



PERÚ

Ministerio  
de SaludViceministerio  
de Prestaciones  
Aseguramiento en SaludInstituto Nacional  
de Salud del Niño

"Año de la Universalización de la Salud"

Nº 228 -2020-DG-INSN

**RESOLUCION DIRECTORAL**

Lima, 28 de OCTUBRE de 2020



**Visto**, el expediente con Registro DG-Nº011977-2020, que contiene el Memorando Nº 607-DEIDAEMNA-INSN-2020, con el cual se hace llegar la Guía Técnica: "GUÍA TÉCNICA PARA EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DEL SINDROME HEMOFAGOCITICO (SHF)", Elaborada por el Servicio de Hematología.

**CONSIDERANDO:**

Que, los numerales II y VI del Título Preliminar de la Ley Nº 26842, Ley General de Salud, establecen que la protección de la salud es de interés público y por tanto es responsabilidad del Estado regularla, vigilarla y promoverla;

Que, los literales c) y d) del Artículo 12º del Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Salud del Niño, aprobado por Resolución Ministerial Nº 083-2010/MINSA, contemplan dentro de sus funciones el implementar las normas, estrategias, metodologías e instrumentos de la calidad para la implementación del Sistema de Gestión de la Calidad, y asesorar en la formulación de normas, guías de atención y procedimientos de atención al paciente;

Que, con Memorando Nº 607-DEIDAEMNA-INSN-2020, el Director Ejecutivo de Investigación, Docencia y Atención Especializada en Medicina del Niño y del Adolescente remite a la Oficina de Gestión de la Calidad el Documento Técnico: "GUÍA TÉCNICA PARA EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DEL SINDROME HEMOFAGOCITICO (SHF)", elaborada por el Servicio de Hematología del Instituto Nacional de Salud del Niño;

Que, con Memorando Nº831-2020-DG/INSN, de fecha 15 de octubre del 2020, la Dirección General aprueba el Documento Técnico: "GUÍA TÉCNICA PARA EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DEL SINDROME HEMOFAGOCITICO (SHF)", elaborada por el Servicio de Servicio de Hematología; y autoriza la elaboración de la resolución correspondiente;

Con la opinión favorable de la Dirección Ejecutiva de Investigación, Docencia y Atención Especializada en Medicina del Niño y del Adolescente, el Departamento Investigación, Docencia y Atención en Medicina Pediátrica y la Oficina de Gestión de la Calidad del Instituto Nacional de Salud del Niño, y;

De conformidad con lo dispuesto en la Ley Nº 26842, Ley General de Salud, y el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Salud del Niño, aprobado con Resolución Ministerial Nº 083-2010/MINSA;



PERÚ

Ministerio  
de SaludVice ministerio  
de Prestaciones  
Aseguramiento en SaludInstituto Nacional  
de Salud del Niño

"Año de la Universalización de la Salud"

**SE RESUELVE:**

**Artículo Primero.** - Aprobar el Documento "GUIA TECNICA PARA EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DEL SINDROME HEMOFAGOCITICO (SHF)", que consta de (38) folios, elaborado por el Servicio de Hematología del Instituto Nacional de Salud del Niño.

**Artículo Segundo.** - Encargar a la Oficina de Estadística e Informática, la publicación del Documento Técnico: "GUIA TECNICA PARA EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DEL SINDROME HEMOFAGOCITICO (SHF)", en la página web Institucional.

**Regístrese, Comuníquese y Publíquese.**

MINISTERIO DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO  
*[Signature]*  
Dr. Jorge Asdrubal Jauregui Miranda  
DIRECTOR GENERAL  
C.I.P. 13676 R.N.E. 32027 - 6901

**IJM/CUD**  
**DISTRIBUCIÓN:**

- ( ) DG
- ( ) DA
- ( ) DEIDAECA
- ( ) DIDAC
- ( ) OEI
- ( ) OAJ
- ( ) OGC



**INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO**

**GUIA TÉCNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y  
TRATAMIENTO DEL SINDROME HEMOFAGOCÍTICO  
(SHF)**

**SERVICIO DE HEMATOLOGÍA CLÍNICA  
UNIDAD FUNCIONAL DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**AGOSTO 2020**

MINISTERIO DE SALUD  
Instituto Nacional de Salud del Niño  
Servicio de Hematología Clínica  
ZULEMA ROMAN BLAS  
Medico Hematólogo Asistente  
CNP 38383 RNE N° 13018

MINISTERIO DE SALUD  
Instituto Nacional de Salud del Niño  
Servicio de Hematología Clínica  
MARINA PEREZ FERNANDEZ

**GUIA TECNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL SINDROME HEMOFAGOCÍTICO (SHF)**

**Elaborado y Aprobado por la Servicio de Hematología Clínica y la Unidad Funcional de Oncología Pediátrica del Instituto Nacional de Salud del Niño**

MINISTERIO DE SALUD  
Instituto Nacional De Salud Del Niño  
Servicio de Hematología Clínica  
-----  
**ZULEMA ROMAN BLAS**  
Medico Hematólogo Asistente  
GMP 30251 RNE N° 12018

MINISTERIO DE SALUD  
Instituto Nacional De Salud Del Niño  
Servicio de Hematología Clínica  
-----  
**MARINA PEREZ FERNANDEZ**  
Medico Hematólogo Jefe  
Pediatra RNE N° 4082 Hematólogo RNE 10037

## **ÍNDICE**

|              |                                                      |              |
|--------------|------------------------------------------------------|--------------|
| <b>I.</b>    | <b>Finalidad .....</b>                               | <b>4</b>     |
| <b>II.</b>   | <b>Objetivo</b>                                      |              |
|              | General.....                                         | 4            |
|              | Específicos.....                                     | 4            |
| <b>III.</b>  | <b>Ámbito de Aplicación .....</b>                    | <b>4</b>     |
| <b>IV.</b>   | <b>Proceso o Procedimiento a Estandarizar .....</b>  | <b>4</b>     |
| <b>V.</b>    | <b>Consideraciones Generales</b>                     |              |
|              | 5.1 Definición.....                                  | 4            |
|              | 5.2 Etiología.....                                   | 5-8          |
|              | 5.3 Fisiopatología.....                              | 8-10         |
|              | 5.4 Aspectos Epidemiológicos.....                    | 10-11        |
|              | 5.5 Factores de Riesgo Asociado.....                 | 11           |
| <b>VI.</b>   | <b>Consideraciones Específicas</b>                   |              |
|              | 6.1 Cuadro Clínico.....                              | 11-13        |
|              | 6.2 Diagnóstico .....                                | 13-14        |
|              | 6.3 Exámenes Auxiliares .....                        | 14-17        |
|              | 6.4 Manejo.....                                      | 18-22        |
|              | 6.5 Pronóstico.....                                  | 22           |
|              | 6.6 Complicaciones .....                             | 22           |
|              | 6.7 Criterio de Referencia y Contrarreferencia ..... | 23           |
|              | 6.8 Flujograma de manejo de LHH .....                | 24           |
| <b>VII.</b>  | <b>Anexo.....</b>                                    | <b>25-36</b> |
| <b>VIII.</b> | <b>Bibliografía .....</b>                            | <b>37-38</b> |

## I. FINALIDAD

La finalidad de la presente guía es identificar, diagnosticar y dar el tratamiento oportuno a los pacientes con SHF en todas las áreas del Instituto Nacional de Salud del Niño.

