



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY



Clínica
Médica
B

Hospital de Clínicas
Facultad de Medicina
UDELAR

Ateneo Clínico

Unidad Académica Clínica Médica B

Síndrome Hemofagocítico del Adulto

Tutor CEDA SASA: Asist. Dra. Devoto, N.

Tutores CEDA COSEM: Prof. Agda. Dra. Fraga, L.; Prof. Adj. Dr. García, F.

Dr. Banega, R. - Residente 4er año, Sanatorio Americano

Dra. de Leon, C. - Residente 2 año, COSEM

Dra. Bentos-Pereira, C. - Residente 1 año, COSEM



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY



Hoja de ruta

Presentación del caso clínico

Revisión de lectura:

- Conceptos generales
- Clasificación y nomenclatura
- Etiología
- Patogenia
- Epidemiología
- Aspectos clínicos
- Diagnóstico
- Tratamiento

Mensajes finales



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY



Caso clínico

SF. 25 años. Procedente de San José. Administrativa, Kinesiologa y Estudiante terciaria.

AP:

- Trastorno del humor depresivo en tratamiento con Fluoxetina.
- No hábitos tóxicos.
- Sin otros antecedentes médico-quirúrgicos destacables.

AGO:

- Nuligesta
- Ciclo menstrual regulares. ACO

AF: sin antecedentes de relevancia.



Caso clínico

MC: tumoración axilar.

EA: 8 días previo a la consulta inicia dolor axilar izquierdo constatando tumoración dolorosa con elementos fluxivos.

Agrega en la evolución astenia, adinamia y fiebre de hasta 40°C con cucho solemne, dolor abdominal epigástrico, intolerancia digestiva alta y síndrome pigmentario.

Primera consulta en San José, no se cuenta con examen físico inicial.

PLANTEOS CLÍNICOS:

1. Cuadro agudo de abdomen?
2. Colangitis aguda? Simple? Séptica?
3. Bacteriemia a punto de partida de IPPB?



Caso clínico

Se solicita analítica inicial de la cual se destaca:

- Linfopenia 0.5 k/uL
- Plaquetopenia de 80 k /UI
- FyEH: TGP 250 U/L TGO 300 U/L , FA 125 U/L, BT 5 mg/dl , a predominio BD

TC de abdomen y pelvis, a destacar: vía biliar intrahepática dilatada, coledoco colapsado, vesícula severamente distendida. Ascitis leve. Esplenomegalia.

PLANTEO CLÍNICO: colangitis aguda, se traslada a emergencia.



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY



Caso clínico

Se realiza relevo infeccioso completo.

En la evolución instala taquicardia supraventricular con hipotensión arterial que requiere vasopresores. Persiste febril.

Con planteo de shock séptico a punto de partida hepatobiliar ingresa a Unidad de Cuidados Intensivos.

En las primeras 36 hs en UCI evolución tórpida, profundización de plaquetopenia y linfopenia con peoría del FyEH. Instala SDRA con derrame pleural bilateral que requiere colocación de drenajes pleurales.



Caso clínico

Se realiza nueva ronda analítica, a destacar:

- Hemograma: Hb 9 g/dl , GB:3.2 k/uL Linfocitos 0,2 k/uL , Plaquetas 20 k/uL.
- EyEH: BT 11,92 mg/dl BD 11.07 mg/ dl , LDH 972 UI/ DL , GGT 290 UL.
- RFA: Procalcitonina 0,5 ng/ml , PCR 150 mg/dl
- Serologías infecciosas: VIH/VDRL no reactivos; VHB perfil inmunizada con VHC y VHA no reactivos; Paul Bunnell negativo; CMV negativo; VHS no reactivo; Leptospirosis negativo

ColangioRNM: engrosamiento difuso de vesícula y vía biliar, sin evidencia de litiasis.



Caso clínico

EN SUMA: SF de 25 años, depresión sin otros antecedentes a destacar. Consulta por adenopatía axilar inflamatoria, fiebre con cucho solemne, dolor abdominal e intolerancia digestiva, síndrome pigmentario que evoluciona a shock constatando:

- Pancitopenia.
- Esplenomegalia.
- Poliserositis.

Planteo clínico inicial shock séptico a punto de partida hepatobiliar, descartándose en la evolución etiología infecciosa y litiásica.

PLANTEOS CLÍNICOS:

1. Enfermedad Autoinmune Sistémica?
2. Hemofagocitosis?



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY



Caso clínico

Se solicitan anticuerpos AAF, FR, ENA , ANA **negativos**.

Valorada en conjunto con Hematología se completa valoración analítica:

- Ferritina 9133 ng/ ml
- Lipidograma: triglicéridos 224 mg/dl, CT 93 mg/dl , LDL 42 mg/dl
- Receptores solubles de interleukina 2 (IL-2) 10.722 U/ml
- Mielograma de MO: médula ósea rica, polimorfa, macrófagos con eritrocitos y plaquetas su interior.

