VEB</i>		
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 de MAGT1 o síndrome XMEN



# HLH

## Secundario: más frecuente

### Formas secundarias

- **Inmunodeficiencias primarias:** inmunodeficiencia combinada severa, inmunodeficiencia combinada, síndrome de DiGeorge, síndrome de Wiskott-Aldrich, ataxia telangiectasia, disqueratosis congénita, déficit de *ORAI-1*, enfermedad granulomatosa crónica, agammaglobulinemia ligada al X, síndrome linfoproliferativo autoinmune, ganancia de función de *STAT1*, déficit de *CTLA4*, *GATA2*, *TRAPS*, *FMF*, *NEMO*, *TIM3*, *DOCK8*, *STAT2*, *STAT3* y *PIK3CD*
- **Errores innatos de metabolismo:** lisinuria con intolerancia a proteínas, déficit de sulfatasa múltiple...
- **Infecciones:** virus: VEB, CMV, VHS, VIH, VHH8, SARS-CoV-2. Bacterias, micobacterias y micoplasmas. Parásitos: leishmania y plasmodium. Hongos: cándida y criptococo
- **Neoplasias:** hematológicas (leucemias, linfomas). Sólidas (melanoma)
- **Autoinmunidad:** artritis idiopática juvenil, lupus eritematoso sistémico y enfermedad de Kawasaki
- **Trasplante de progenitores hematopoyéticos**
- **Terapias avanzadas - Citoquine-release-syndrome (CRS):** tratamiento con células CAR-T e inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos (blinatumomab)

Tabla 4 Causas más comunes de síndrome hemofagocítico secundario o adquirido

Infecciones	Neoplasias	Enfermedades reumatológicas	Enfermedades
Virus (VEB > VHS, CMV, hepatotropos, dengue, enterovirus, PVB19)	Linfoma	Artritis idiopática juvenil	Intolerancia lisinúrica
Bacterias y micobacterias	Leucemia	Lupus eritematoso sistémico	Biotinidasa
Hongos	Melanoma	Vasculitis (PAN)	Aciduria mevalónica
Parásitos (Leishmania)	Otros tumores	Autoinflamatorias (NLRC4)	Déficit de transaldolasa
		Enf. Kawasaki	Enf. Gaucher
			Enf. Wolman

# Epidemiología

Incidencia HLH primario es variable: 1.5 casos por millón de individuos/año en Suecia hasta 1.07 casos por 100.000 individuos/año en Italia.

Mortalidad es > 95% sin tratamiento.

HLH secundario se puede manifestar a cualquier edad con mayor frecuencia en hombres.

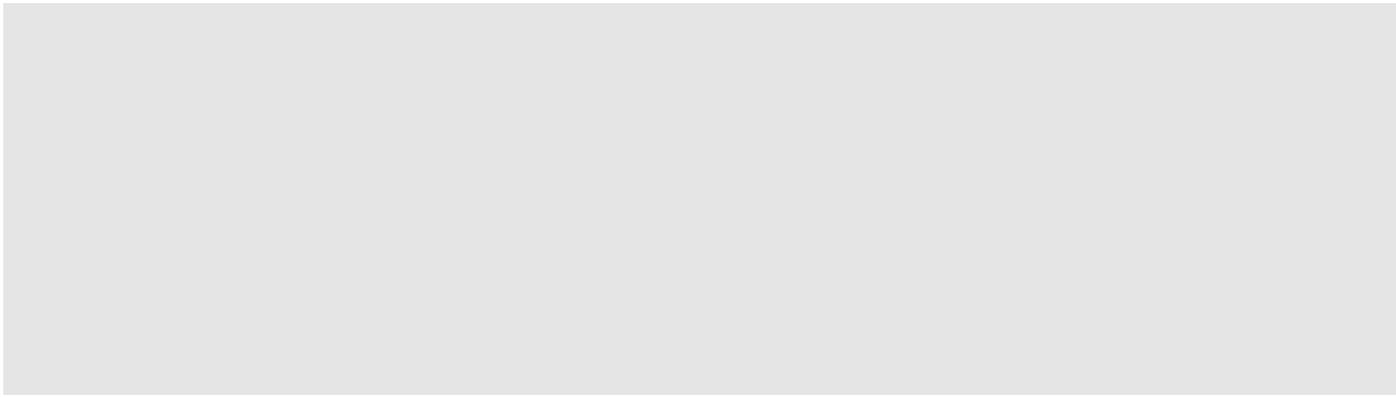
En Chile no hay una incidencia conocida para esta enfermedad y la información publicada se basa en reportes de casos.

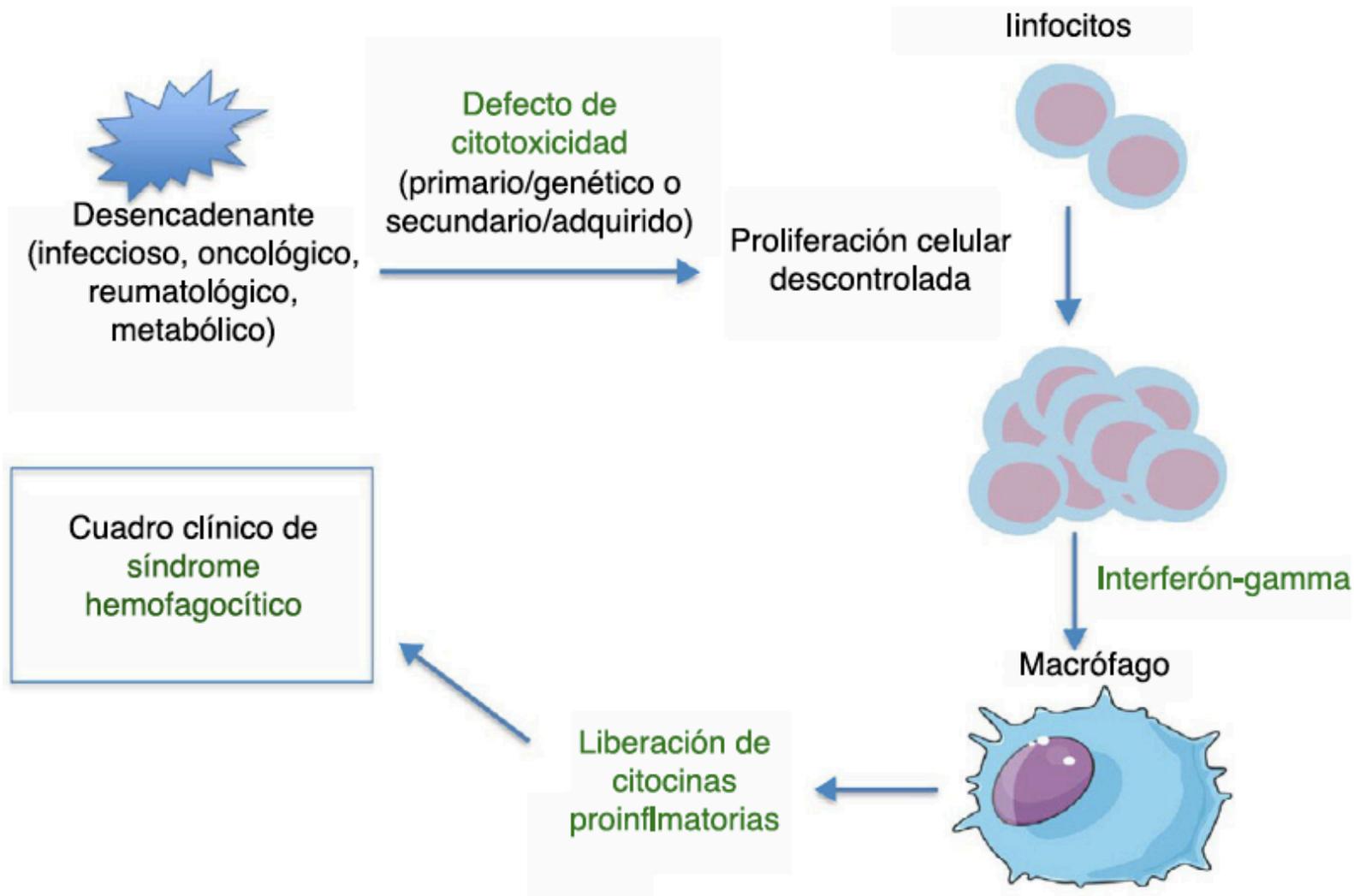
# Epidemiología

Estudio retrospectivo unicéntrico  
(Madrid)

- Total: 22 pacientes con HLH.
- 27,3% (HLH Primario) v/s 72,7% (HLH Secundario)
- Secundario:
  - 68,7%: asociado a infección (VEB el más frecuente)
  - 18,7%: asociado a neoplasias hematológicas
  - 12,65%: asociado a enfermedades autoinmunes.