## II. OBJETIVO

### GENERAL

- Establecer los criterios para el diagnóstico y manejo adecuado de los niños con SHF.

### ESPECÍFICOS

- Identificar y reconocer a los pacientes con sospecha de diagnóstico de SHF.
- Realizar los estudios de laboratorio/patología necesarios para confirmar el diagnóstico del paciente con sospecha de SHF.
- Conocer el Manejo y Complicaciones del SHF en edad pediátrica
- Elaboración del flujograma para el diagnóstico, manejo inicial y referencia oportuna del SHF.

## III. ÁMBITO DE APLICACIÓN

El ámbito de aplicación de la presente guía es el Instituto Nacional de Salud del Niño.

## IV. PROCESO O PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR

|                                              |        |       |
|----------------------------------------------|--------|-------|
| Linfocitosis Hemofagocítica                  | CIE-10 | D76.1 |
| Síndrome Hemofagocítico asociado a infección | CIE-10 | D76.2 |

## V. CONSIDERACIONES GENERALES

### 5.1. DEFINICIÓN

El Síndrome Hemofagocítico (SHF) o Linfocitosis Hemofagocítica ([HLH], de las siglas en inglés Hemophagocytic Lymphohistiocytosis, son trastornos multisistémicos raros, potencialmente fatales, provocado por una respuesta inefectiva e incontrolada del sistema inmunológico (activación excesiva de las células TCD8+/- Natural Killer y macrófagos), debido a mutaciones genéticas o a un desencadenante adquirido (infeccioso, neoplásico, reumatológico o metabólico), dando lugar a una reacción inflamatoria exagerada (hiperinflamación) que causa una tormenta o liberación exagerada de citoquinas responsable del cuadro clínico que puede llevar a la muerte. (2, 5,6, 7, 8, 10, 14,21-23,26)

El espectro de presentación hematológica (citopenias y coagulopatía) así como también el contexto de las diversas enfermedades subyacentes (cuadros infecciosos o inflamatorios sistémicos) hacen que esta entidad nosológica tenga múltiples dificultades diagnósticas y terapéuticas. (15)

## 5.2. ETIOLOGÍA

Desde el punto de vista etiológico, esta enfermedad ha sido planteada formando parte de distintas clasificaciones, la mayor parte de ellas tienen en cuenta las consideraciones anatomopatológicas, es decir, podemos encontrarla dentro de los trastornos del monocito-macrófago, trastornos de las células dendríticas, o dentro de los trastornos histiocíticos.

En el 2018, la Histiocyte Society publicó el consenso en la que reconoce tres formas de presentación: **Fig. 1**

5.2.1. La **HLH primaria o genética**. La HLH primaria se subclasifica en:

**A. Linfohistiocitosis Hemofagocítica Familiar (HLHF).** Patrón de herencia autosómico recesivo por lo que se ha reportado aumento de incidencia en grupos étnicos con consanguinidad (10, 11, 20, 27, 29,30). Usualmente se presenta en los primeros meses de vida, frecuentemente en respuesta a una infección viral (virus de Epstein Barr [VEB], Citomegalovirus [CMV]) o inmunización (24,29). Sin embargo, se ha descrito presentaciones tardías en la etapa adulta (3, 5, 6, 8, 18, 20, 28,30). El SHF es la única manifestación clínica (14, 20,21). La base molecular es heterogénea, con mutaciones (defectos) que alteran la función citotóxica de los linfocitos CD8+/NK o la activación y supervivencia de los linfocitos (8, 9, 11, 13,30).

Se clasifican en:

- **HLHF-1:** descubierto en el cromosoma 9q21.3-22 aunque base molecular aún no se identifica;
- **HLHF-2:** gen mutado PRF1;
- **HLHF-3:** gen mutado UNC13D;
- **HLHF-4:** gen mutado STX11;y,
- **HLHF-5:** gen mutado STXBP2.

Las HLHF tipo 1 y 2 tienen mutaciones en la *perforina* (la más frecuente, aprox. 58% de los casos de HLHF), mientras que HLHF tipo 3, 4 y 5 tienen mutaciones que afectan a la secreción, procesamiento, transporte, acoplamiento, y exocitosis de los gránulos que contienen perforina a la sinapsis inmunológica lítica. HLHF 3 presenta mayor compromiso del sistema nervioso central. Los genes responsables de están localizados en los cromosomas 6, 9, 10 y 17 (3, 5, 7, 11, 14, 15, 25, 28,30).

**B. Inmunodeficiencias asociadas con albinismo óculo-cutáneo asociada a HLH,** asociadas a degranulación citotóxica defectuosa similar a la del HLHF 3-5 (anormalidades

en las proteínas involucradas en el transporte de los gránulos citolíticos) (8,14,28); Incluyen:

- **Síndrome de Griscelli-2** (GS-2, gen mutado : RAB27),
- **Síndrome de Chediak-Higashi** (CHS-1, gen mutado: LYST); y;
- **Síndrome de Hermansky-Pudlak -2** HPS-2, gen mutado: AP3B, CHS-1 y HPS-2 se caracterizan por el albinismo óculo-cutáneo, disfunción de los gránulos de neutrófilos y las infecciones recurrentes.

La mayoría de los pacientes con CHS desarrollan SHF como una "fase acelerada" durante la infancia o la niñez, mientras que algunos pacientes muestran un fenotipo leve y sobreviven a la edad adulta sin HLH. Sus glóbulos blancos muestran una inclusión gigante característica (lisosomas), que se asemejan a los cuerpos de Doehl, presentan tendencia a sangrar y compromiso neurológico (19-21, 25, 28,30)

**C. Síndromes Linfoproliferativos Asociados a EBV** (1,2,3,5,6,9,10,11,15,20,21,25,28); Principalmente síndromes linfoproliferativos ligados al cromosoma X (XLP). Carecen de la función inmunológica normal de los linfocitos T, tienen una alta predilección por la infección del el virus Epstein-Barr, y Disgammaglobulinemia.

Se han descritos dos:

- **XLP-1** (mutación SH2D1A); asociado a linfomas; y,
- **XLP-2** (mutación BIRC4), desarrolla colitis y puede estar simular una enfermedad de Crohn.

Otras descritas son:

- **Deficiencia en el gen ITK**, observado en pocos pacientes, es un gen autosómico recesivo, afectando tanto a hombres como a mujeres. Presentan linfoproliferación B masiva después de la infección con virus EBV (linfadenopatías y/o hepatoesplenomegalia) e incluso linfoma de Hodgkin.
- **Deficiencia de CD27**, causada por la mutación en el gen CD27, asociada con viremia sintomática persistente del EBV, hipogammaglobulinemia

Ver Tabla 1

**5.2.2. Síndrome de Activación de Macrófagos (HLH-SAM)**, la susceptibilidad a HLH en las enfermedades reumáticas crónicas parece implicar una combinación de factores genéticos, inflamación crónica e inmunosupresión(29) Asociada más frecuentemente a la Artritis Reumatoidea Juvenil (en un 6-13%); se han identificados polimorfismos o mutaciones heterocigotas en PRF1 o UNC13D en una proporción significativa en pacientes con SAM. Se han considerado como factores desencadenantes los virus, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, bloqueadores de

IL-6, IL-1b, o TNF-a. Otras afecciones reumatológicas que se han asociado a SHF son Lupus Eritematoso Sistémico (LES), Poliarteritis Nodosa, Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo, Sarcoidosis pulmonar, Esclerosis Sistémica y el Síndrome de Sjögren (7, 11,22).