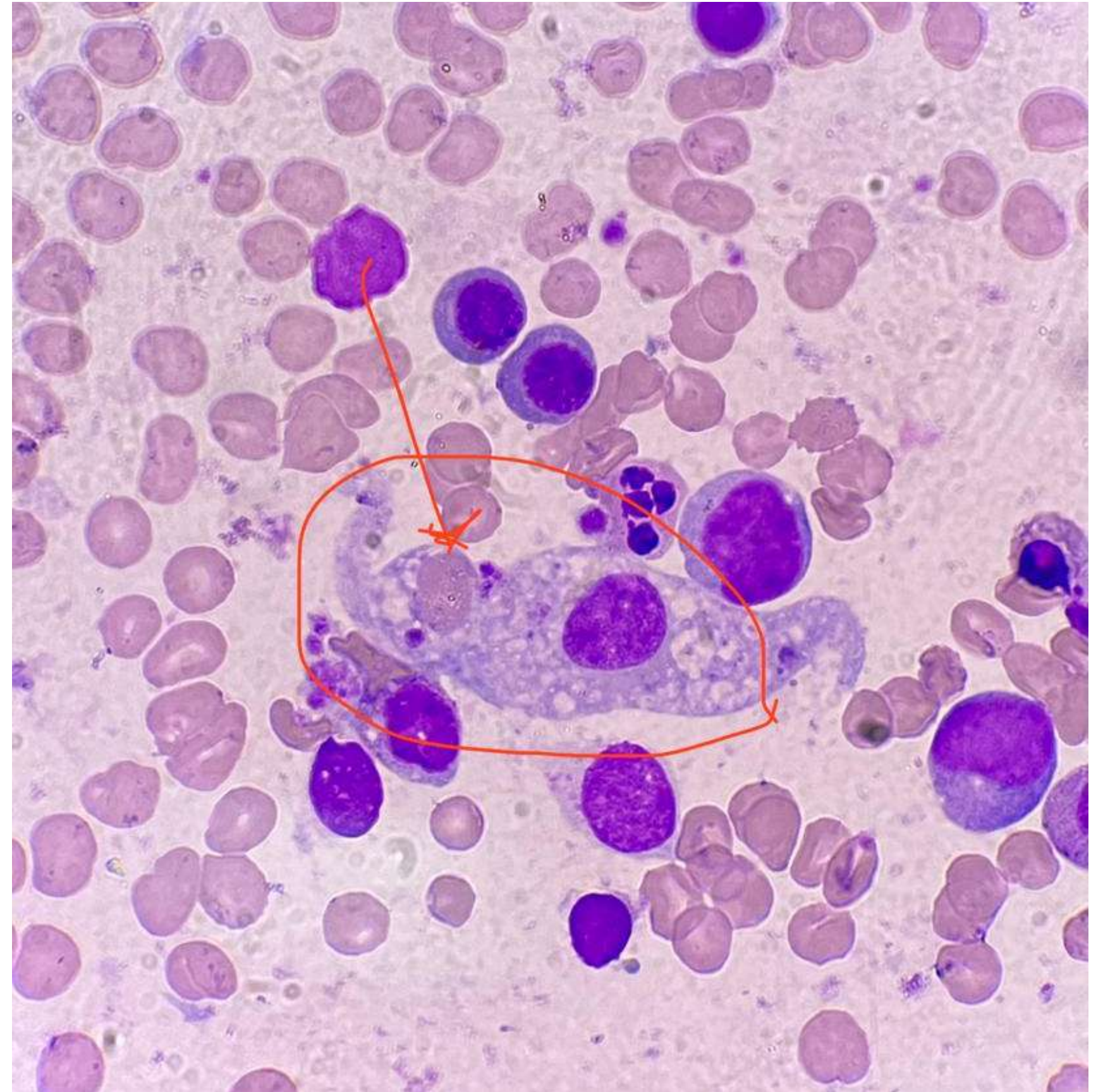
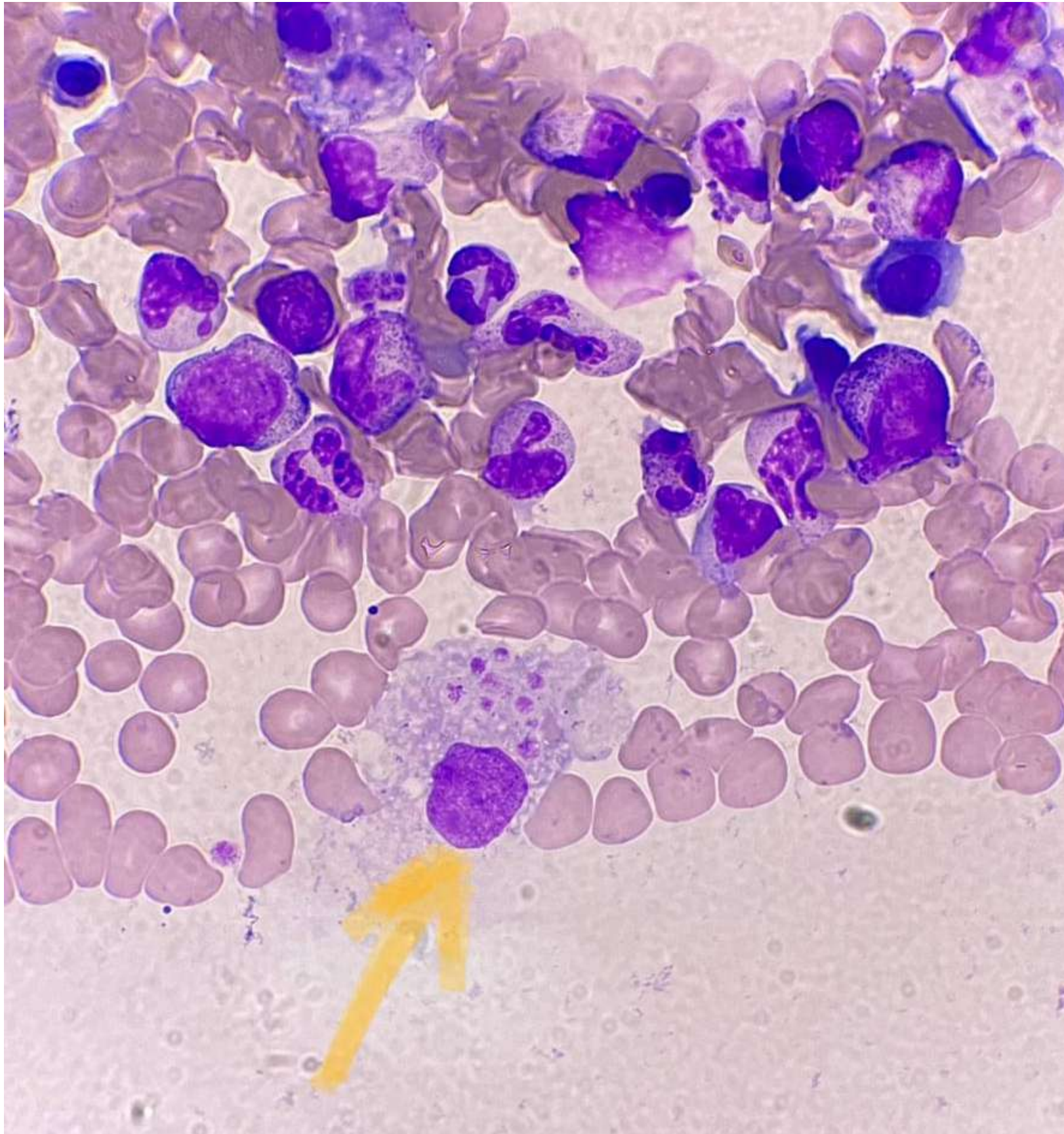
PLANTEO CLÍNICO: SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO DEL ADULTO



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY



Hospital de Clínicas
Facultad de Medicina
UDELAR





UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY



Caso clínico

Se comienza tratamiento específico según **protocolo HLH- 94**.

1. **Dexametasona:**

- 10 mg/m² por 2 semanas :
- 5 mg/ m² por 2 semanas
- 2,5 mg/ m² por 2 semanas
- 1,2 mg/m² por 1 semana

2. **Etopósido:**

- 150 mg/m², 2 veces por semana por 2 semanas
- 150 mg/ m² 1 vez por semana completando 8 semanas

Se buscaron etiologías desencadenantes destacando:

- Ecografia mamaria sin alteraciones.
- TAC Body sin alteraciones lesiones.
- Mielograma con IFT excluye enfermedad hemato-oncológica.

Presenta buena evolucion, se otorga alta médica, pendiente realización de estudio genético para delucidar síndrome hemofagocítico primario.