# Fisiopatología

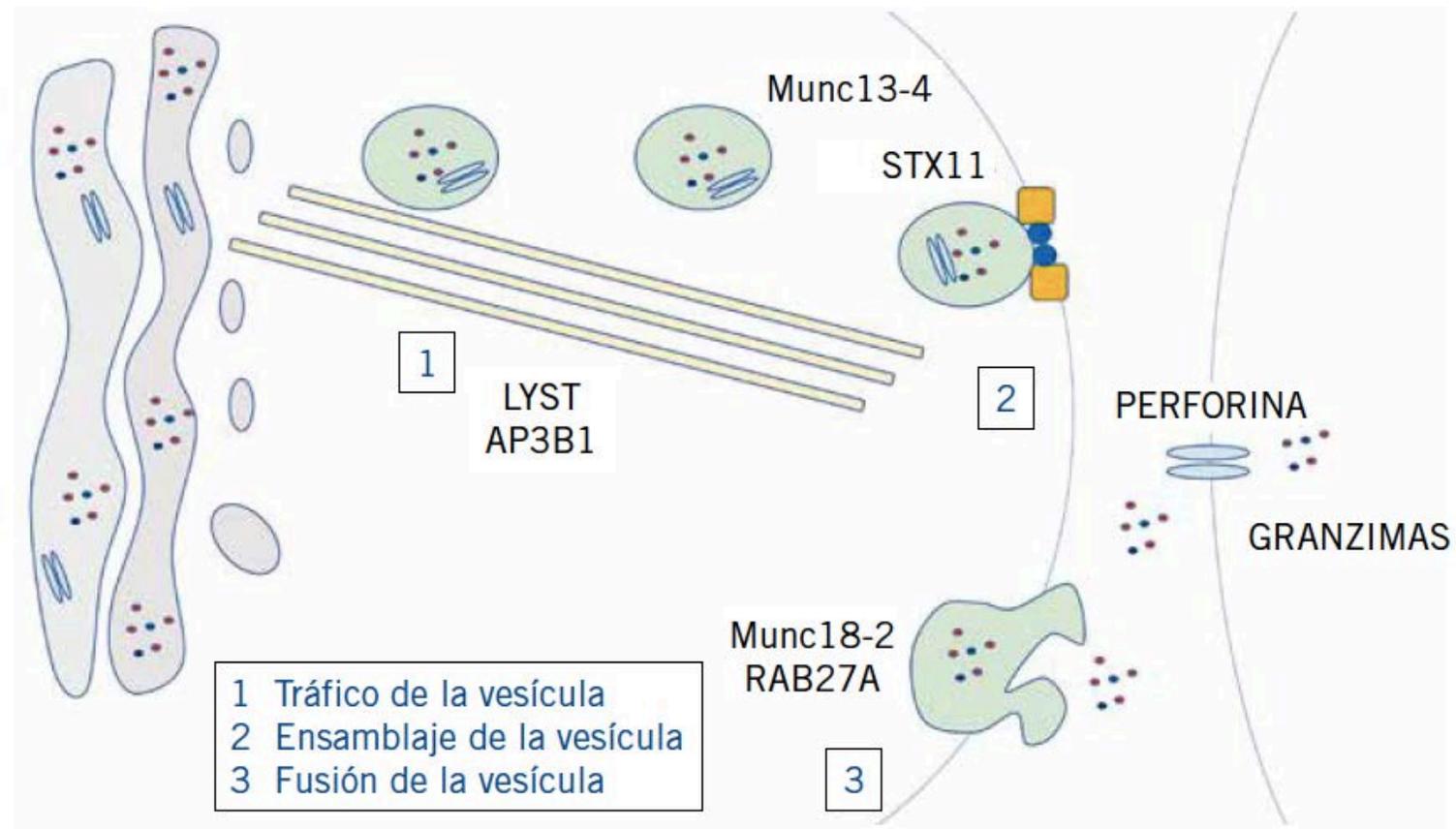


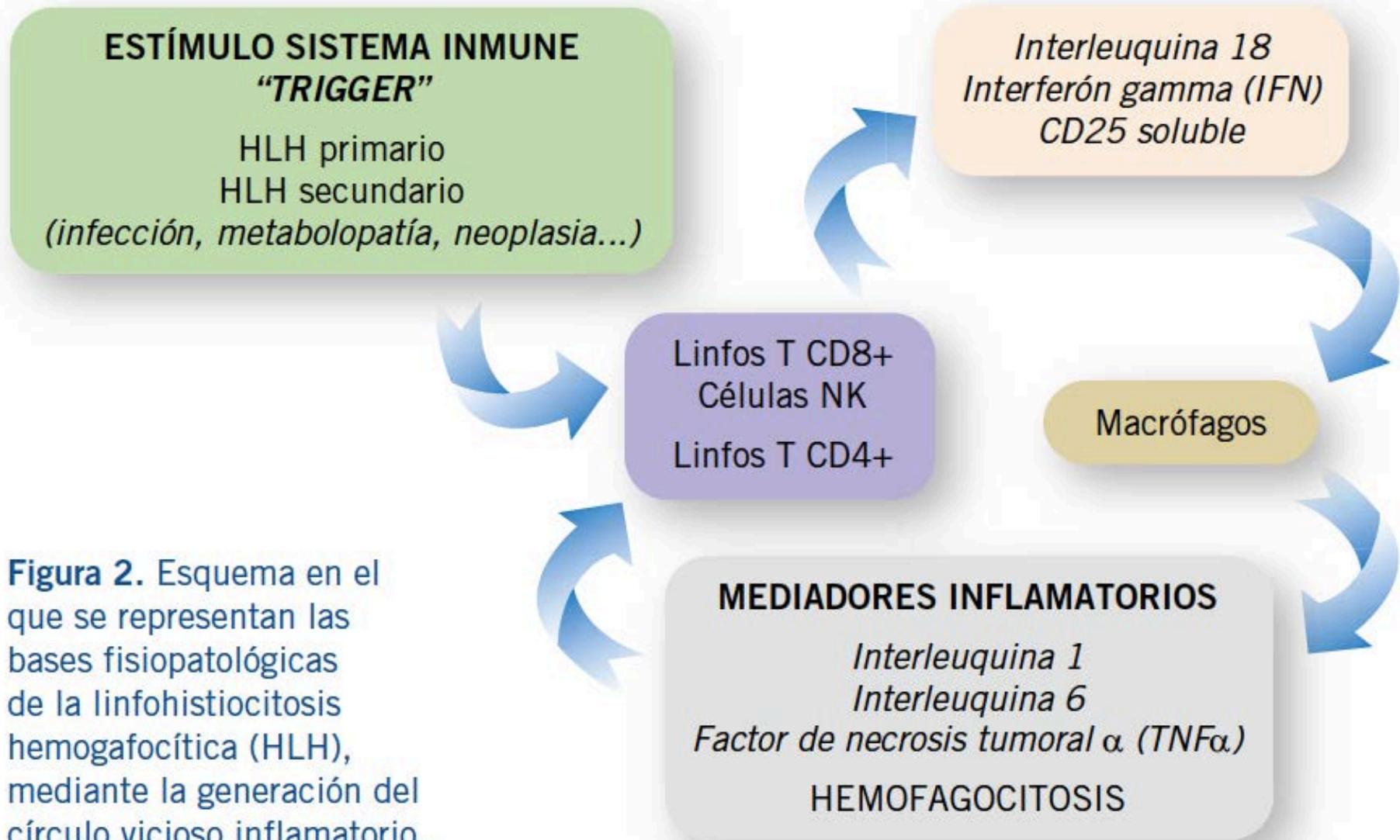


**Figura 1** Fisiopatología general de los síndromes hemofagocíticos.



- Papel fundamental de la actividad citotóxica de CTL y NK activadas.
- Alteraciones en la sinapsis inmunológica, perpetuarán en el tiempo el estado inflamatorio.