- 5.2.3. La **HLH secundaria (HLH-S)** se presenta en niños, adolescentes y adultos jóvenes (27), el trastorno es secundario a condiciones subyacentes como infecciones, neoplasia (3,20), enfermedades metabólicas, Inmunodeficiencias Primarias (IDP) o adquiridas (quimioterapia, terapias biológicas y trasplantes) (2,3, 6,7,18,28,29,31)

Por prevalencia, estos son: infecciones virales (29%), otras infecciones (20%), neoplasias (27%), enfermedades reumatológicas (7%), y síndromes de inmunodeficiencia (6%) (11).

**HLH-AI:** descrito como Síndrome Hemofagocítico (SHF) asociado a Infección; Frecuente en niños mayores de 1 año, asociado más comúnmente a una infección viral: VEB (74% de los casos en el que el desencadenante es identificado), seguido de CMV. También se han descrito al: virus hepatitis A, B y C, virus herpes simple, VIH, etc.; bacterias (Mycobacteria tuberculosis, Coxiella burnetti, Mycoplasma pneumoniae, Rickettsia conorii), espiroquetas (Borrelia burgdorferi, Leptospira sp, Treponema pallidum); hongos (Aspergillus sp, Candida albicans, Cryptococcus neoformans, Histoplasma capsulatum) y parásitos (Babesia microti, Leishmania sp, Plasmodium falciparum, Toxoplasma gondii). Se presenta con mayor frecuencia en adultos. Una infección puede precipitar el SHF tanto primario como secundario (1, 2, 11, 17, 20, 21, 23, 25, 27,29)

**HLH-N:** La asociación con neoplasias malignas, puede aparecer a cualquier edad (más frecuente en adultos, raro en niños) asociada con el inicio y diagnóstico del cáncer o durante su tratamiento, probablemente debido a la inmunosupresión (por la enfermedad o tratamiento) e infecciones asociadas (13,21-23). Principalmente con linfomas o leucemias T o NK, pero también con linfomas anaplásicos de células grandes, leucemia linfoblástica B, leucemias mieloides y menos frecuente con tumores germinales mediastinales y otros tumores sólidos. En niños, pacientes con Linfoma Anaplásicos de células grandes e Histiocitos de Células de Langerhans con compromiso de órganos de riesgo pueden desarrollar HLH. El factor desencadenante más común descrito son infecciones virales principalmente asociadas al VEB, otros: bacteriana, fúngica o protozoario. (1, 2, 6, 10, 13, 14,21-29).

**HLH-IDP:** La HLH podría ser una presentación inicial de varios trastornos de inmunodeficiencia primaria. La asociación entre la

IDP y la HLH parece reflejar tanto la susceptibilidad del huésped a desencadenar infecciones como respuestas inmunes anormales a la infección (relacionado con la inmunosupresión de fondo) (13,23). Bode y colab, identificaron 63 pacientes con enfermedades de inmunodeficiencia primaria distintas de la HLHF, XLP, o trastornos pigmentarios. La mayoría de los pacientes tenían: Enfermedad Granulomatosa Crónica (CGD) o Inmunodeficiencia Combinada Severa (SCID). Otras descritas fueron: el Síndrome de Wiskott-Aldrich, Ataxia-Telangiectasia, el Síndrome de Di George y el Síndrome Linfoproliferativo Autoinmune (ALPS).

Teniendo como factores desencadenantes el VEB, adenovirus y CMV en SCID y CID, mientras que las infecciones como Burkholderia cepacia, Leishmania species, y los hongos en pacientes con CGD (8).

Por lo tanto es importante considerar una inmunodeficiencia primaria de fondo en pacientes jóvenes que se presentan con HLH. (3, 8, 13,23)

**HLH-EIM:** Errores Innatos del Metabolismo (EIM) también puede presentarse con HLH, en particular, la intolerancia a la proteína lisinúrica. El mecanismo exacto es desconocido, sin embargo, la acumulación de los sustratos en los macrófagos puede potencialmente conducir a la activación de la inflamación provocando así una activación incontrolada de los macrófagos y, el desarrollo de HLH (3)

**HLH-IDA:** También ha sido descrita en asociación con Inmunodeficiencia adquirida (IDA) en el contexto de la quimioterapia, terapia con T-CAR (se complica frecuentemente con el síndrome de liberación de citoquinas, que puede evolucionar en HLH), después de un trasplante de órganos o de médula ósea y en el VIH (10, 13,23). Puede desarrollarse post trasplante Renal. En el 2009 Ponticelli y Alberighi identificó 76 casos de HLH en receptores de trasplantes de riñón con una mortalidad general del 53%. La mayoría de los casos fueron desencadenadas por infecciones, más comúnmente virales, pero también infecciones bacterianas (8)

Ver **Tabla 2**

### 5.3. FISIOPATOLOGÍA

Mucho de lo conocido de la fisiopatología de la HLH es en el contexto de la HLHF (7).

En un sistema inmunológico sano, la función citotóxica de las células NK y Linfocitos CD8+ es esencial para la eliminación de infección viral, la regulación y terminación de la respuesta inflamatoria, produciendo lisis de células afectadas (infectadas, neoplásicas, envejecidas, entre otras), a

través de la producción de dos enzimas citolíticas: la perforina y la granzima, que se descargan en la sinapsis inmunológica citotóxica entre la célula citotóxica (efector) y la célula objetivo (diana).

**La perforina** es una proteína almacenada en gránulos citoplásmicos, (se expresa principalmente en los linfocitos pero también en los macrófagos y otros precursores de la médula ósea), forma poros desestabilizadores en la membrana de la célula diana, permitiendo la entrada de la **granzima** fuertemente proteolítica, así como desplazamientos osmóticos, que dan lugar a la degradación o lisis de la célula diana, la señal inicial para la muerte celular programada (apoptosis) está dada por ellas. (1,2, 3, 5, 6, 20, 27,29)

En los pacientes con HLH, este proceso se interrumpe ya sea por mutaciones genéticas específicas (Varios loci genéticos independientes relacionados con la codificación de moléculas de la vía dependiente de la perforina y la granzima) o causas adquiridas a través de algún estímulo altamente inmunogénico (una célula infectada por un virus u otro estímulo) (20,21). La interacción ineficaz entre las células NK, las células T citotóxicas CD8+ y la célula diana conduce a un círculo vicioso de inflamación. La citólisis deficiente de las células diana estimula la presentación antigénica por parte de células dendríticas y se perpetúa la activación linfocitaria-T en forma sostenida e incontrolada produciéndose grandes cantidades de interferón-gamma (IFN-g), que causa una marcada proliferación de macrófagos. Estos macrófagos y los Linfocitos CD8+ activados invaden órganos como el hígado, el bazo y la nódulos linfáticos produciendo hemofagocitosis, y liberación de citocinas inflamatorias (TNFa, IFN-gamma, IL-1, IL-6, IL 8, IL-10, IL 12, IL-18) y el factor estimulante de colonias de granulocito-macrófagos, produciendo la llamada tormenta de citoquinas con un Síndrome de respuesta inflamatoria severa (SIRS), Síndrome de Disfunción Multiorgánica (MODS) (hepática, pulmonar y cerebral; infecciones bacterianas y fúngicas debido a una neutropenia prolongada), que conlleva a la muerte (1,2,,3,5,6,8,9,11,18,19,22,23,26-30). La falla en el control de la activación macrofágica y la ausencia de su apoptosis, son característicos en el SHF (1, 2, 5, 8,13). Muchas de estas citoquinas inflamatorias también son producidas por monocitos, neutrófilos y células no hematopoyéticas como las células epiteliales, teniendo un papel importante para la activación de los neutrófilos en el daño de los órganos finales (13). Ver Tabla 3, Fig. 2

El deterioro de la función citotóxica de las cel NK y Linfocitos T Citotóxicos, la hipercitocinemia descontrolada que resulta en mielosupresión y daño endotelial se ve tanto en la HLH-F como HLH Secundaria (adquirida), en esta última es usualmente transitorio (1,21,28). Ambas formas genéticas y adquiridas son desencadenadas por infecciones, principalmente virales (VEB), u otros estímulos (20, 21, 29,30).