REVISIÓN DE LECTURA

LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA

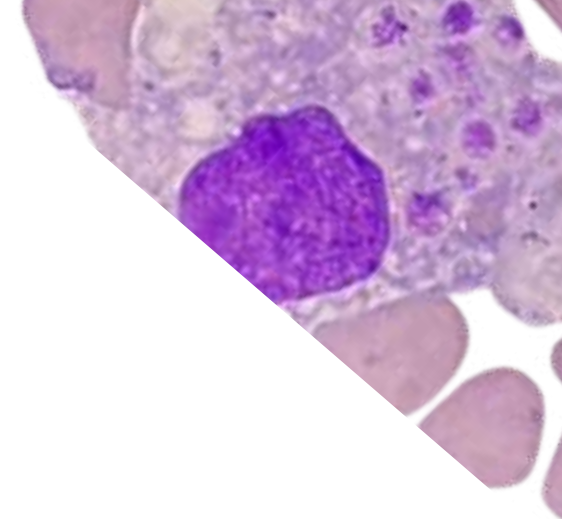


UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY



Conceptos generales

- **Hemofagocitosis linfohistiocítica (HLH):** síndrome hiperinflamatorio grave caracterizado por una activación descontrolada de linfocitos T citotóxicos, células NK y macrófagos, lo que lleva a una sobreproducción de citocinas proinflamatorias.
- Condición potencialmente mortal que requiere un diagnóstico y tratamiento rápidos para mejorar la supervivencia, especialmente en adultos, donde el pronóstico es a menudo desfavorable.





UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY



Epidemiología

- La prevalencia varía según el subtipo → **Primaria:** 1,2 / 1 M individuos
→ **Secundaria:** no esta establecida (1 / 100-000 individuos)
- Pico bimodal de distribución (16–30 años) y (56–70 años).
- Sin preferencia determinada por sexo femenino o masculino.

eClinicalMedicine

Part of THE LANCET *Discovery Science*

Epidemiology, characteristics, and outcomes of adult haemophagocytic lymphohistiocytosis in the USA, 2006–19: a national, retrospective cohort study

Extraído de: Abdelhay A, Ali E, Almaghrabi R, et al. Epidemiology, characteristics, and outcomes of adult haemophagocytic lymphohistiocytosis in the USA, 2006–19: a national, retrospective cohort study. eClinicalMedicine. 2023;62:102143. doi:10.1016/j.eclinm.2023.102143.



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY



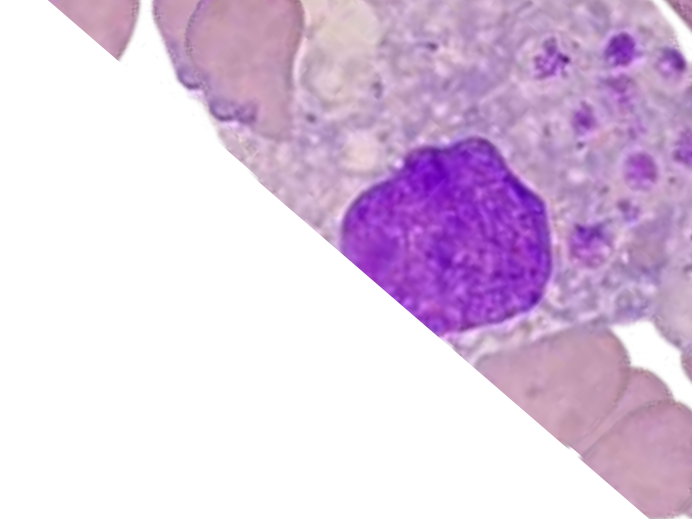
Nomenclatura

Linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH) es la terminología final actual.

- Histiocytic medullary reticulosis (1939)
- Familial hemophagocytic reticulosis (1952)
- Hemophagocytic lymphohistiocytosis (1991)

Clasificación

North American Consortium for Histiocytosis (NACHO) → HLH síndrome
→ HLH enfermedad
→ HLH mímica de enfermedad





Clasificación

2016, Histiocytic Society

PRIMARIA

Asociado a formas familiares, resultan de defectos en los genes que controlan la función de las células asesinas naturales (NK) y los linfocitos T citotóxicos. Es una condición autosómica recesiva.

SECUNDARIA

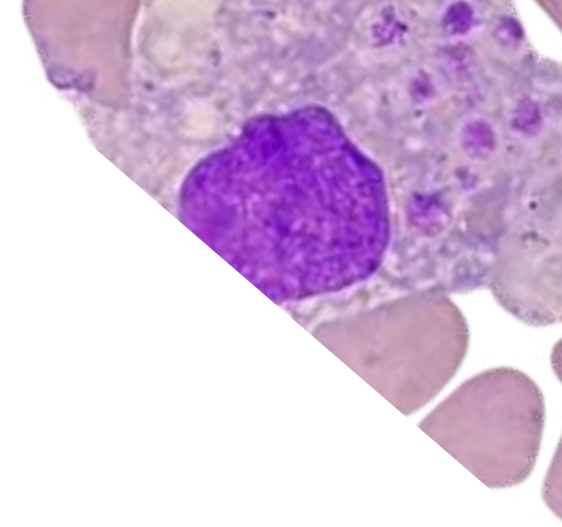
Se observa principalmente en adultos y ocurre después de una fuerte activación inmunológica que se produce debido a una infección sistémica, inmunodeficiencia o malignidad subyacente.