**Figura 2.** Esquema en el que se representan las bases fisiopatológicas de la linfocitosis hemofagocítica (HLH), mediante la generación del círculo vicioso inflamatorio.

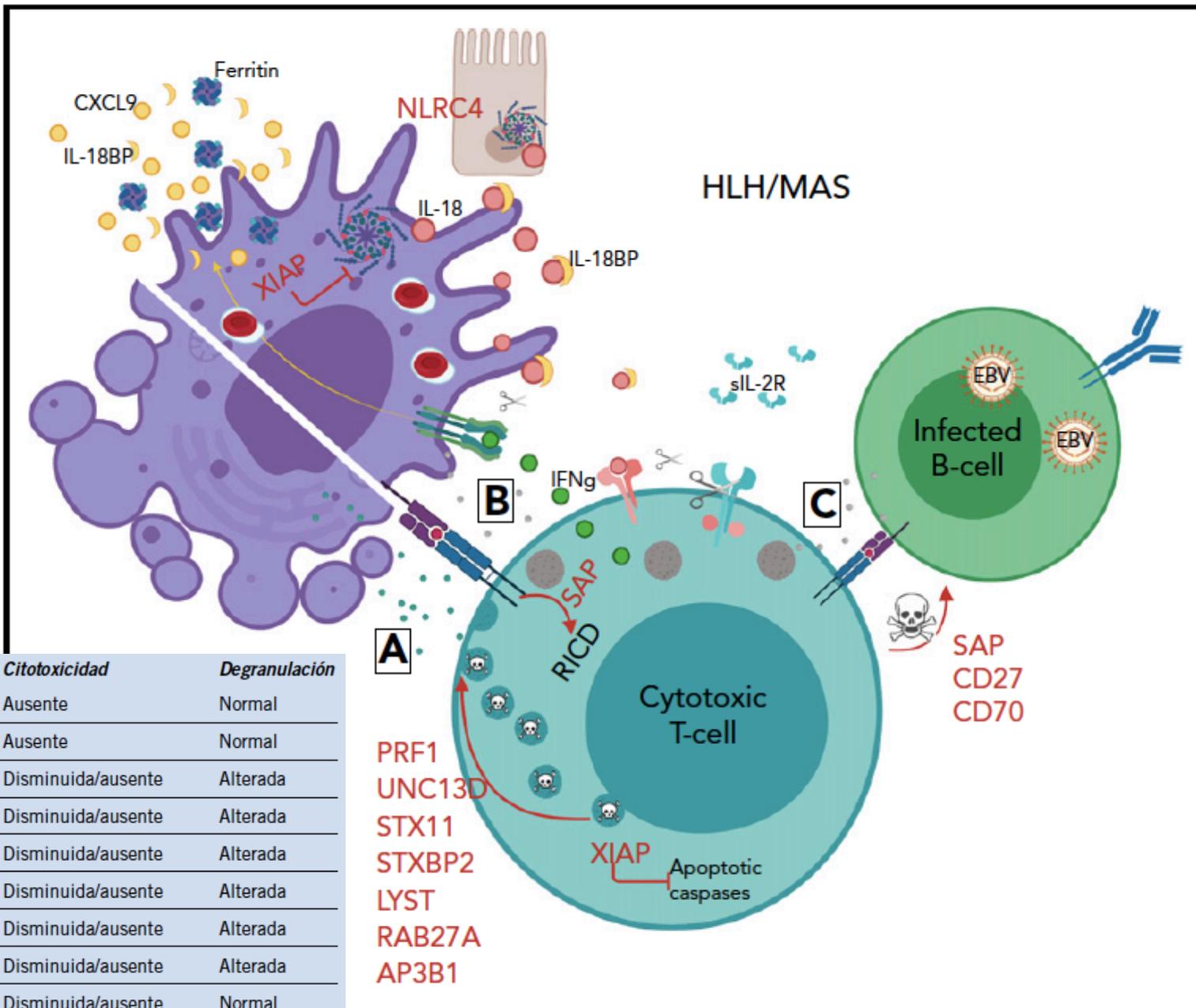
# Fisiopatología



Hiperrespuesta inflamatoria favorecida por el estímulo constante de las APC y por la ausencia de retroalimentación negativa.

CTL, NK y macrófagos activados proliferan en los tejidos de manera incontrolada, favoreciendo el entorno inflamatorio mediante la secreción de mediadores inflamatorios (IL-1, IL-6, IFN gamma, TNF alfa, IL-8, IL-10, IL-18).

# HLH Primaria



HLH	Gen	Proteína	Defecto	Citotoxicidad	Degranulación
FHLH-1	Desconocido			Ausente	Normal
FHLH-2	<i>PRF1</i>	Perforina	Contenido vesícula	Ausente	Normal
FHLH-3	<i>UNC13D</i>	Munc13-4	Cebado vesícula	Disminuida/ausente	Alterada
FHLH-4	<i>STX11</i>	Sintaxina-11	Ensamblaje vesícula	Disminuida/ausente	Alterada
FHLH-5	<i>STXBP2</i>	Munc18-2	Fusión vesícula	Disminuida/ausente	Alterada
GS2	<i>RAB27A</i>	Rab27a	Fisión vesícula	Disminuida/ausente	Alterada
CHS	<i>LYST</i>	Regulador tráfico lisosomal	Tráfico vesícula	Disminuida/ausente	Alterada
H-P2	<i>AP3B1</i>	Adaptador proteína-3 (b1)	Tráfico vesícula	Disminuida/ausente	Alterada
XLP1	<i>SH2D1A</i>	SAP	Vías activadoras linfocitos	Disminuida/ausente	Normal
XLP2	<i>BIR4</i>	XIAP	Inhibición apoptosis	Disminuida/ausente	Normal

# Fisiopatología de la linfohistiocitosis hemagocítica (HLH)

## Alteración inmunitaria

- Descenso o ausencia de actividad NK
- Defecto genético/adquirido de citotoxicidad
- Historia familiar de HLH
- Episodio previo de HLH o citopenias
- Marcadores de citotoxicidad alterada

## Activación inmune

- Fiebre
- Hepato/esplenomegalia
- Hiperferritinemia
- Elevación de CD25 soluble

## Fenómenos inmunopatológicos

- Citopenias
- Hipofibrinogenemia/hipertrigliceridemia
- Hemafagocitosis
- Hepatitis
- Afectación de SNC

# Clínica: variable

- Importante rápida sospecha clínica inicial.
- En algunas ocasiones, la forma de presentación será aguda, en el contexto de un paciente crítico, especialmente en las formas primarias.

Fiebre persistente

Hepatoesplenomegalia

Afectación del SNC  
(1/3).  
Similar a una encefalitis

Linfoadenopatías

Erupción cutánea

Ictericia

## Fiebre persistente

Síntoma guía en la mayoría de las ocasiones (90%).