La fisiopatología de la HLH secundaria no es bien conocida, sin embargo, el hallazgo de una condición similar a la HLHF podría explicar el mecanismo potencial de HLH en condiciones inflamatorias incluso con citotoxicidad normal de células. Una condición predisponente y/o evento desencadenante puede ser identificado en la mayoría de los casos (3,7, 8, 10, 21, 22,25). Mutaciones alélicas únicas se ven con frecuencia en pacientes con HLH asociada con trastornos reumatológicos o malignidad (23).

#### 5.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

La HLH es una rara condición que afecta principalmente a la población pediátrica, la incidencia estimada es en 1.2 casos/millón de individuos/año, aunque probablemente es una cifra subestimada (2, 6, 11, 13,14). Distribución de género es aproximadamente de 1 a 1 (11). No se observa predilección racial o étnica (11). Se asocia con altas tasas de mortalidad en niños (13).

En la HLHF hasta el 25% de todos los casos reportados de HLH, típicamente se presenta en niños menores de un año, el 90% no sobrepasan los 2 años; aunque puede afectar a todos los grupos de edad (3, 5, 13, 15, 16,22). Las lesiones genéticas más graves conducen a la HLHF a una edad temprana y los más leves se asocian a edades más avanzadas de aparición y desencadenantes ambientales más fuertes (5, 7,23). El registro nacional sueco informa que la incidencia de HLHF es hasta 0.12- 0,15 por 100.000 niños/año; y, en el período neonatal a una tasa de 1 en 50.000 a 150.000 nacimientos, a menudo mal diagnosticada como sepsis y mal tratada con sólo con antimicrobianos (3, 13,21). La presentación prenatal ha sido informado y debe ser considerado en el diagnóstico diferencial de hidropesía fetal no inmune y la citopenia neonatal. Distribución mundial, la prevalencia y la incidencia varían según la región geográfica y etnia de origen con tasas más elevadas en las poblaciones con mayores tasas de consanguinidad (5,13). FHL2 y FHL3 son los tipos más frecuentes, dependiendo del origen étnico: 13-50% de los pacientes tienen FHL2 y el 17-41% tienen FHL3. FHL4 es que se encuentran principalmente en pacientes de origen turco. Los hispanos y los negros son más propensos a tener mutaciones de PRF1 (71% y 98%, respectivamente), frente a Árabes, que tenían una tasa de mutación del 36% de PRF1 (13,19).

En la HLH-S, (S=secundaria) no hay datos sobre la incidencia de la HLH secundaria o adquirida, sin embargo parece ser más común de lo que se creía anteriormente (21,25). Puede presentarse a cualquier edad, y mientras que la clínica puede ser idéntica a la HLH primaria, hay más variabilidad en la gravedad y el resultado (10,20). A menudo asociado con una predisposición identificable y/o un desencadenante, siendo en

los niños y adultos jóvenes, el VEB el desencadenante más comúnmente identificado, seguido por el CMV (13,22).

## 5.5. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

Basándose en los datos de pacientes tratados con el protocolo de HLH-94 y HLH-2004, se han identificado factores de riesgo para una mortalidad precoz pre-TPH: hiperbilirrubinemia  $>50 \mu\text{mol/L}$ , hiperferritinemia  $>2000 \mu\text{g/L}$  y pleocitosis del LCR  $>100 \times 10^6$ . Además, las siguientes características evaluadas a las 2 semanas del tratamiento se asociaron significativamente con resultado adverso temprano antes del TPH: trombocitopenia  $<40 \times 10^9 /\text{L}$  e hiperferritinemia  $>2000 \mu\text{g/L}$  (18)

La afectación del SNC empeora de forma significativa el pronóstico y puede producir secuelas permanentes. (2)

Los pacientes que desarrollan disfunción pulmonar, tiene un pobre pronóstico y sugiere un control inadecuado del síndrome y/o de la infección. (6)

## VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

### 6.1 CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones clínicas de la HLH, están relacionadas con:

- Hiperactivación de las células T CD8+ y los macrófagos (3,8,13,14)
- La hiperproliferación, migración ectópica e infiltración de estas células (CT CD8+, macrófagos) en el tejido de varios órganos (3,8,13,14)
- La hipersecreción de citoquinas proinflamatorias, que da lugar a una tormenta de citoquinas y daño tisular progresivo y disfunción de los órganos que finalmente conduce a la muerte (3, 8, 10, 13, 14,16).

Los síntomas clínicos de la HLH son característica, pero no específica, de duración variable en todos los pacientes, desde días a meses, con una media de dos a tres semanas (9,21, 26).

Las manifestaciones más comunes incluyen fiebre alta, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, disfunción del sistema nervioso central, disfunción hepática y coagulopatía. (2, 7, 9, 13, 14, 24, 25, 26,28-31)

*Síntomas Sistémicos:* La mayoría de los pacientes tienen un deterioro general grave. Fiebre prolongada, persistente, no circadiana que no responde a antibióticos ( $>7$  días). En los recién nacidos, los bebés prematuro, y los pacientes graves (pueden presentar hipotermia) la incidencia de fiebre puede ser baja. (2, 3, 7, 8, 9, 20, 24, 25,29)

*Esplenomegalia:* observado en el 97% de los niños y el 67% de los adultos. (2, 3, 20,29)

*Disfunción Hepática:* presente en más del 50% de los pacientes y puede manifestarse como hepatomegalia, transaminasemia, aumento de HDL y/o colestasis. Ocasionalmente, la insuficiencia hepática aguda puede dominar la presentación clínica. La insuficiencia hepática fulminante también ha sido reportado en neonato. (2, 3, 7, 8, 9, 13, 19, 20,24)

*Compromiso del Sistema Nervioso Central:* ocurre en el 30% al 73%, Normalmente representan la etapa tardía de la enfermedad y son la principal causa de morbilidad en los supervivientes a largo plazo. Se han reportado convulsiones (más frecuentes, presente en los niños más pequeños y al comienzo de la enfermedad), ataxia (en niños mayores), irritabilidad, trastorno de la conciencia, o encefalopatía entre los hallazgos más comunes. Además se ha informado de la existencia de opistótonos o meningismos hasta en un tercio de los pacientes. (1, 2, 3, 7, 8, 9, 17, 23, 24,31). Se presenta en alrededor del 35 % de los pacientes con HLH-F2 y 60% de los pacientes con HLH-F3. (25). Al comienzo de la HLH primaria, los síntomas neurológicos están mayormente asociados con hallazgos anormales en el LCR y Resonancia Magnética del Cerebro normales. Compromiso aislado del SNC con parcial o ausencia de signos sistémicos de HLH-F, es de presentación rara, se ve con más frecuencia en niños de más de un año de la edad (23).