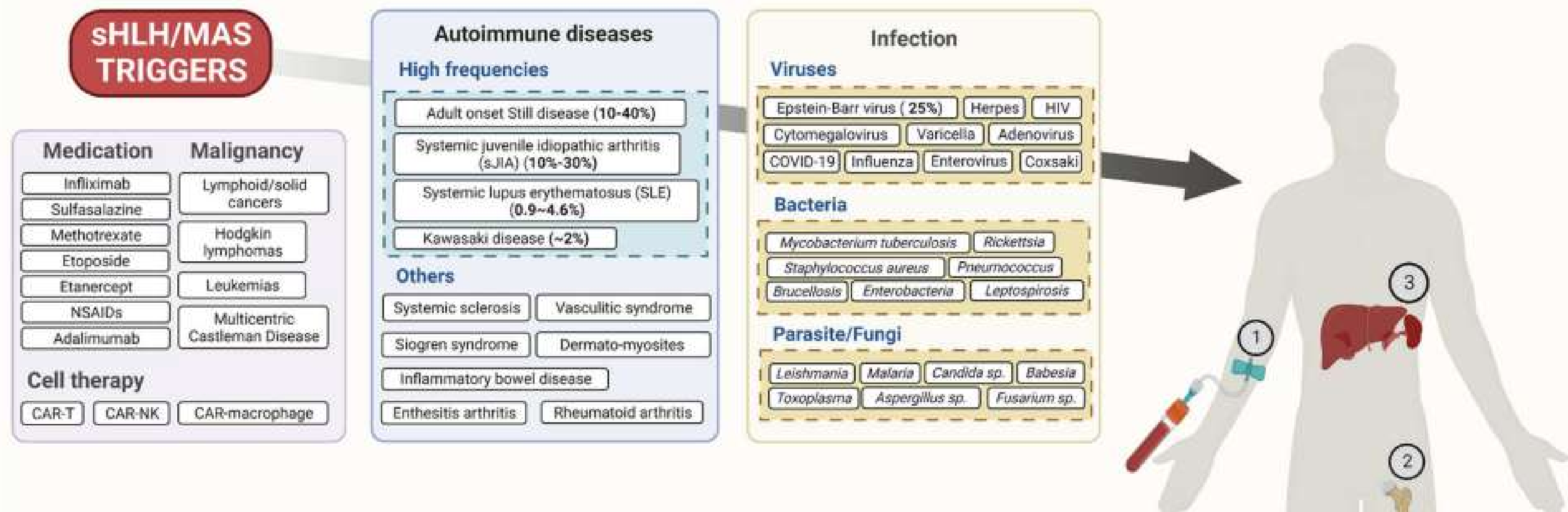
ORIGEN DESCONOCIDO



Defective immune function	Gene* (locus)	Syndrome	Clinical features	Laboratory findings
Cytotoxic granule content	<i>PRF1</i> (10q21-22)	FHL2		Decreased/absent perforin expression (FC)
Cytotoxic exocytosis pathway	<i>UNC13D</i> (17q2)	FHL3		Low CD107a expression (degranulation assay, FC)
	<i>STX11</i> (6q24)	FHL4		Low CD107a expression (degranulation assay, FC)
	<i>STXBP2</i> (19p13)	FHL5	Colitis, sensorineural hearing loss	Low CD107a expression (degranulation assay, FC)
	<i>RAB27A</i> (15q21)	GrisCELLi type 2	Hypopigmentation	Abnormal granule pattern in CBC and hair shafts, low CD107a expression
	<i>LYST</i> (1q42- 43)	Chediak- Higashi	Hypopigmentation	Abnormal granule pattern in CBC and hair shafts, low CD107a expression
Cytotoxic T-cell signaling	<i>SH2D1A</i> (Xq24-25)	XLP1 Duncan disease	EBV lymphoproliferation	Decreased/absent SAP expression, reduced NK T cells (FC), hypogammaglobulinemia
Inflammasome regulation, excess apoptosis, NOD signal	<i>BIRC4</i> (Xq25)		Refractory colitis, EBV lymphoproliferation	Decreased/absent BIRC4 protein expression, reduced NK T cells
Inflammasome constitutive activation	<i>NLRP4</i> (2p22.3)	XLP2	Recurrent autoinflammation, enterocolitis	High circulating IL-18 levels

Extraído de: Gil-Herrera J, Girschikofsky M, Jordan MB, Kumar A, van Laar JAM, Lachmann G, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. Blood. 2019;133(23):2465–77. doi:10.1182/blood.2018894618.





Extraído de: Nguyen TTT, Kim YT, Jeong G, et al. Immunopathology of and potential therapeutics for secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome: a translational perspective. Exp Mol Med. 2024;56:559–69. doi:10.1038/s12276-024-01182-6.