Fiebre persistente + elevación de parámetros inflamatorios, justifica el estudio HLH.

## Falla hepática

Presencia de FHA → plantear posibilidad diagnóstica.

Es característica, la infiltración tisular linfocitaria.

Criterios diagnósticos de FHA + parámetros que definen HLH.

## Alteraciones en la coagulación

Un 95% de los pacientes presentarán parámetros sugerentes de CID.

## Citopenias

Anemia y trombopenia.

Mielograma: normal, hipo o hiper celularidad.

Presencia de hemofagocitosis oscila entre el 25-100% de los casos.



## Alteraciones cutáneas

- Hasta el 65% de los pacientes.
- Varían desde un rash máculopapuloso generalizado, eritrodermia, edema o paniculitis.
- Puede simular un cuadro Kawasaki-like.

## Afectación pulmonar

- Pueden aparecer infiltrados alveolares e intersticiales en el contexto de fracaso respiratorio agudo.
- Mortalidad hasta en un 88% de los casos.

## Afectación neurológica

- 1/3 de los casos.
- Desde crisis convulsivas, fluctuación del nivel de consciencia similar a una encefalitis, meningismo, alteraciones en la marcha, disartria o alteraciones en los pares craneales.

**Table 2** Clinical features of HLH children in the present study

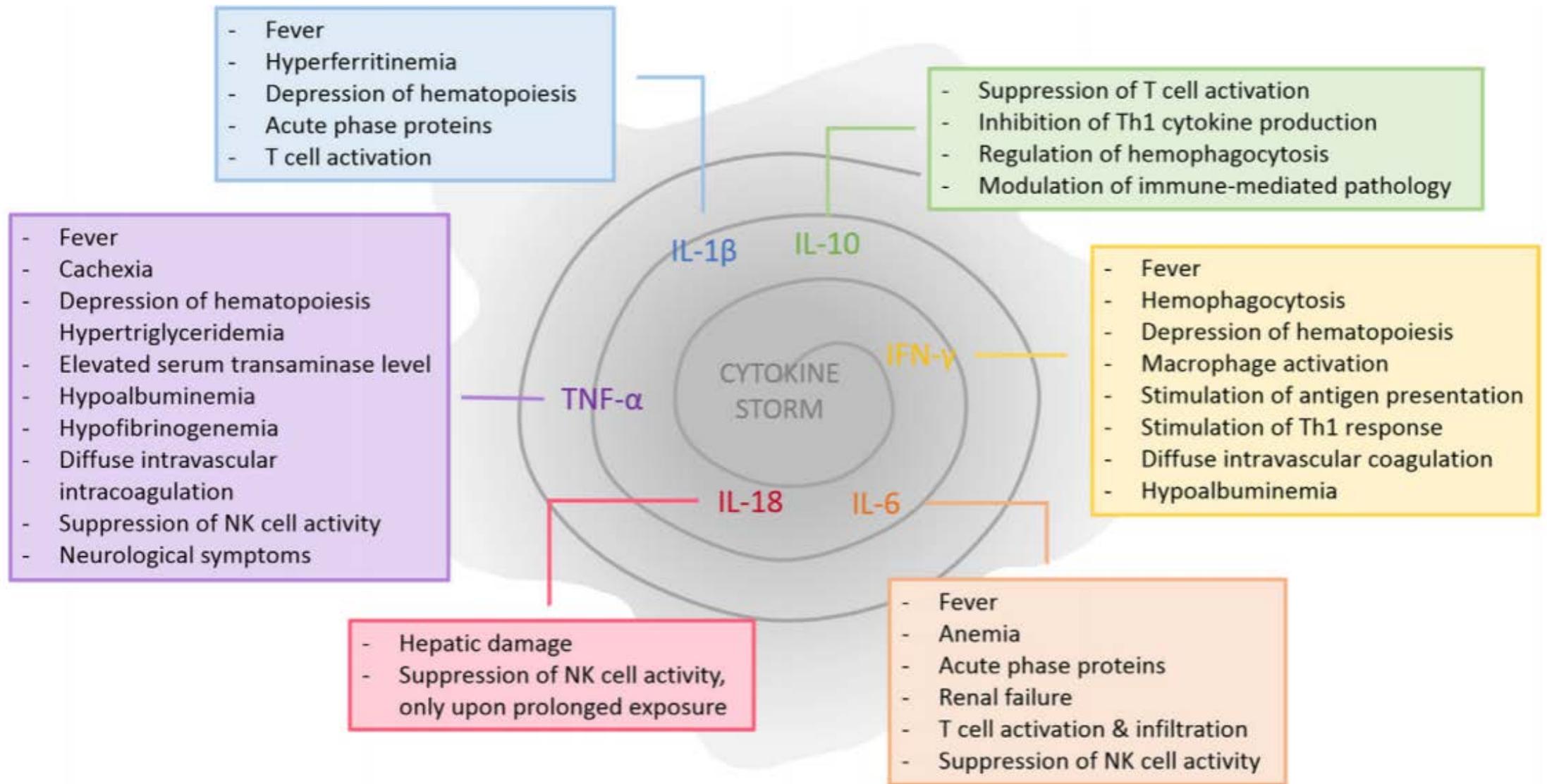
Clinical feature	Primary HLH (%) ( <i>n</i> = 7)	Secondary HLH (%) ( <i>n</i> = 45)
Fever	100	100
Rash	42.8	24.4
Organomegaly	100	86.6
Lymphadenopathy	0	8.8
Respiratory distress	42.8	53.3
CNS involvement	28.5	31.1
PICU stay	85	54.2
Ventilation	42.8	44.4
Inotrope	42.8	37.7
Dialysis	28.5	11.1
Superadded infections	42.8	17.7

*CNS* Central nervous system, *PICU* Pediatric intensive care unit

**Tabla 1** Manifestaciones clínicas y de laboratorio. Mecanismos productores

Manifestaciones cardinales	
<i>Manifestaciones</i>	<i>Mecanismo productor</i>
Fiebre	Elevación de IL-1 e IL-6
Pancitopenia	Elevación de TNFa y hemofagocitosis
Hipertrigliceridemia	TNFa inhibe la lipoproteinlipasa
Hiperferritininemia	La ferritina es secretada por los macrófagos activados por el IFN gamma
Hipofibrinogenemia	El activador del plasminógeno es secretado por los macrófagos activados y causa una hiperfibrinólisis
Niveles altos de CD25s (receptor soluble de interleucina-2)	Los linfocitos activados son la fuente de CD25s
Hepatoesplenomegalia	Infiltración multiorgánica por linfocitos y macrófagos (histiocitos) activados
<i>Otras manifestaciones</i>	
Clínicas: linfadenopatías, disfunción hepática, diátesis hemorrágica, edema, síntomas neurológicos, fallo multiorgánico	
De laboratorio: leucopenia (linfopenia), hipoproteinemia, hipoalbuminemia, hiponatremia, hipertransaminasemia, hiperbilirrubinemia, elevación de LDH, elevación de D-dímeros	

Adaptado de Brisse et al.<sup>8</sup>.



# Consideraciones

## Paciente crítico con cuadro “sepsis-like”

- Cuadro prácticamente indistinguible de una sepsis grave en el que la clave diagnóstica es la gravedad del espectro inflamatorio.

## HLH en paciente con patología autoinmune (SAM)

- Pacientes con AIJ pueden desarrollarlo en un 10%.
- Ocasionalmente, puede ser la forma de debut de la enfermedad o ser desencadenado por el tratamiento inmunosupresor.
- Suele cursar con citopenias no tan marcadas, así como con cifras más elevadas de fibrinógeno.

## HLH en paciente inmunocomprometido

- Pacientes con diagnóstico de inmunodeficiencia primaria o en pacientes con estado de inmunosupresión secundario a tratamiento.
- En este grupo, generalmente, un agente infeccioso actúa a modo de desencadenante.