*Compromiso de Piel:* Se presenta en un 6–65%, incluye: rash maculopapular, eritema, paniculitis, eritema mobiliforme, etc. (3, 7, 8, 14, 24,31)

*Riñón:* puede ocurrir en pacientes gravemente enfermos, como parte del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), o del síndrome de disfunción multiorgánica (MODS). Puede desarrollarse glomerulopatía y síndrome nefrótico (8,13)

*Pulmón.* El compromiso pulmonar es común en pacientes con HLH y es sugerente de un mal pronóstico (3,24)

*Síntomas gastrointestinales inespecíficos* que incluyen diarrea, náuseas, vómitos, ictericia y dolor abdominal. Raramente se observa hemorragia gastrointestinal y pancreatitis. (3, 13,14)

*HLH neonatal,* es muy rara; las características más destacadas son típicamente el grado de citopenias, la hipofibrinogenemia y la hepatoesplenomegalia. A veces son desencadenados por infecciones de enterovirus fatal fulminante (echovirus y el virus de Coxsackie) y Herpes

Virus; la evolución es impredecible por lo que requiere, un diagnóstico rápido y un tratamiento agresivo. (19,23)

## 6.2 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico temprano de la HLH es fundamental, porque los pacientes pueden descompensarse rápidamente y progresar a falla multiorgánica y muerte (13).

El diagnóstico de HLH se basa en una constelación de manifestaciones clínicas y parámetros de laboratorio que a menudo pueden superponerse con los de infección grave o sepsis. (25). Por lo que se requiere una historia clínica minuciosa y detallada, con énfasis en los antecedentes familiares de cuadros similares al del paciente y en las infecciones previas recientes. De igual forma, se necesita la cronología exacta de los síntomas y realizar un examen físico exhaustiva (con especial interés en el aspecto neurológico) (27).

Es difícil distinguir entre las formas familiares y secundarias de HLH. La gravedad de la enfermedad, la identificación de un agente infeccioso; y la edad no discriminan entre las formas genéticas y las formas adquiridas de HLH (15,22). Ver **Tabla 4**

Se presume una HLHF por la presentación a una edad temprana (menor de 1 año), progresión de la enfermedad o múltiples reactivaciones, y la presencia de una historia similar en uno o más miembros de la familia, consanguinidad de los padres (1, 3, 5, 6,20).

### **Sospecha clínica de HLH:**

- Tríada de fiebre prolongada e inexplicable que no responde a antibióticos, hepatoesplenomegalia y citopenias (1, 20,31).
- Progresión de organomegalia, de citopenias y de los parámetros bioquímicos como elevación de ferritina, triglicéridos, enzimas hepáticas y bilirrubina o fibrinógeno bajo (20,21)
- Además los siguientes hallazgos:
  - a. Pleocitosis e hiperproteinemia en el líquido cefalorraquídeo [LCR] (células mononucleares). (11,14,15,19 20,23,,26)
  - b. Biopsia hepática con patrón sugerente de hepatitis crónica persistente, con infiltrado linfocitario periportal. (15,24,26)
  - c. Disminución o ausencia de la actividad de las células asesinas naturales (NK) y niveles elevados del receptor soluble de CD25 (se encuentran en más del 90% de los pacientes) (8,11, 15,26)

El **diagnóstico** debe realizarse en pacientes con sospecha clínica, basados en los criterios de la **Histiocyte Society**, en el cumplimiento de

uno o ambos de los siguientes criterios: por el diagnóstico genético (molecular) y/o la presencia de al menos 5 de los 8 criterios totales ahora combinados. (HLH – 2004) , que se aplican para HLH-F y HLH-S (3,7,11) **Tabla 5, Tabla 6**

No todos los criterios diagnósticos se encuentran presentes inicialmente o en la presentación neonatal; por lo que es necesario el seguimiento de los signos clínicos y de los marcadores de inflamación por laboratorio y patología. (2, 6, 15, 21, 22,24)

Una vez que se diagnostica la HLH, el siguiente paso es determinar si el paciente tiene un defecto genético subyacente (dicha evaluación es independiente de la edad) (5).

El principal diagnóstico diferencial en una infección en un paciente inmunocompetente, es la gravedad de los síntomas y la progresión, los cuáles son importantes para su diferenciación; otros son: falla hepática aguda o hepatitis con coagulopatía (30% presentan aumento de transaminasas >100 U/l); sepsis con fallo multiorgánico (sirve para diferenciar la fiebre persistente con citopenias severas, como trombocitopenia con requerimiento transfusional múltiple, e hipofibrinogenemia, asociado a hepatoesplenomegalia); meningitis o encefalitis linfocitaria con lesiones focales en SNC; en el periodo neonatal, formas aisladas de afectación SNC o insuficiencia hepática fulminante, que simulan enfermedad metabólica.(2,6,10,16,20,23)

### 6.3 EXÁMENES AUXILIARES

Entre los estudios básicos que se solicitan están en la **Tabla 7 y Tabla 8** (13, 20, 22, 23, 24,26).

#### **Estudios de base:**

- Hemograma completo con fórmula diferencial y frotis sanguíneo
- Perfil de Coagulación (Tiempo de Protrombina, Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada, Tiempo de Trombina y Fibrinógeno). Dímero D
- Proteína C Reactiva
- Ferritina, DHL,B2 Microglobulina
- Perfil Hepático (bilirrubinas, transaminasas, proteínas totales y fraccionadas, GGTP, fosfatasa alcalina
- Urea, Creatinina
- Electrolitos séricos
- Perfil de Lípidos con fracciones libres de colesterol y triglicéridos
- Hemocultivo, Urocultivo, Cultivo de Heces, Cultivo de LCR, Mielocultivo
- Serología seriada para EBV, CMV, Parvovirus B19, adenovirus, virus varicela-zoster, VIH, Herpes Humano 6; y, Leishmania. De ser necesario carga viral EBV,CMV

**Estudios de imagen:**

- Rx Tórax, Ecografía Abdominal. De ser necesario TAC Tórax, Abdomen, Pelvis
- RMN ( compromiso SNC)
- PET Scan (sospecha linfoma)

**Estudios de Tejidos**

- Aspirado-Biopsia de Médula Ósea
- Punción Lumbar con análisis citoquímico de LCR (proteínas)
- En algunos casos se requiere Biopsia de Hígado, Nódulos Linfáticos, Bazo

**Estudios especializados**

- Evaluación cardiológica de base: EKG
- Dosaje de Inmunoglobulinas / Perfil Reumatológico
- Estudio de poblaciones linfocitarias, subtipos de Linfocitos T
- Marcadores de activación inmune: Niveles de Receptor soluble sCD25. No disponible en el instituto
- Estudios funcionales: función celular NK. No disponible en el instituto
- Pruebas genéticas. No disponible en el instituto

Los valores de laboratorio característicos incluyen citopenias progresivas, niveles elevados de triglicéridos, ferritina, transaminasas, bilirrubina (en su mayoría conjugadas) y la deshidrogenasa láctica, la disminución del fibrinógeno (coagulopatía), hipoalbuminemia e hiponatremia (2,3,6,7,9,13,18,19,20,31).