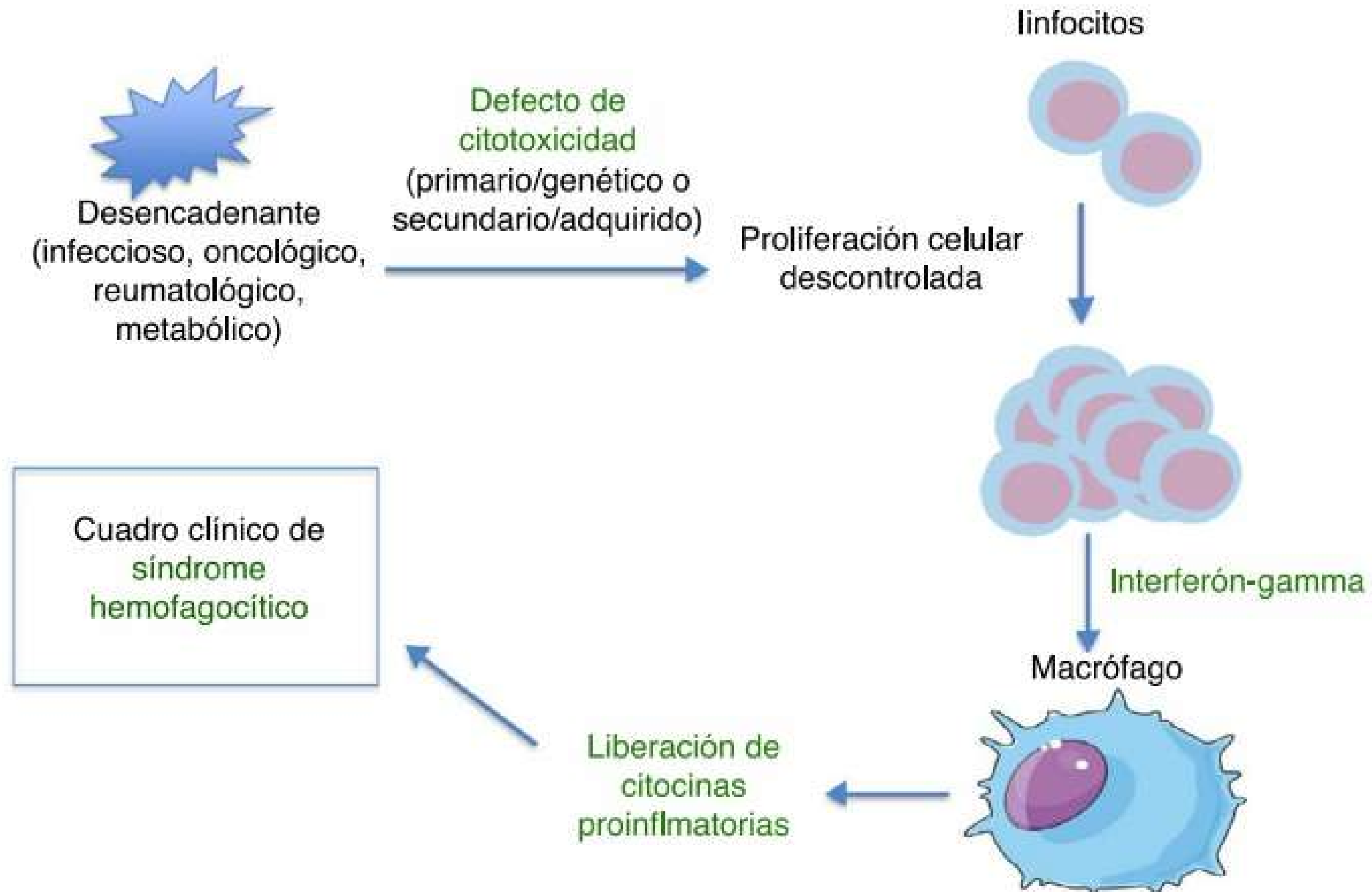
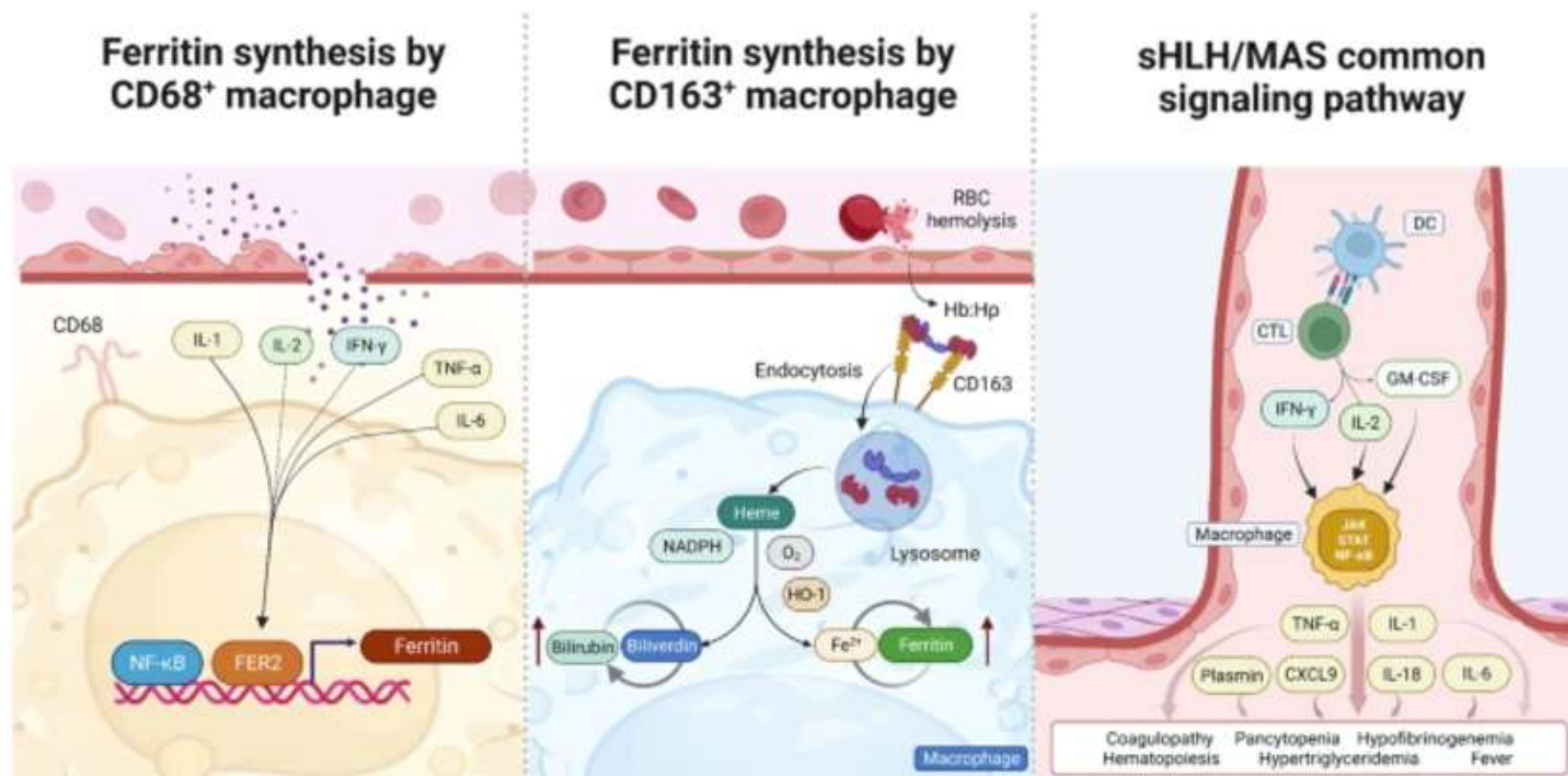
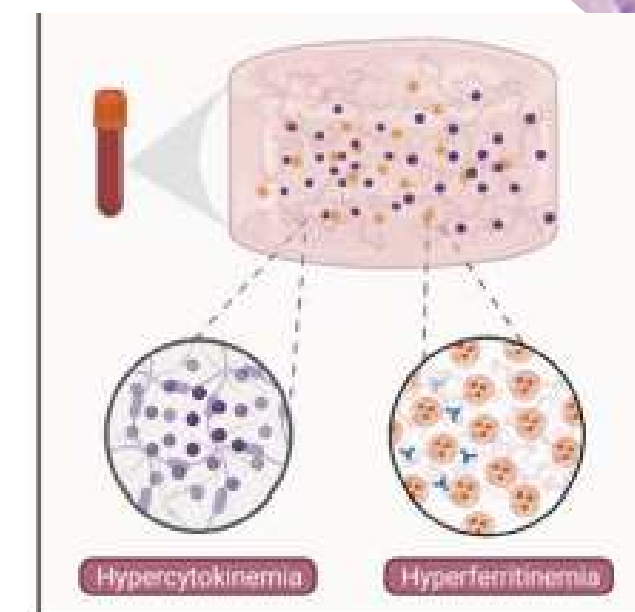


Figura 1 Fisiopatología general de los síndromes hemofagocíticos.

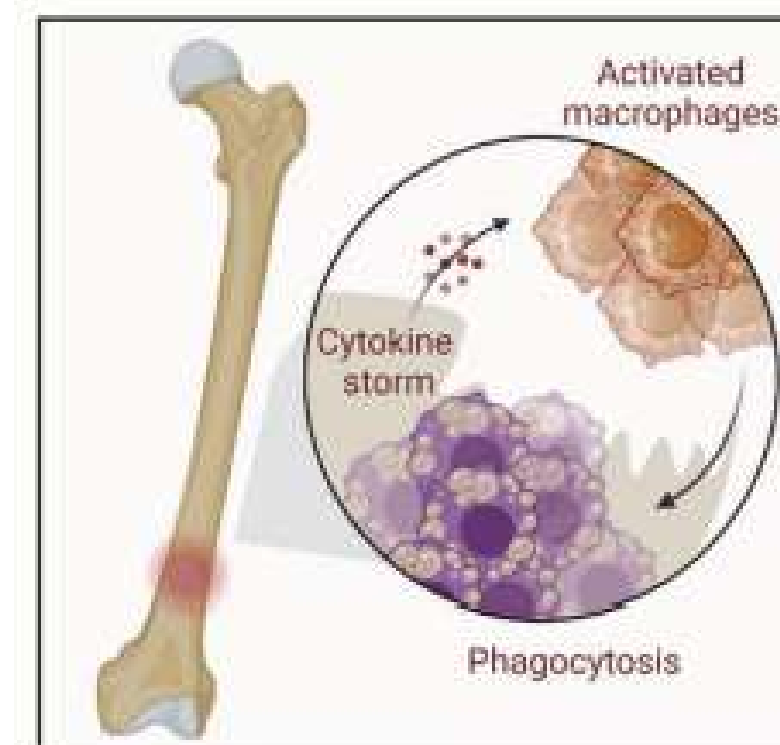
Fig. 2: Etiology of sHLH/MAS.