# Diagnóstico

**Tabla 1. Criterios diagnósticos de síndrome hemofagocítico del estudio HLH-2004**

El diagnóstico se establece si al menos uno de los siguientes se cumple (A o B):

A) Diagnóstico molecular con análisis genético consistente con linfohistiocitosis hemofagocítica

B) Reunir 5 de los siguientes 8 criterios:

1. Fiebre
2. Esplenomegalia
3. Citopenias en sangre periférica  $\geq$  a 2 linajes:  
Hemoglobina  $<$  9 g/dL  
Plaquetas  $<$  100.000/ $\mu$ L  
Neutrófilos  $<$  1.000/ $\mu$ L
4. Hipertrigliceridemia de ayunas  $\geq$  265 mg/dL y/o hipofibrinogenemia  $<$  1,5 g/L
5. Hemofagocitosis en médula ósea, linfonodos o bazo (puede ayudar realizar aspirado de médula ósea seriado)
6. Actividad NK baja o ausente, de acuerdo a la referencia del laboratorio local
7. Ferritina  $>$  500  $\mu$ g/L
8. CD25 soluble elevado (Receptor de IL-2)  $>$  2.400 U/mL

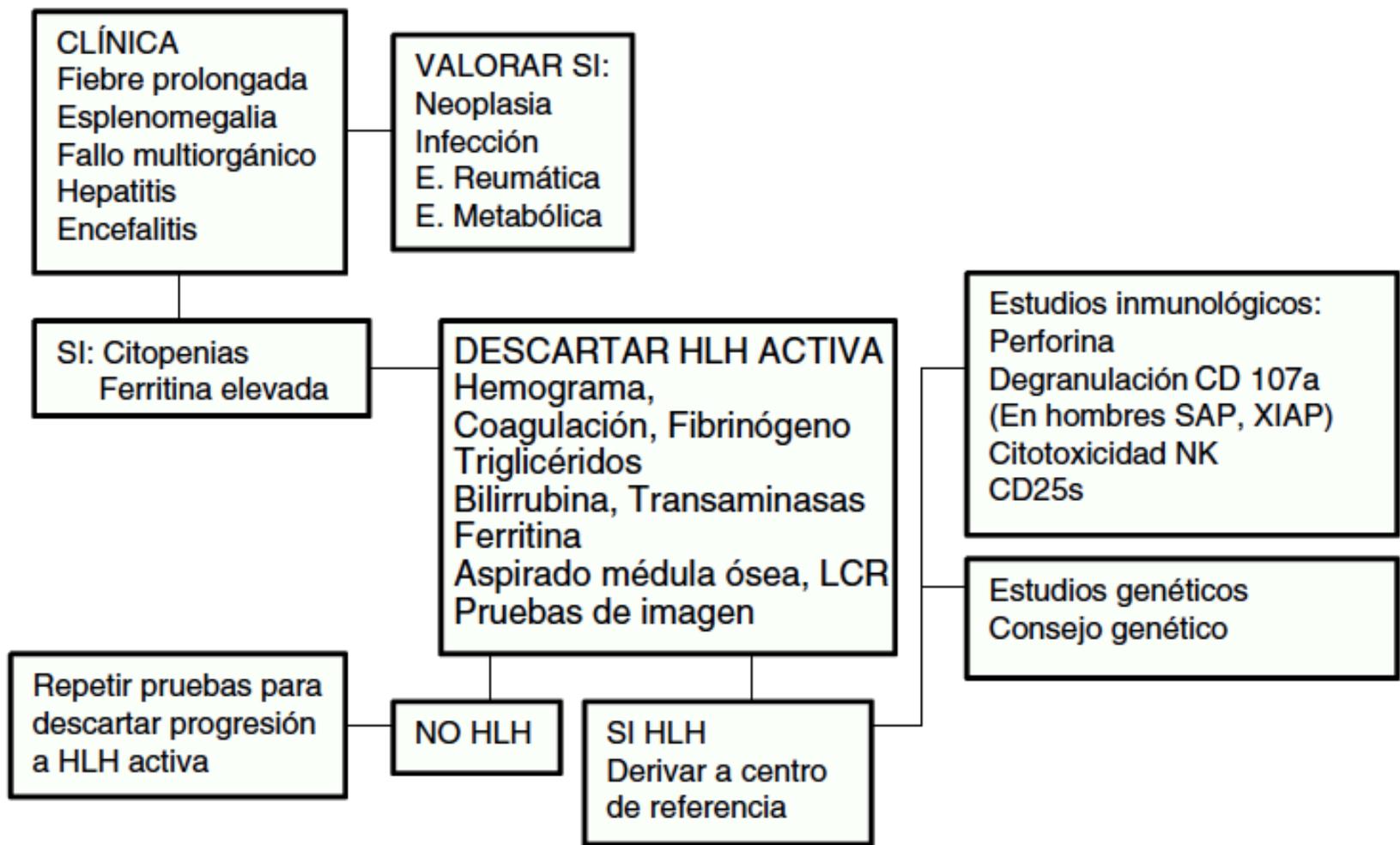
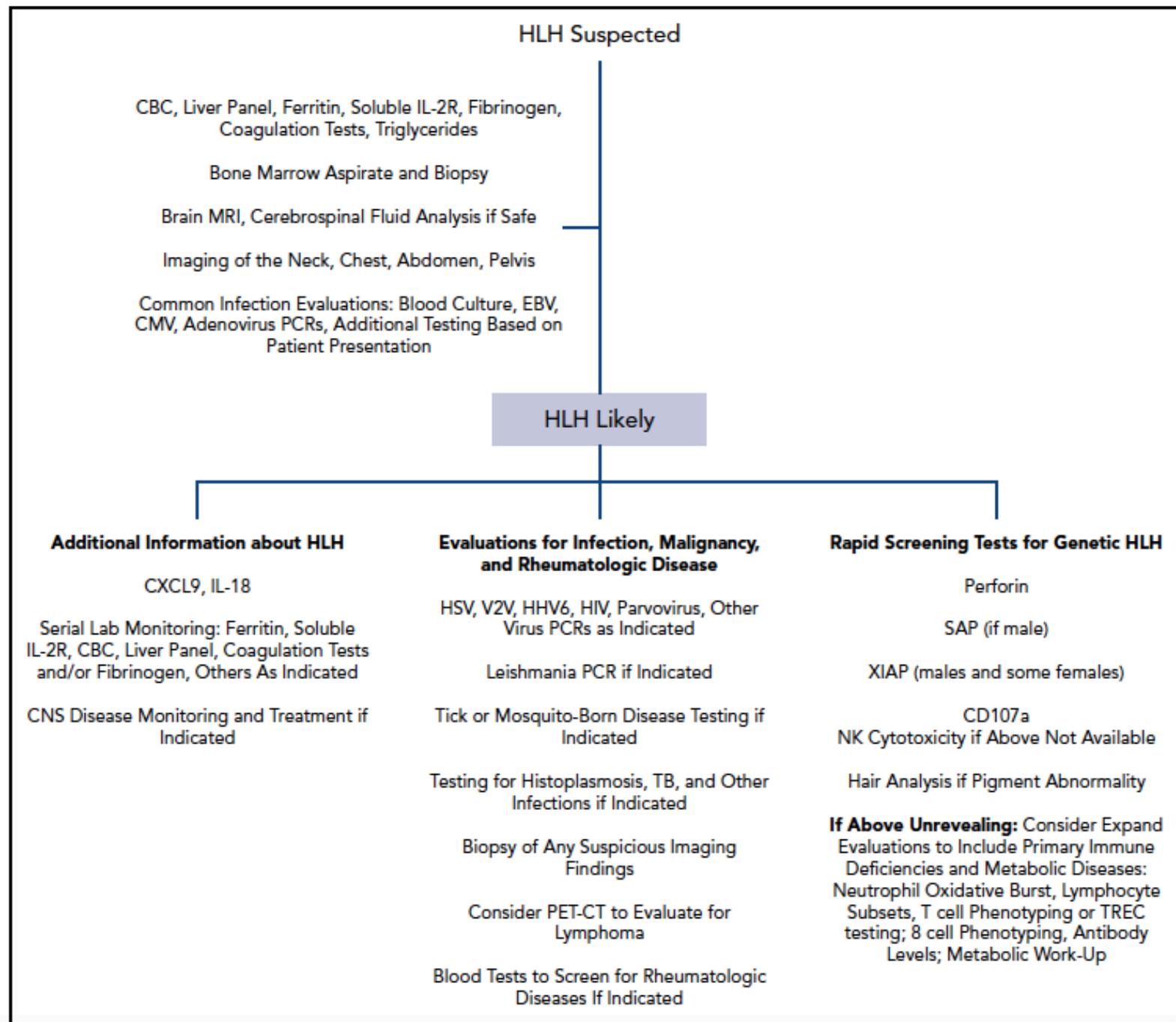