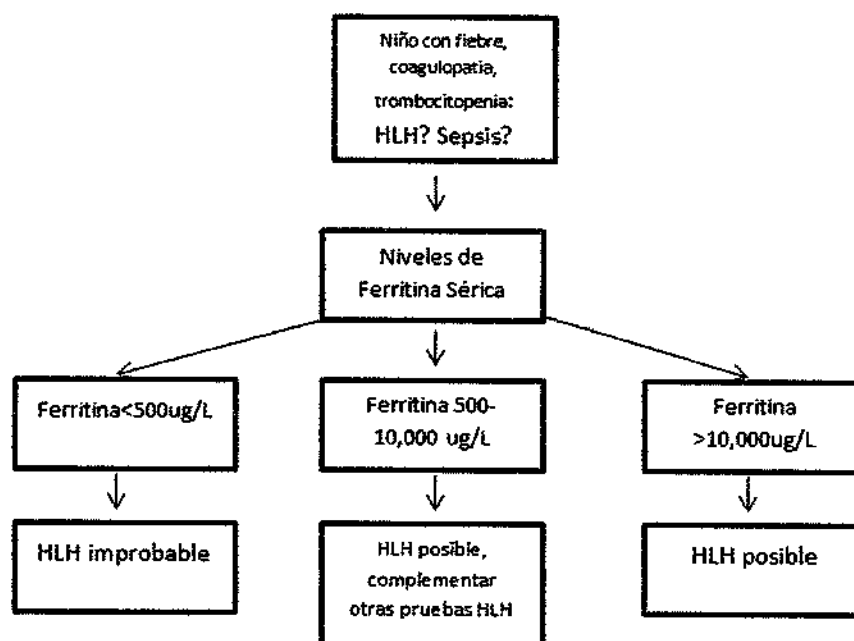
*Compromiso Hematológico:* anemia y especialmente la trombocitopenia son signos tempranos y neutropenia está presente inicialmente en sólo la mitad de los pacientes. No responde a transfusiones. Citopenias están presente en alrededor del 80% pacientes. En algunos casos puede estar ausente al inicio y presentarse durante el desarrollo del cuadro. (6, 7, 20, 24,25)

*Ferritina:* La hiperferritinemia es un marcador muy importante; Ferritina > 10.000 ug/l en niños, tiene un 90% de sensibilidad y 96% de especificidad (2, 3, 6, 10, 11,13, 22,31). Fig. 3

MINISTERIO DE SALUD  
Instituto Nacional de Salud Del Niño  
Servicio de Hematología Clínica  
ZULEMA ROMAN BLAS  
Médico Hematólogo Asistente  
EMP 30193 RNE N° 13018

MINISTERIO DE SALUD  
Instituto Nacional de Salud Del Niño  
Servicio de Hematología Clínica  
MARINA PEREZ FERNANDEZ  
Médico Hematólogo Jefe  
pediatra RNE N° 10621 Hematóloga RNE 10035

**Fig. 3** Algoritmo para el uso de Ferritina sérica en la evaluación de probable caso de Linfohistiocitosis Hemofagocítica (HLH)



Fuente: Review of Haemophagocytic Lymphohistiocytosis. H R Freeman, A V Ramanan. Arch Dis Child 2011; 96:688–693. doi:10.1136/adc.2009.176610

*Hipofibrinogenemia* es una característica prominente, presente en el diagnóstico en aproximadamente 2/3 de los pacientes, mientras que otros factores de coagulación suelen estar en el rango normal. (11,25).

*Hipertrigliceridemia* se cumple en el 2/3 de los casos, no suele ser un parámetro práctico en neonatos y lactantes, ya que es difícil obtener verdaderos niveles de triglicéridos en ayunas (25).

*Disfunción hepática* es común (desde transaminasemias leves hasta falla hepática fulminante) Las transaminasas hepáticas se incrementan (>100 U/L) en aproximadamente 1/3 de los pacientes (3, 8,25).

*Otros Parámetros Bioquímicos:* Hallazgo frecuente es hiponatremia que puede estar asociada con la enfermedad del SNC, la pseudohiponatremia (causado por una hipertrigliceridemia grave), DHL elevado, B2-microglobulina sérica y urinaria elevada (8, 22,31).

*Hallazgos histopatológicos* incluyen una amplia acumulación de linfocitos y macrófagos maduros, a veces con hemofagocitosis, que afecta especialmente al bazo, los ganglios linfáticos (si están

agrandados), la médula ósea, el hígado, la piel y el líquido cefalorraquídeo [LCR] (raramente en los dos últimos) (15,25,30). En la Médula Ósea, el hallazgo de la hemofagocitosis "no" es necesario para el diagnóstico, puesto que se observa solamente en 30-40% de los casos al inicio, y aumenta al 80-90% con la progresión de la enfermedad, (6, 7, 8, 14, 24,25). Tiene una baja especificidad (presente en infecciones, falla de médula ósea, etc) y la sensibilidad del análisis de la médula ósea podría mejorarse con la Inmunohistoquímica: (marcador CD163: marcador de la actividad de macrófagos). Al inicio sólo pueden estar presentes monocitos y células monohistiocíticas aumentadas (21). La médula ósea suele ser normocelular a hipercelular, muestra marcado aumento de la eritropoyesis con cambios displásicos (eritropoyesis inefectiva) (10-14, 20,21)

*Líquido Cefalo Raquídeo (LCR):* Punción lumbar está indicada y más Del 50% de los pacientes tendrán un elevado recuento de células y/ o proteínas elevadas, incluso en ausencia de síntomas clínicos. En algunos casos, la hemofagocitosis se puede encontrar en el LCR. (20-22)

*Estudios de imagen:* Las radiografías de tórax incluyen opacidades intersticiales, edema pulmonar y derrames pleurales. En la ecografía abdominal se puede observar ascitis, engrosamiento de la pared de la vesícula biliar y agrandamiento de los riñones (20). En la Resonancia Magnética Cerebral en pacientes sintomáticos pueden presentar atrofia parenquimal, lesiones focales hiperintensas tanto en la sustancia blanca como la gris, retrasó la mielinización, y calcificación parenquimatosa (20,24)

*CD25s/Función NK:* El receptor soluble CD25 (marcador de la activación de los linfocitos) que se encuentra elevado, es una herramienta de diagnóstico y control de los pacientes con HLH (10, 11, 20, 21,25). Las función de células NK se reduce notablemente, el número de células NK suele ser normal en la HLH primaria; y; temporalmente baja en pacientes con HLH secundaria. El defecto de citotoxicidad persiste en el tiempo incluso sin síntomas clínicos de SHF en las formas primarias. En la actualidad no se dispone en el campo de la práctica clínica (2, 3, 8, 10, 14, 21,27).

*Pruebas Genéticas:* se consideran el Gold estándar en el diagnóstico de las mutaciones responsables de la FHLH (1, 3, 5, 6,20). Son de importancia para predecir la recaída y planificar con mayor antelación el manejo del paciente (25)

## 6.4 MANEJO

El cuidado de los pacientes de HLH es un equipo multidisciplinario, que puede incluir hematología, oncología, genética, reumatología, enfermedades infecciosas, y especialistas en cuidados intensivos (13).

