



Nota clínica

## Linfocitosis hemofagocítica: análisis de 18 casos



Pilar Hernández-Jiménez<sup>a,\*</sup>, Carmen Díaz-Pedroche<sup>a</sup>, Jaime Laureiro<sup>a</sup>, Olaya Madrid<sup>a</sup>, Estela Martín<sup>b</sup> y Carlos Lumberras<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Hematología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 14 de abril de 2016

Aceptado el 13 de julio de 2016

On-line el 7 de octubre de 2016

#### Palabras clave:

Síndrome hemofagocítico  
Síndrome de activación macrofágica  
Adulto  
Presentación clínica  
Etiología  
Pronóstico

### R E S U M E N

**Antecedentes y objetivo:** La hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH, «linfocitosis hemofagocítica») es una entidad grave, producida por una incorrecta regulación de la respuesta inmunológica frente a diversos estímulos del sistema inmunitario. Su diagnóstico y tratamiento precoz suponen un reto para el clínico.

**Pacientes y método:** Hemos realizado un estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes adultos diagnosticados de HLH, según los criterios de la *Histiocyte Society*, entre los años 2010 y 2015 en nuestra institución, analizando sus características clínicas, el estudio diagnóstico-etiológico y su evolución.

**Resultados:** Se analizaron 18 pacientes. La mediana de tiempo al diagnóstico fue de 24 días. La etiología fue neoplásica en 8 casos (hematológica en 7), infecciosa en 6 (leishmaniasis visceral en 4), inflamatoria en uno, y en los 3 restantes, idiopática. Se realizó tratamiento en 16 pacientes con corticoides, asociando ciclosporina en 2, inmunoglobulinas en uno, y etopósido con tacrolimus en otro.

**Conclusiones:** Destacamos la escasa utilización de etopósido en el tratamiento dirigido, el actualmente recomendado. La mortalidad global fue del 44%, asociada a la etiología neoplásica principalmente (67 frente a 16,6% de mortalidad en la etiología infecciosa,  $p < 0,05$ ).

© 2016 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Hemophagocytic lymphohistiocytosis: Analysis of 18 cases

### A B S T R A C T

**Background and objective:** Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a serious condition, caused by an improper regulation of the immune response to different stimuli of the immune system. Early diagnosis and treatment are a challenge for the clinician.

**Patients and method:** We conducted a retrospective study at our institution between 2010 and 2015, of adult patients diagnosed with HLH, in accordance with the criteria of the *Histiocyte Society*, analyzing their clinical characteristics, diagnostic and etiological studies and the outcome.

**Results:** Eighteen patients were analyzed. Median time to diagnosis was 24 days. We found neoplastic etiology in 8 cases (7 hematologic), while it was infection-related in 6 (4 visceral leishmaniasis), and an inflammatory disease in one. In the remaining 3, an underlying cause for the HLH was not found. Course of treatment was corticosteroids in 16 patients, associated with cyclosporine in 2 of them, one received immunoglobulins, while another received etoposide with tacrolimus.

**Conclusions:** We emphasize the scarce use of etoposide therapy, the currently recommended treatment. Overall mortality was 44%, mainly associated with neoplastic etiology (67 compared to 16.6% mortality in infection-related etiology,  $P < .05$ ).

© 2016 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

#### Keywords:

Hemophagocytic syndrome  
Macrophage activation syndrome  
Adult  
Clinical presentation  
Etiology  
Outcome

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [pilihj@hotmail.com](mailto:pilihj@hotmail.com) (P. Hernández-Jiménez).

## Introducción

La *hemophagocytic lymphohistiocytosis* (HLH, «linfohistiocitosis hemofagocítica») es un grave trastorno del sistema inmunitario, descrito en 1939 por los pediatras Scott and Robb-Smith<sup>1</sup>. El mecanismo patogénico subyacente es una actividad descontrolada del sistema mononuclear-fagocítico con liberación secundaria de citocinas, responsables de las manifestaciones clínicas básicas del síndrome (fiebre, citopenias progresivas y hepatoesplenomegalia). La HLH se clasifica en primaria, con una base genética y desarrollo principalmente en la infancia, y secundaria o adquirida. Esta última se diagnostica, habitualmente, en la edad adulta y es desencadenada por procesos infecciosos, inflamatorios o neoplásicos<sup>2</sup>. La presencia de un estímulo mantenido por un antígeno (Ag) y la incapacidad para su eliminación por el sistema inmunitario desemboca en una estimulación mantenida entre las células presentadoras de Ag y las células T citotóxicas, así como por los receptores tipo Toll y el interferón (IFN)- $\gamma$ . Por otro lado, alteraciones en la degranulación que suponen defectos en la liberación de perforinas y granzimas en la sinapsis entre las células NK y los linfocitos Th1 con los macrófagos conllevan una regulación anómala del proceso inmunitario. Esto desemboca en una hiperactivación de macrófagos y una hipersecreción de citocinas proinflamatorias (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , interleucina [IL]-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 e IL-18) que constituyen la llamada tormenta de citocinas responsable de los hallazgos clínicos, de laboratorio, del daño tisular y del progresivo fallo multiorgánico<sup>3</sup>.

La incidencia de HLH en el paciente adulto es desconocida, pero los casos publicados han aumentado de forma clara en los últimos años. El pronóstico es, en general, malo, siendo su diagnóstico y tratamiento precoz los factores más importantes que condicionan la supervivencia. Nuestro estudio tiene como objetivo establecer la prevalencia, el perfil clínico, la etiología y el pronóstico de los pacientes adultos con HLH en nuestro medio.