Figura 2 Algoritmo diagnóstico. Esquema adaptado de Cincinnati Children's HLH Diagnostic Strategy en: [www.cincinnatichildrens.org/dchi](http://www.cincinnatichildrens.org/dchi)



### Tabla V. Diagnóstico diferencial de la linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH)

- Origen infeccioso:
  - Fiebre de origen desconocido
  - Sepsis grave
  - Infecciones víricas: VEB, CMV, SARS-CoV-2 y VHS
  - Parasitosis: leishmania
- Hepatopatías que cursen con fallo hepático agudo
  - Hepatitis aloinmune gestacional (GALD): presentación en periodo neonatal
- Coagulopatías
- Hemopatías:
  - Histiocitosis de células de Langerhans
  - Síndrome de Castleman
  - Leucemia aguda
  - Linfoma
- Tumores sólidos
- Reacciones alérgicas
- Cuadros con afectación neurológica:
  - Meningitis/Meningoencefalitis vírica/bacteriana
  - Encefalomiелitis diseminada autoinmune (ADEM)
  - Vasculitis
  - Encefalitis de Rasmussen's
  - FIRES (*febril infection-related epilepsy*)
  - Encefalopatía necrotizante aguda
- Enfermedades autoinmunes:
  - Esclerosis múltiple
  - Síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS)
  - Enfermedad de Kawasaki
- Errores innatos del metabolismo:
  - Osteopetrosis
  - Enfermedad de Wolman
  - Enfermedad de Gaucher
- Otros: interferonopatías

# Diagnóstico Diferencial

## Tratamiento

- Objetivo general: supresión y control de la hiperinflamación e hipercitocinemia y la eliminación de células activadas e infectadas.
- En HLH primario, el único tratamiento curativo es el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) para corregir el defecto de citotoxicidad.
- El tratamiento debe ajustarse a la gravedad clínica y evolución.

### Tabla 5 Fármacos más utilizados según la gravedad y características del SHF

---

Dexametasona o metilprednisolona

Inmunoglobulinas

Ciclosporina A

Etopósido

Anakinra

Timoglobulina

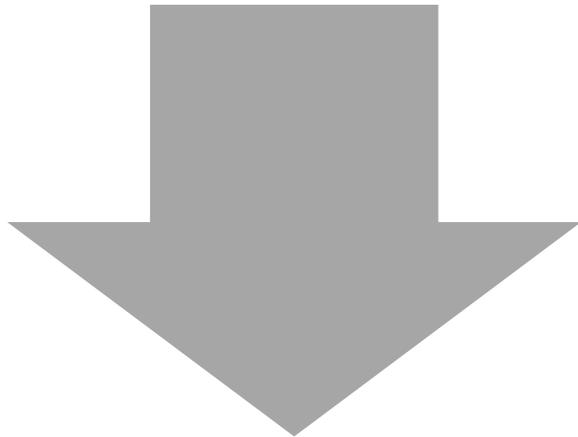
Alemtuzumab

Rituximab

---



Casos graves: requieren terapia específica y medidas de soporte intensivo de forma empírica y urgente.



Casos leves: responden a tratamientos menos agresivos.

# Formas graves

---

Ingreso en UCI: VM, soporte hemodinámico, transfusiones.

---

Se aconseja consultar con expertos y trasladar a los pacientes graves a centros terciarios.

---

La búsqueda exhaustiva del agente causante, identificación microbiológica y administración de terapia antibiótica, antifúngica, antiviral o antiparasitaria adecuada son fundamentales.

---

Asociar tratamiento específico.



En casos graves y progresivos, se recomienda empezar a tratar en base a una fuerte sospecha clínica.



Las formas moderadas suelen responder bien a corticoides e inmunoglobulinas, pero los casos más graves deben tratarse con combinaciones de fármacos inmunosupresores o citotóxicos.



Sin tratamiento, el pronóstico de SHF es muy malo, especialmente en formas genéticas.

La introducción del etopósido en los 90' representó un importante avance terapéutico.

Protocolo HLH-94: basado en la combinación de dexametasona, etopósido, ciclosporina-A y TPH en pacientes con formas familiares, recidivantes o severas y persistentes → mejoría en la supervivencia global.

Estudio HLH-2004 demostró el beneficio de esteroides y etopósido.

---

Otros estudios: buenos resultados con gammaglobulina antitimocítica (ATG), alemtuzumab (anticuerpo anti-CD52) o rituximab (anticuerpo anti- CD20).

---

En formas refractarias se han observado respuestas a anakinra, alemtuzumab, tocilizumab, etanercept o ruxolitinib.

---

La duración del tratamiento varía según la evolución y respuesta.

Terapia inicial es un puente hasta el trasplante: intenta conseguir la remisión y búsqueda del mejor donante disponible.

En formas secundarias, la duración puede ser de pocos días o semanas si alcanza la remisión clínica, vigilando aparición de recaídas posteriores.

En formas recidivantes puede ser necesario reiniciar el tratamiento específico y considerar el trasplante.

# Formas Secundarias

Recomendaciones están menos establecidas.