El **principio fundamental** del manejo de la HLH incluye en forma inmediata: supresión de estado hiperinflamatorio e hipercitocinemia asociada y eliminación de células inmunes activadas y células presentadoras de antígenos. A largo plazo una estrategia dirigida a corregir definitivamente el defecto genético subyacente mediante el uso de un Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos (TPH) (3, 5, 6, 10, 11, 16, 18,20). Paralelamente al tratamiento inmediato, debe realizarse la búsqueda y tratamiento del desencadenante infeccioso. (22,23) **Tabla 9**

Estos principios incluyen la administración de diferentes combinaciones de la de las drogas como la terapia inicial en los nuevos pacientes diagnosticados con HLH primaria que incluyen: corticoesteroides, etopósido, ciclosporina A (CSA), inmunoglobulina G (IVIG), anticuerpos anti-células Linfocito T (Globulina Anti-Timocítica: ATG, Alemtuzumab), anticuerpos anti- células Linfocito B (Rituximab), y agentes anticitocinas (anti-IFN-gamma). (3, 11, 20, 21,26)

El conocimiento de la causa subyacente de la HLH no es necesario para iniciar tratamiento, pero debe ser identificado pronto para decidir la continuación adecuada de tratamiento. (2,6)

La HLH presenta curso clínico y respuesta a la quimioterapia impredecible, por lo que es recomendable realizar en forma precoz la búsqueda de donantes potenciales para TPH; para, que ante el diagnóstico HLHF, deterioro o pérdida de respuesta, permitan proceder con el TPH, disminuyendo el riesgo de complicaciones del tratamiento inmunosupresor, y daños en el SNC. Los potenciales donantes emparentados, deben ser sometidos a test genéticos para evaluar eventuales HLH no diagnosticados (14, 23,25).

Las infecciones pueden desencadenar tanto la HLHF como HLHS secundaria, así como reactivación de la enfermedad, por lo que se debe buscar infecciones tratables. El desencadenante más común son las infecciones virales, en particular el VEB, pero las bacterias, los hongos y los parásitos también pueden desencadenar la HLH. El **tratamiento de la infección desencadenante es una parte esencial** de la estrategia terapéutica para lograr el control del círculo vicioso de hiperinflamación en HLH (HLHF y HLHS) , sin embargo, no excluye en la mayoría de las veces terapia específica de HLH, excepto en HLH asociada a la Leishmania que responde rápidamente a la anfotericina B liposomal.

(2,19-24)

**Es la gravedad de los síntomas de la HLH** que determinan la intensidad de la terapia inicial, independientemente si es HLH primaria o HLHS. Además, el tratamiento de las infecciones concomitantes u otros factores desencadenantes de la HLH y los cuidados de apoyo son esenciales. (1, 2, 22,24).

Dado que los pacientes de HLH a menudo están gravemente enfermos, se recomienda un máximo de cuidados de apoyo, que incluye: *antibióticos* de amplio espectro (hasta que los resultados del cultivo estén disponibles), *cotrimoxazol* para profilaxis de *Pneumocystis jirovecii* (5 mg/kg de trimetoprim, dos a tres veces por semana), *terapia antimicótica* profiláctica o terapéutica (Se describe hasta la mitad de las muertes en la HLH asociadas con infección fúngica invasiva: *Aspergilosis* invasiva y la *Candidiasis* diseminada), *terapia antiviral* en pacientes con infecciones virales, *gastroprotección* al menos durante semanas 1-9, y la *IGIV* (0,5 g/kg iv) una vez cada 4 semanas (durante la terapia inicial y de continuación), *soporte transfusional*: paquete globular, plaquetas (mantener el recuento de plaquetas 50 109/L), crioprecipitado , plasma fresco congelado según necesidad. El uso de *factores de crecimiento como el factor estimulante de granulocitos o GM-CSF* puede exacerbar el SHF o HLH. Es preciso que el tratamiento sea **precoz**, para evitar la el fallo de los órganos involucrados (5, 13, 15, 16, 18, 24,28)

Considerar en caso de infección por VEB el uso de Rituximab EV 375 mg/m2 semanalmente por 4 semanas (13,28)

La elección del Protocolo HLH u otro esquema de tratamiento, será determinado luego de la evaluación realizada por el médico especialista; independiente de la causa (primario o secundario) o factor desencadenante, el tratamiento de la HLH se basa en los esquemas de la Society of Hemophagocytic Limpho Histiocytosis del 1994 y de 2004 (HLH-94 o HLH-2004), a *excepción del HLH-SAM*. En pacientes con *HLHF* o *alta sospecha de HLHF*, el tratamiento estándar con el Protocolo HLH-94/HLH-2004 debe ser indicado según la evaluación del médico especialista. (10, 15, 18,22).

Cuando no se cumplen los criterios de diagnóstico de la HLH (resultados de las pruebas de laboratorio pendientes), e inestabilidad clínica del paciente; una opción es administrar dexametasona de acuerdo con los protocolos HLH94/HLH-2004. Si el paciente se encuentra estable, en particular en la **HLHS**, se procede al manejo específico de la infección o de la enfermedad subyacente; y la administración de corticoesteroides altas dosis (**Metilprednisolona** 500mg/m2/d por 3 días) y drogas inmunomoduladoras como la **Inmunoglobulina G Endovenosa (IVIG)** (1-2gr/kg por 2 días, considerar repetir cada 14 días por su vida media de 14-21 d) o **Ciclosporina A** ( 3 a 5 mg/kg/d), pero estos pacientes deben ser seguidos para detectar signos de persistencia o recaída; en tal caso se considerará tratamiento estándar con el Protocolo HLH-94/HLH-

2004, pero los riesgos debe ser evaluado por el médico especialista (6,8,19-24,28,29,31).

Los protocolos HLH-94 y HLH-2004 incluyen una **terapia intensiva inicial o de Inducción** con agentes inmunosupresores y citotóxicos por 8 semanas (con el objetivo de inducir la resolución de actividad de la enfermedad): Etopósido ( potente supresión selectiva de la cel T activada y de la producción de citoquinas de las células inflamatorias) : 150 mg/m<sup>2</sup> se administra dos veces por semana durante las primeras 2 semanas y luego semanalmente, en combinación con Dexametasona (mejor penetración en el LCR) inicialmente 10 mg/m<sup>2</sup> para 2 semanas seguidas de 5 mg/m<sup>2</sup> durante dos semanas, 2,5 mg/m<sup>2</sup> durante 2 semanas, 1,25 mg/m<sup>2</sup> durante una semana, y una semana de reducción. Metotrexato intratecal se recomendó para los pacientes con síntomas neurológicos progresivos y/o persistencia de LCR alterado se mantiene hasta que se normalice el LCR. El metotrexato <1 año, 6 mg; 1-2 años, 8 mg; 2-3 años, 10 mg; y >3 años, 12 mg, y para el corticoide <1 año, 4 mg; 1-2 años, 6 mg; 2-3 años, 8 mg; y >3 años, 10 mg. El protocolo HLH-2004 comparado con el HLH-94, la Ciclosporina A (CSA) fue usada desde el inicio del tratamiento en lugar desde la 9na semana. (1, 11, 15, 16, 19, 24, 25,30)

**Los pacientes con HLH no familiar** (sin antecedente familiar) o sospecha de HLH-S, que logran la resolución completa ( al menos persisten 1 mes sin manifestaciones clínicas, analíticas e histológicas de enfermedad) *después de 8 semanas de tratamiento se sugiere suspensión del mismo y se reinicia sólo si se producen signos de reactivación, con seguimiento de cerca por el riesgo potencial de que sufran alguna recaída.* (10, 14, 15, 16, 20,24, 25,30).