## Material y métodos

Se trata de un estudio observacional retrospectivo de los casos con diagnóstico final clínico, citológico y/o anatomopatológico de HLH en adultos mayores de 18 años entre los años 2010 y 2015 en el Hospital 12 de Octubre de Madrid. Para ello se realizó una búsqueda activa en la historia clínica electrónica y en las bases de datos de los servicios de Hematología y Anatomía Patológica de los términos «hemofagocitosis», «síndrome hemofagocítico» o «síndrome de activación macrofágica».

Se revisaron las historias con diagnóstico de HLH, utilizándose para la definición de caso los criterios vigentes de la *Histiocyte Society* establecidos en 2004 (*HLH-2004 trial*, [tabla 1](#))<sup>4</sup>.

**Tabla 1**  
Criterios diagnósticos del *HLH 2004-trial*

Diagnóstico molecular compatible con HLH
Mutaciones en genes PRF1, UNC13D, STXBP1, RAB27A, STX11, SH2D1A o XIAP
OR
Cinco de los siguientes criterios:
Fiebre mayor o igual a 38,5 °C
Esplenomegalia
Citopenias (al menos 2 de 3)
Hb < 9 g/dl
Plaquetas < 100.000/mm <sup>3</sup>
Neutrófilos < 1.000/mm <sup>3</sup>
Hipertrigliceridemia (> 265 mg/dl) o hipofibrinogenemia (< 150 mg/dl) o ambas
Hemofagocitosis en MO, adenopatías, bazo o hígado
Baja o ausencia de actividad células NK
Ferritina > 500 ng/ml
Aumento CD25 soluble, > 2.400 U/ml

Fuente: Henter et al.<sup>4</sup>

Se registraron las siguientes variables: datos epidemiológicos, antecedentes personales, síntomas y signos clínicos, y alteraciones analíticas relacionadas con HLH. Se recogió el estudio etiológico realizado, el tratamiento recibido y la evolución del paciente. Se realizó un análisis descriptivo por frecuencias y estadísticos por medio del paquete informático SPSS® versión 15.0.

## Resultados

De las 62 historias clínicas identificadas, solo 18 (29%) cumplieron criterios según la *HLH-2004 trial*. La incidencia de la enfermedad en nuestro medio en el paciente adulto es de 18 casos/690.000 ingresos/5 años.

### Características clínicas y criterios diagnósticos

Tal como se muestra en la [tabla 2](#), el 72,2% de los pacientes con HLH eran varones con una edad media de 51 años (22-88), de nacionalidad española (89%). La mayoría de ellos estaban sanos, excepto 2 que presentaban una infección por VIH de reciente diagnóstico, con carga viral detectable y CD4 < 500/ml sin tratamiento antiviral. Los síntomas al inicio eran inespecíficos, con predominio de fiebre (100%) y anorexia (83%), seguidos por los síntomas respiratorios (44%) y los gastrointestinales (39%). En la exploración física era frecuente la hepatoesplenomegalia, encontrándose adenopatías en el 55,6% de los pacientes. Todos presentaban bicitopenia, siendo lo más prevalente la trombocitopenia (88,6%), seguida de la anemia (44,4%). El 100% presentaba aumento de ferritina en sangre (10/18 [55%] por encima de 2.500 ng/ml), el 55% aumento de triglicéridos (> 265 mg/dl) y solo en el 16,7% descenso del fibrinógeno (< 150 mg/dl). La concentración de CD25 soluble se encontró elevada (> 2.500 UI/ml) en el 90% de los pacientes en los

**Tabla 2**  
Características basales de los pacientes y hallazgos clínicos, analíticos y en médula ósea

	n/N	%
<b>Sexo</b>		
Varón	13/18	72,2
Mujer	5/18	27,8
<b>Presentación clínica</b>		
Fiebre (> 38 °C)	18/18	100
Anorexia	15/18	83
Esplenomegalia	13/18	72,2
Hepatomegalia	11/18	61,1
Adenopatías	10/18	55,6
Sudoración	9/18	50
Síntomas respiratorios	8/18	44,4
Síntomas gastrointestinales	7/18	38,9
Pérdida de peso	6/18	33,3
Cefalea	5/18	27,8
Sangrado	1/18	5,6
Rash	1/18	5,6
Artromialgias	1/18	5,6
<b>Hallazgos analíticos</b>		
Ferritina (> 500 ng/ml)	18/18	100
Trombocitopenia (< 100.000/mm <sup>3</sup> )	16/18	88,9
Hipertrigliceridemia (> 265 mg/dl)	10/18	55
Anemia (< 9 g/dl)	8/18	44,4
Alteración del perfil hepático (> 3 N)	8/18	44,4
Hiponatremia (< 135 mEq/l)	7/18	38,9
Hipofibrinogenemia (< 150 mg/dl)	3/18	16,7
Neutropenia (< 1.000/mm <sup>3</sup> )	2/18	11,1
<b>CD25 soluble solicitado</b>	10/18	55,6
CD25 aumentado (> 2.400 U/ml)	9/18	90
<b>Hemofagocitosis médula ósea</b>	17/18	94
Biopsia de médula ósea	11/18	61
Aspirado de médula ósea	6/18	33

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5680896>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5680896>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)