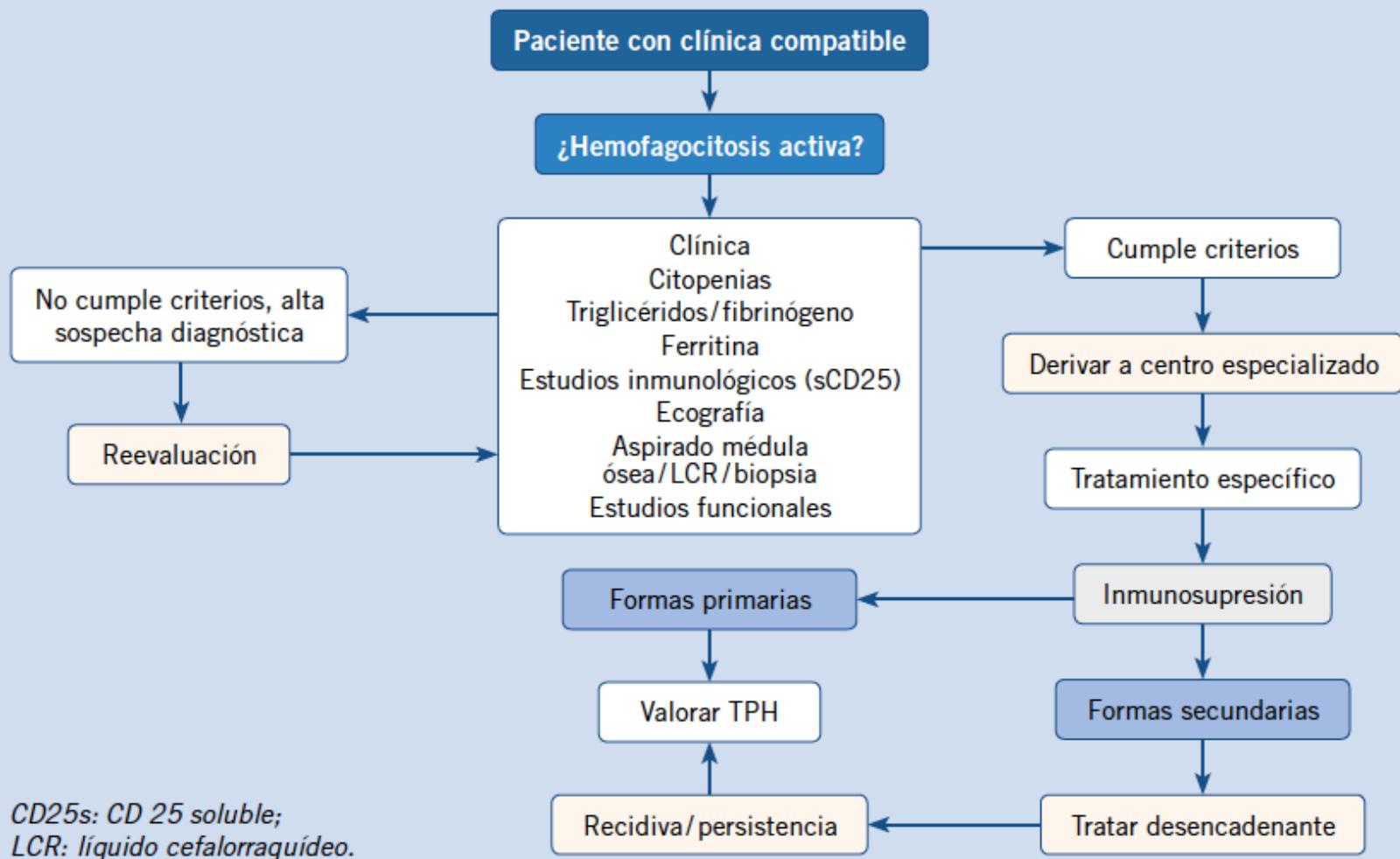
Evitar tratamientos prolongados.

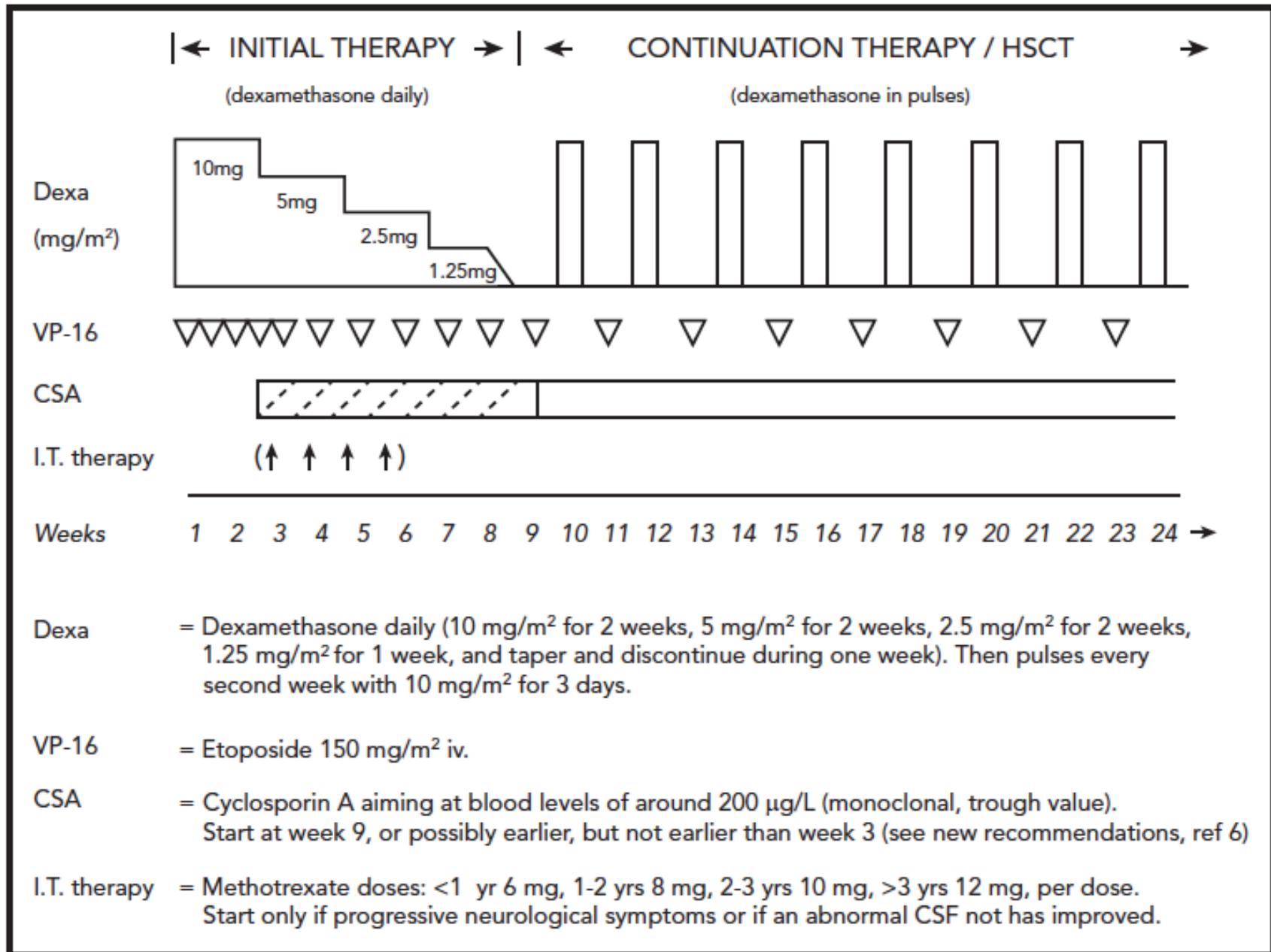
En formas graves asociadas a infecciones como VEB puede ser necesaria terapia intensiva incluso con etopósido o TPH. **(RITUXIMAB)**