Extraído de: Nguyen TTT, Kim YT, Jeong G, et al. Immunopathology of and potential therapeutics for secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome: a translational perspective. *Exp Mol Med.* 2024;56:559–69. doi:10.1038/s12276-024-01182-6.



- 1) Ferritin > 500 ng/ml
- 2) Cytokine storms: ↑ IFN-γ, TNF-α, IL-1, IL-6, IL-18, sCD25 (IL-2Rα)



2) HEMOPHAGOCYTOSIS

Bone marrow biopsy showing the phagocytosis of erythrocytes, lymphocytes or other hematopoietic precursors by activated macrophages as a result of cytokine storms



Aspectos clínicos

Tabla 1 Manifestaciones clínicas y de laboratorio. Mecanismos productores

Manifestaciones cardinales

Manifestaciones	Mecanismo productor
→ Fiebre	Elevación de IL-1 e IL-6
→ Pancitopenia	Elevación de TNFα y hemofagocitosis
→ Hipertrigliceridemia	TNFα 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

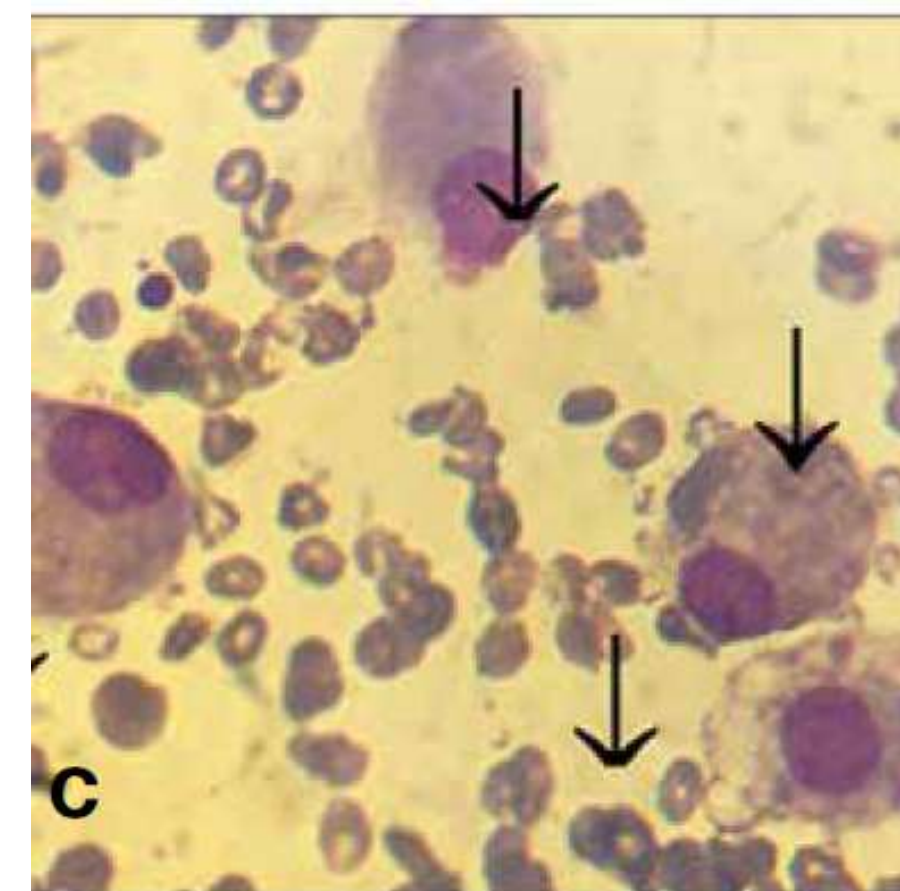
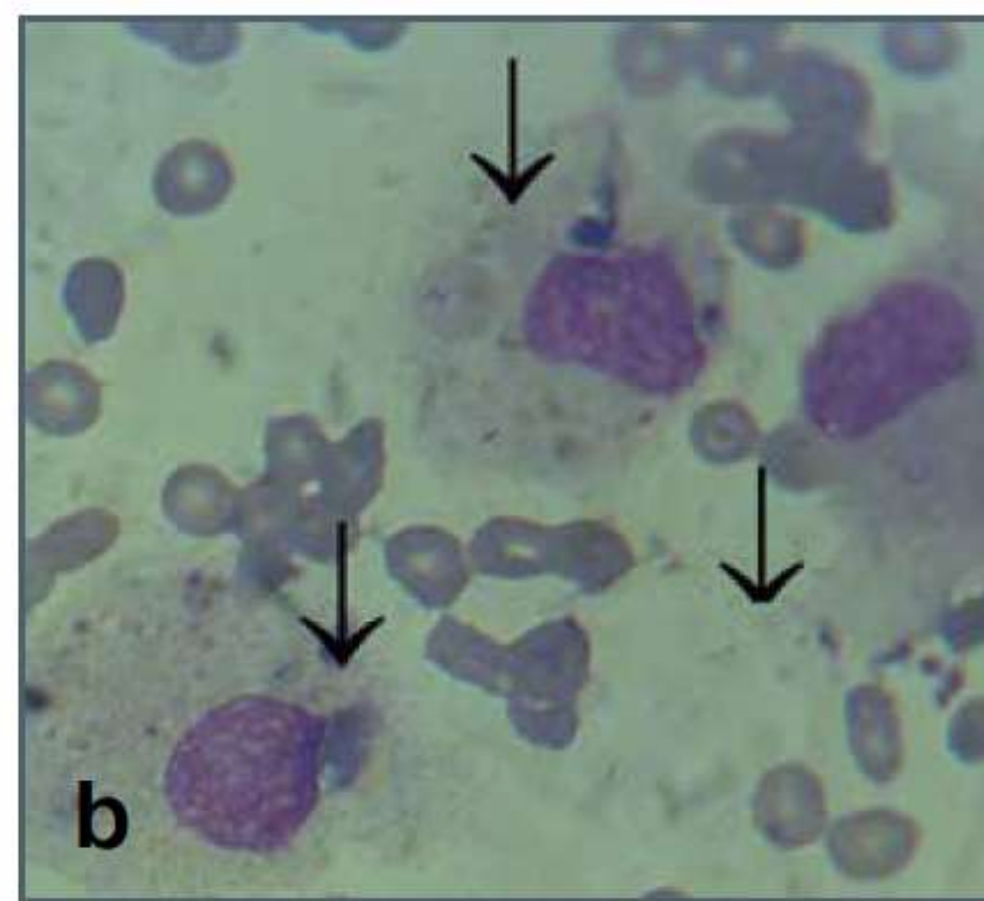
Otras manifestaciones

Clinicas: 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.⁸.