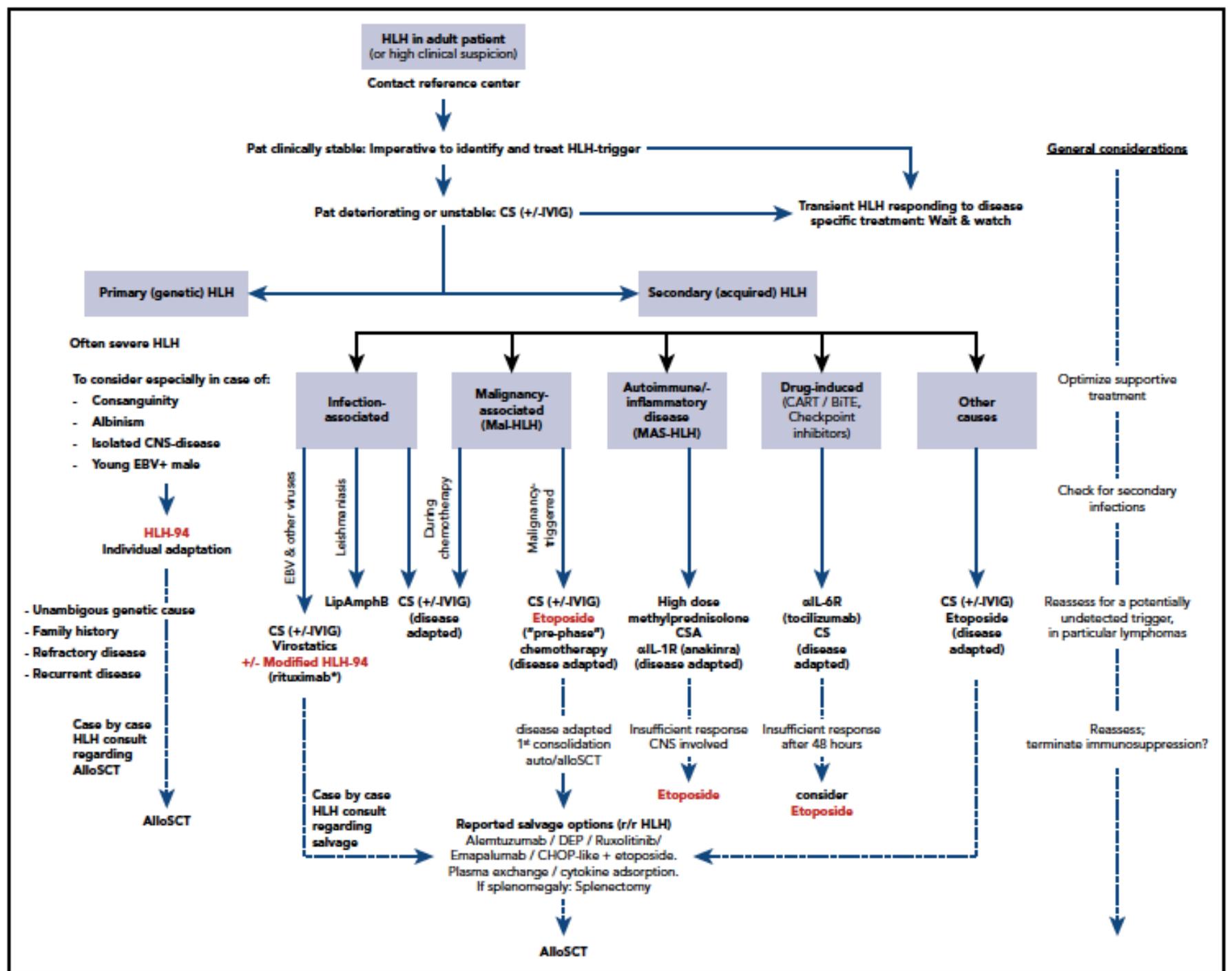
El manejo de HLH asociados a malignidad es muy complejo por la necesidad de combatir la neoplasia + HLH al mismo tiempo.

En SAM, como tratamiento de primera línea se propone los corticoides a dosis altas + IGIV, como segunda línea anakinra (inhibidor de interleukina-1), considerar ciclosporina y excepcionalmente requieren etopósido.

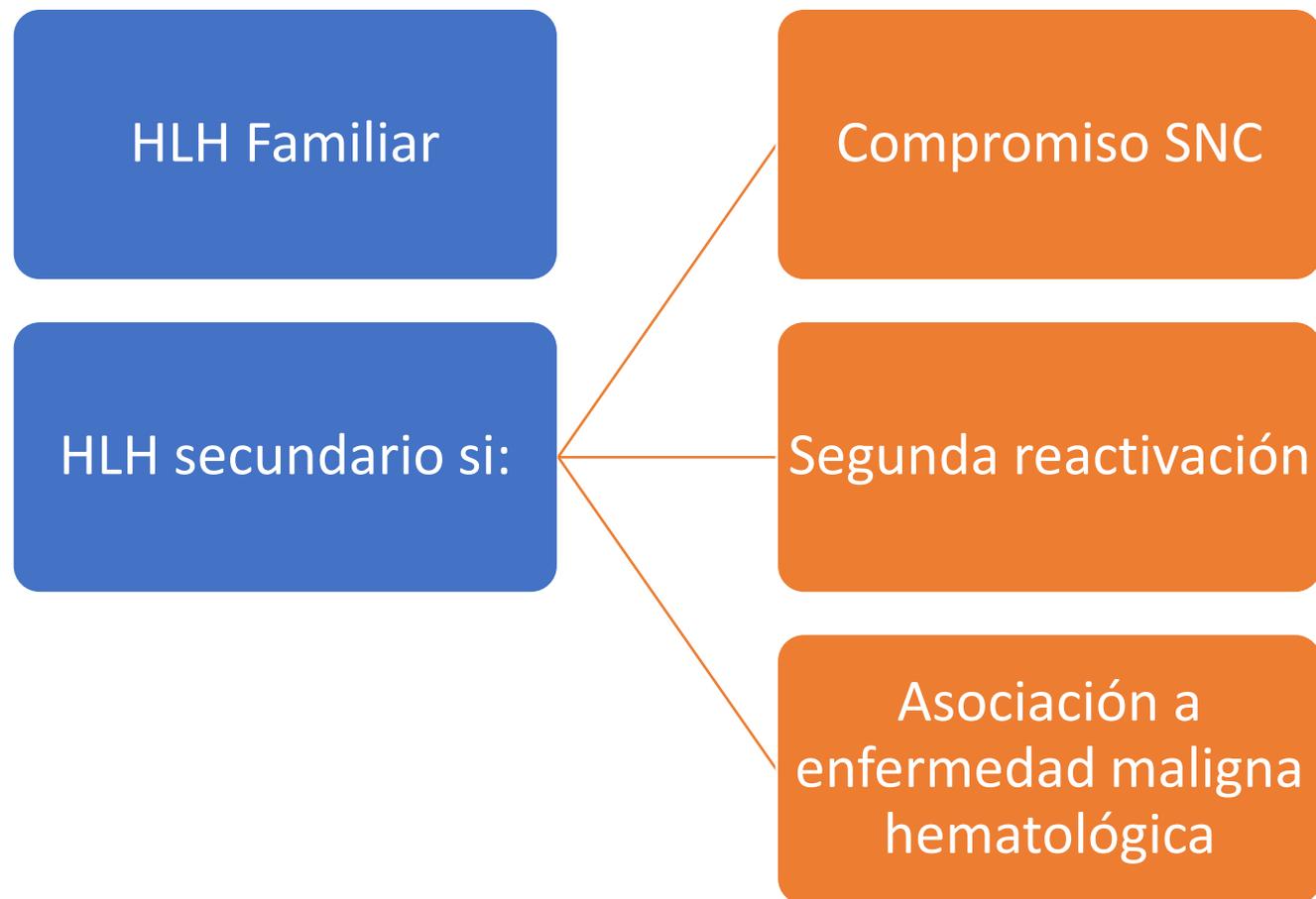
## Algoritmo. Manejo de paciente con sospecha de síndrome hemofagocítico







# Indicación de TPH



## **Criterios de enfermedad no activa (resolución):**

Los criterios que se emplean para determinar si la terapia continúa después de las 8 semanas son:

- Ausencia de fiebre.
- Resolución de esplenomegalia (puede persistir en algunos pacientes una esplenomegalia de tipo moderada, pero aislada).
- Ausencia citopenias (hemoglobina  $\geq 9$  g/dL, plaquetas  $\geq 100.000$  células/uL, RAN  $\geq 500$  células/uL).
- Ausencia de hipertrigliceridemia ( $< 3$ mmol/L o  $< 265$  mg/dL).
- Ausencia de hiperferritinemia  $\geq 500$  ug/L.
- LCR normal (para pacientes que lo tuvieron previamente alterado).
- Disminución del Receptor soluble IL-2 (sCD25 soluble) sérico.

## Mensaje Final

- HLH es una urgencia médica que los pediatras deben saber identificar en un paciente con fiebre y afectación progresiva del estado general.
- Debido al riesgo de una rápida progresión a falla multiorgánica y de afectación del SNC con secuelas a largo plazo, éstas son las consecuencias más graves de un retraso en el diagnóstico.
- Los criterios diagnósticos y la búsqueda del factor desencadenante son claves para poder instaurar un tratamiento dirigido, que neutralice el desencadenante y frene la hiperinflamación.