Extraído de: Astogarraga I., González-Granado L., Allende L., Alsina L. Síndromes hemofagocíticos: la importancia del diagnóstico y tratamiento precoces. Anales de Pediatría. 2018;89(2):124.e1-124.e8. doi:10.1016/j.anpedi.2018.05.003.

Aspectos clínicos



Fenómeno hemofagocítico. Mielograma con tinción May-Grünwald- Giemsa (100x). Se observa una médula ósea de muy escasa celularidad con aumento del número de histiocitos/macrófagos y frecuentes fenómenos de hemofagocitosis. En la figura a se objetiva una célula de gran tamaño (flecha) (histiocito/ macrófago) con citoplasma laxo que engloba un acúmulo plaquetario (*) y un glóbulo rojo (X). En las figuras b y c se observan meros histiocitos (flecha) con células sanguíneas en el interior de su citoplasma.

Imágenes extraídas de: Dos Santos G, Uría R, Silvera L, de los Santos C, Oliver C, Frantchez V, et al. Síndrome hemofagocítico: una rara complicación en el paciente con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Rev Urug Med Interna. 2017;1(1):25-31.



Criterios diagnósticos

Table 2. HLH-2004 diagnostic criteria

The diagnosis of HLH can be established if Criterion 1 or 2 is fulfilled.	
1. A molecular diagnosis consistent with HLH	
2. Diagnostic criteria for HLH fulfilled (5 of the 8 criteria below)	
Fever	
Splenomegaly	
Cytopenias (affecting ≥ 2 of 3 lineages in the peripheral blood)	
Hemoglobin < 90 g/L (hemoglobin < 100 g/L in infants < 4 wk)	
Platelets $< 100 \times 10^9/L$	
Neutrophils $< 1.0 \times 10^9/L$	
Hypertriglyceridemia and/or hypofibrinogenemia	
Fasting triglycerides ≥ 3.0 mmol/L (ie, ≥ 265 mg/dL)	
Fibrinogen ≤ 1.5 g/L	
Hemophagocytosis in bone marrow or spleen or lymph nodes. No evidence of malignancy.	
Low or no NK cell activity (according to local laboratory reference)	
Ferritin ≥ 500 $\mu\text{g/L}$	
sCD25 (ie, soluble IL-2 receptor) ≥ 2400 U/mL	

Hallazgos que apoyan fuertemente el diagnóstico:

- Pleocitosis en LCR y/o proteinorraquia.
- Anatomía patológica de biopsia hepática compatible con hepatitis crónica persistente.
- Otros: síntomas neurológicos/meníngeos, adenomegalias, ictericia, edema, exantema cutáneo, alteraciones de las enzimas hepáticas, hipoproteinemia, hiponatremia y un aumento de VLDL y disminución de HDL.

Extraído de: Gil-Herrera J, Girschikofsky M, Jordan MB, Kumar A, van Laar JAM, Lachmann G, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. Blood. 2019;133(23):2465–77. doi:10.1182/blood.2018894618.



Criterios diagnósticos

Table 3. Parameters and points in the HScore

Parameter	No. of points (criteria for scoring)
Known underlying immunosuppression*	0 (no) or 18 (yes)
Temperature (°C)	0 (<38.4), 33 (38.4–39.4), or 49 (>39.4)
Organomegaly	0 (no), 23 (hepatomegaly or splenomegaly), or 38 (hepatomegaly and splenomegaly)
No. of cytopenias†	0 (1 lineage), 24 (2 lineages), or 34 (3 lineages)
Ferritin (µg/L)	0 (<2000), 35 (2000–6000), or 50 (>6000)
Triglyceride (mmol/L)	0 (<1.5), 44 (1.5–4), or 64 (>4)
Fibrinogen (g/L)	0 (>2.5) or 30 (≤2.5)
Aspartate aminotransferase (U/L)	0 (<30) or 19 (≥30)
Hemophagocytosis on bone marrow aspirate	0 (no) or 35 (yes)

**Hôpital
Saint-Antoine
AP-HP**

**ASSISTANCE
PUBLIQUE**  **HÔPITAUX
DE PARIS**

Calculate

HScore

299

Probability of having HS (%)

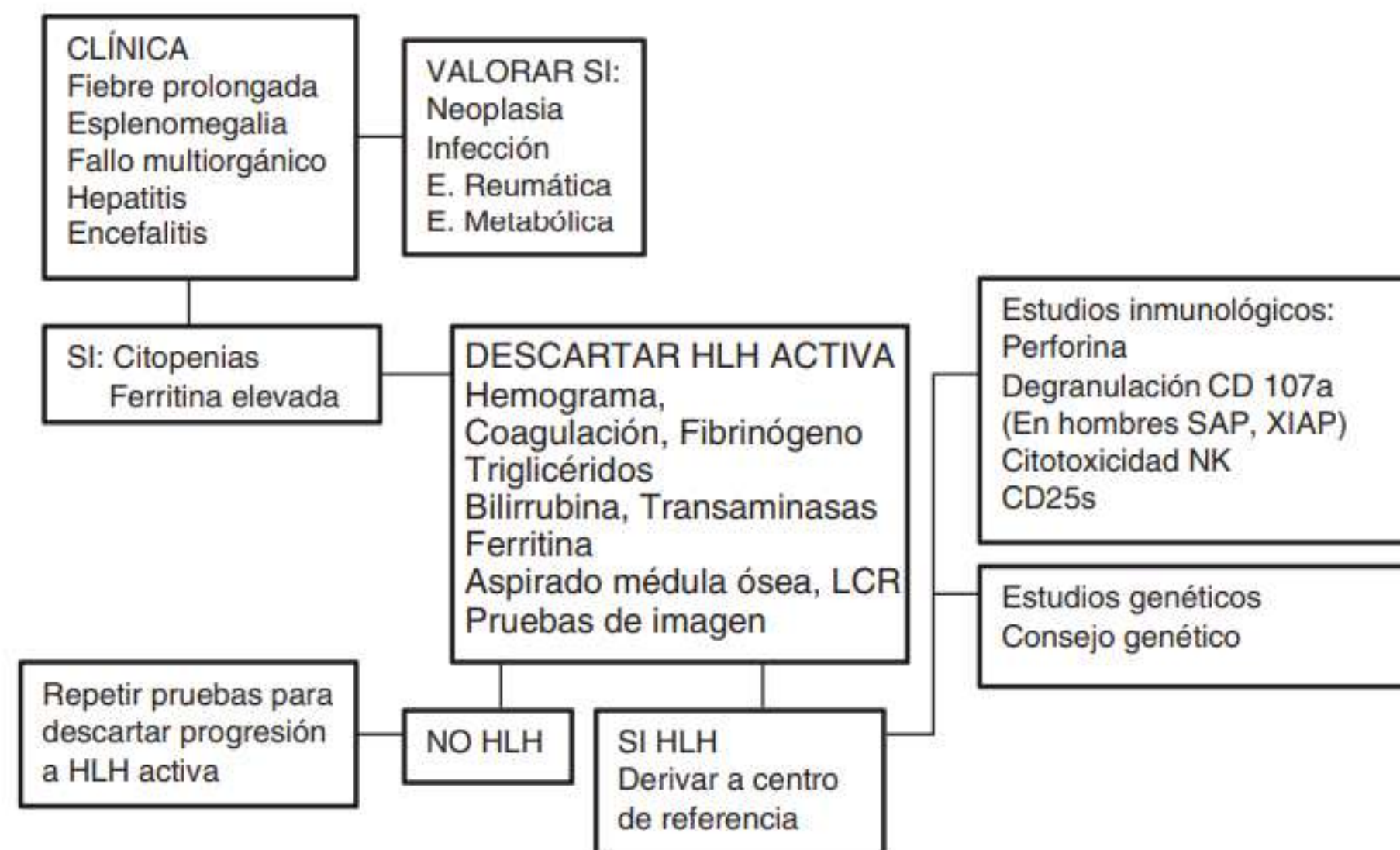
99.97107702698356

Score issued from the manuscript "Development and validation of a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome (HScore)" by L Fardet, L Galicier, O Lambotte et col. *Arthritis & Rheumatology*. 2014

Extraído de: Gil-Herrera J, Girschikofsky M, Jordan MB, Kumar A, van Laar JAM, Lachmann G, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood*. 2019;133(23):2465–77. doi:10.1182/blood.2018894618.



Algoritmo diagnóstico



Extraído de: Astigarraga I, Gonzalez-Granado LI, Allende LM, Alsina L. Síndromes hemofagocíticos: la importancia del diagnóstico y tratamiento precoces. An Pediatr (Barc). 2018;89(2):124.e1–8. doi:10.1016/j.anpedi.2018.05.003.

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

Extraído de: Gil-Herrera J, Girschikofsky M, Jordan MB, Kumar A, van Laar JAM, Lachmann G, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood*. 2019;133(23):2465–77. doi:10.1182/blood.2018894618.

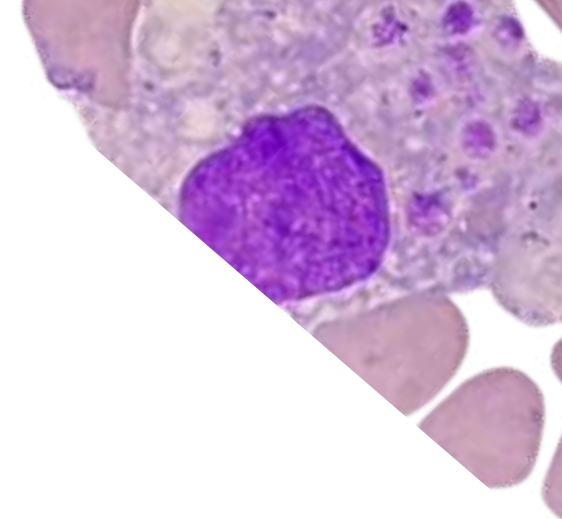


UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY



Mensajes finales

- La linfohistiocitosis hemofagocítica es un síndrome agresivo y potencialmente mortal de activación inmunitaria excesiva.
- Su identificación y tratamiento oportuno es fundamental.
- Obstáculos diagnósticos debido a rareza de este síndrome, presentación clínica variable y falta de especificidad de los hallazgos clínicos y de laboratorio.
- Rol del Internista: participación en el diagnóstico temprano, evaluación etiológica subyacente, coordinación de tratamiento multidisciplinario.





Bibliografía

- Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, et al. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet*. 2014 Apr 26;383(9927):1503-1516. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61048-X. Epub 2013 Nov 27. Erratum in: *Lancet*. 2014 Apr 26;383(9927):1464. PMID: 24290661.R
- La Rosée P, Horne A, Hines M, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood*. 2019 Jun 6;133(23):2465-2477. doi: 10.1182/blood.2018894618. Epub 2019 Apr 16. PMID: 30992265.
- Al-Samkari H, Berliner N. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Annu Rev Pathol*. 2018 Jan 24;13:27-49. doi: 10.1146/annurev-pathol-020117-043625. Epub 2017 Sep 13. PMID: 28934563.
- Otrock ZK, Daver N, Kantarjian HM, et al. Diagnostic Challenges of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017 Jul;17S:S105-S110. doi: 10.1016/j.clml.2017.02.017. PMID: 28760295.
- Papo T. Síndromes hemofagocíticos, síndrome de activación macrofágica. *EMC - Tratado de medicina* 2019;23(2):1-8 [Artículo E – 4-0300].
- Jordan, M. B. et al. Challenges in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis: Recommendations from the North American Consortium for Histiocytosis (NACHO). *Pediatr Blood Cancer* 66, e27929, doi:10.1002/pbc.27929 (2019).
- Dhote R, Simon J, Papo T, Detournay B, et. Reactive hemophagocytic syndrome in adult systemic disease: report of twenty-six cases and literature review. *Arthritis Rheum*. 2003 Oct 15;49(5):633-9. doi: 10.1002/art.11368. PMID: 14558048.
- Theran-León JS, Dulcey-Sarmiento LA, Esteban-Badillo LY. Coinfección aspergilosis pulmonar y enfermedad granulomatosa crónica complicada con síndrome hemofagocítico. Informe de caso. *Revista 16 de abril* [Internet]. 2022 [citado: fecha de acceso]; 61(286):e1551. Disponible en: http://www.rev16deabril.sld.cu/index.php/16_04/article/view/1679
- Delcroix G, Vanstraelen G, Hustinx R, et al. Péricardite aspergillaire avec tamponnade cardiaque et syndrome hémophagocytaire: un cas non classique d'immunodéficience. *Rev Med Liege*. 2006 Oct;61(10):713-8. French. PMID: 17209504.
- Koduri PR, Shah PC, Goyal V, et al. Elevated serum ferritin levels: associated diseases and
- 11. Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, et al. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2011 Oct 13;118(15):4041-52. doi: 10.1182/blood-2011-03-278127. Epub 2011 Aug 9. PMID: 21828139; PMCID: PMC3204727.