Para pacientes con HLHF, persistente o recurrente, se recomienda la continuación de la terapia para mantener al paciente en remisión hasta que el TPH alogénico se puede realizar. La **terapia de continuación o Mantenimiento:** etopósido 150 mg/m<sup>2</sup> iv cada dos semanas y pulsos de dexametasona 10 mg/m<sup>2</sup> /día durante 3 días cada dos semanas alternas, en combinación con Ciclosporina A 6 mg/kg/d (pacientes con presión estable, niveles séricos 100-200 ug/L) en forma continua. (10,14, 15, 16, 20, 24, 25,30). **Tabla 10 Tabla 11**

El estudio HLH-94 agrupo a 249 niños que cumplían criterios de HLH entre 1994 y 2003. En total, el 86% de los participantes del HLH-94 respondió a 8 semanas de terapia inicial, aproximadamente el 60% de los cuales logró inactivar la enfermedad.; y, la supervivencia global a 5 años entre los 124 pacientes que se sometió al TPH fue del 66%. Los resultados del HLH-2004 también demostró ser buena la combinación de etopósido y dexametasona, la supervivencia global a 5.2 años post TPH fue del 62%; la adición inicial de ciclosporina a la dexametasona y el

etopósido (HLH-04) no mejoró los resultados obtenidos en el protocolo HLH-94 (1,2,3,5,7,8,15,24,28,30).

En Europa (Francia) se ha empleado un régimen alternativo inmunoterapéutico (un solo centro de 38 pacientes pediátricos) para **HLHF** que consiste en administrar en la fase aguda Globulina antitimocítica de conejo (5 o 10 mg/kg/d por 5 d), y Metilprednisolona (4 mg/kg/d por 5d), junto con metotrexato intratecal y corticosteroides de presentar **compromiso neurológico**. Luego se incluye la terapia de mantenimiento con ciclosporina e inmunoglobulinas intravenosas intermitentes hasta que reciba el TPH. Con tasas de supervivencia similares en comparación con el protocolo HLH-94; tasa de respuesta completa del 73%, respuesta parcial 24%, supervivencia global post TPH del 55%. Este régimen como primera línea de tratamiento tiene una mayor probabilidad de inducir respuesta completa (73%), que como segunda línea (respuesta completa 50%). El único otro factor de riesgo para una pobre respuesta fue la presencia de signos neurológicos de la HLHF, lo cual puede estar relacionado con el hecho de que el ATG no cruza la barrera hematoencefálica de manera eficiente. (1, 8, 11, 14,26)

A diferencia de la HLHF, no hay consenso sobre el manejo de la HLHS. En el caso de la HLHS, identificar y abordar los factores desencadenantes de la enfermedad (por ejemplo, infección, malignidad y drogas) es primordial (1, 3, 5, 6, 13,27).

En **HLH-SAM**: Pulsos de Metilprednisolona EV (30 mg/kg/d por 3 días, máximo 1000 mg/ día) seguido por bajas dosis EV de 1e10 mg/kg/d, adicionalmente se puede indicar Ciclosporina EV o VO 3a5 mg/kg/d (9,13)

El **TPH** está indicado en pacientes con mutaciones genéticas documentadas, así como en aquellas con enfermedad familiar, recaída o refractaria al tratamiento; también puede considerarse en pacientes con HLHS asociado a neoplasia hematológica (doble indicación: la presencia de neoplasia hematológica grave y del SHF), en algunos casos severos HLH-EBV, y, compromiso significativo del SNC. (3, 13, 14, 15, 23,30).

**Monitoreo de la respuesta a la terapia:** La **fiebre** (La persistencia de fiebre luego de 48H de iniciado tratamiento, indica que debemos pasar a la siguiente etapa de tratamiento), los niveles de **transaminasas**, la **ferritina** y los parámetros de **coagulación** son prácticos, sensibles y dinámicos, útiles en la vigilancia diaria de los pacientes con HLH, suelen mejorar en un plazo de 2 a 3 semanas después del tratamiento. Las **citopenias** persistentes podrían indicar una falta de respuesta a la terapia o un efecto mielosupresor del tratamiento (Etopósido). Deben administrarse al menos 3 ó 4 dosis de Etopósido antes de tomar la decisión de interrumpir el medicamento, mientras se continúa con la CSA la dexametasona. Se menciona que el **sCD25** es un indicador útil de

enfermedad activa, pero la disponibilidad es escasa en nuestro medio (13,14, 21, 24,28).

## 6.5 PRONÓSTICO

HLH presenta una alta morbilidad y mortalidad (12). La mortalidad descrita en pacientes sin tratamiento es mayor a 90% a 2 meses del diagnóstico por coagulopatía, infecciones por la neutropenia o falla orgánica múltiple. (3, 5, 6, 11, 18,28)

Se han descrito como *factores predictores de peor pronóstico*: Edad (<5 años) superior a los 30 años, hiperferritinemia (>2000ug/L), trombocitopenia (<40,000), coagulación intravascular diseminada, hiperbilirrubinemia (>1.8 mg/dl) elevación de los niveles de B<sub>2</sub>microglobulina, pleocitosis del LCR (>100x10<sup>6</sup>/L) y la etiología subyacente, siendo los casos genéticos y secundarios a neoplasias los de peor pronóstico. (18,19)

- *Compromiso del SNC* empeora de forma significativa el pronóstico y puede producir secuelas permanentes. (2). Tienen una tasa de supervivencia a los 5 años mucho menor que los pacientes sin tales lesiones (40% vs 67%) (28,30)
- *Disfunción Pulmonar*, tiene un pobre pronóstico y sugiere un control inadecuado del síndrome y/o de la infección. (6)
- En los casos de pacientes refractarios a tratamiento con quimioterapia y Alo-TPH, tienen pronóstico sombrío, la enfermedad activa en el momento del TPH también parece ser un indicador de mal pronóstico, (10,30)

## 6.6 COMPLICACIONES

Por la naturaleza de la enfermedad puede presentar múltiples complicaciones durante su evolución: síndrome de dificultad respiratoria aguda, miocarditis, falla renal por microangiopatías, meningoencefalitis mortal, falla hepática grave. (20,21)

Los sobrevivientes de HLHF pueden sufrir efectos secundarios a largo plazo, tales como efectos cognitivos , hipertensión, función renal alterada, retraso en el crecimiento, deterioro de la audición y enfermedad pulmonar obstructiva (13,30)

Complicaciones inmediatas en relación al tratamiento: infecciones intercurrentes como la infección fúngica sistémica (14)

Tabla 12 a, b, c

## 6.7 CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRAREFERENCIA

Todo paciente pediátrico que ingresa por emergencia o consultorio de nuestro Instituto con sospecha de HLH debe tener evaluación por el equipo de la unidad de oncohematología para definir el plan de trabajo a seguir, confirmar el diagnóstico e inicio de tratamiento precoz (puede realizarse mientras se esperan los resultados de laboratorio si hay alta sospecha clínica). Según la necesidad del caso se solicitará apoyo a las demás subespecialidades que disponemos en la institución. Finalmente se coordinará la referencia para continuar el tratamiento sea en el INEN o INSN San Borja según sea el caso.

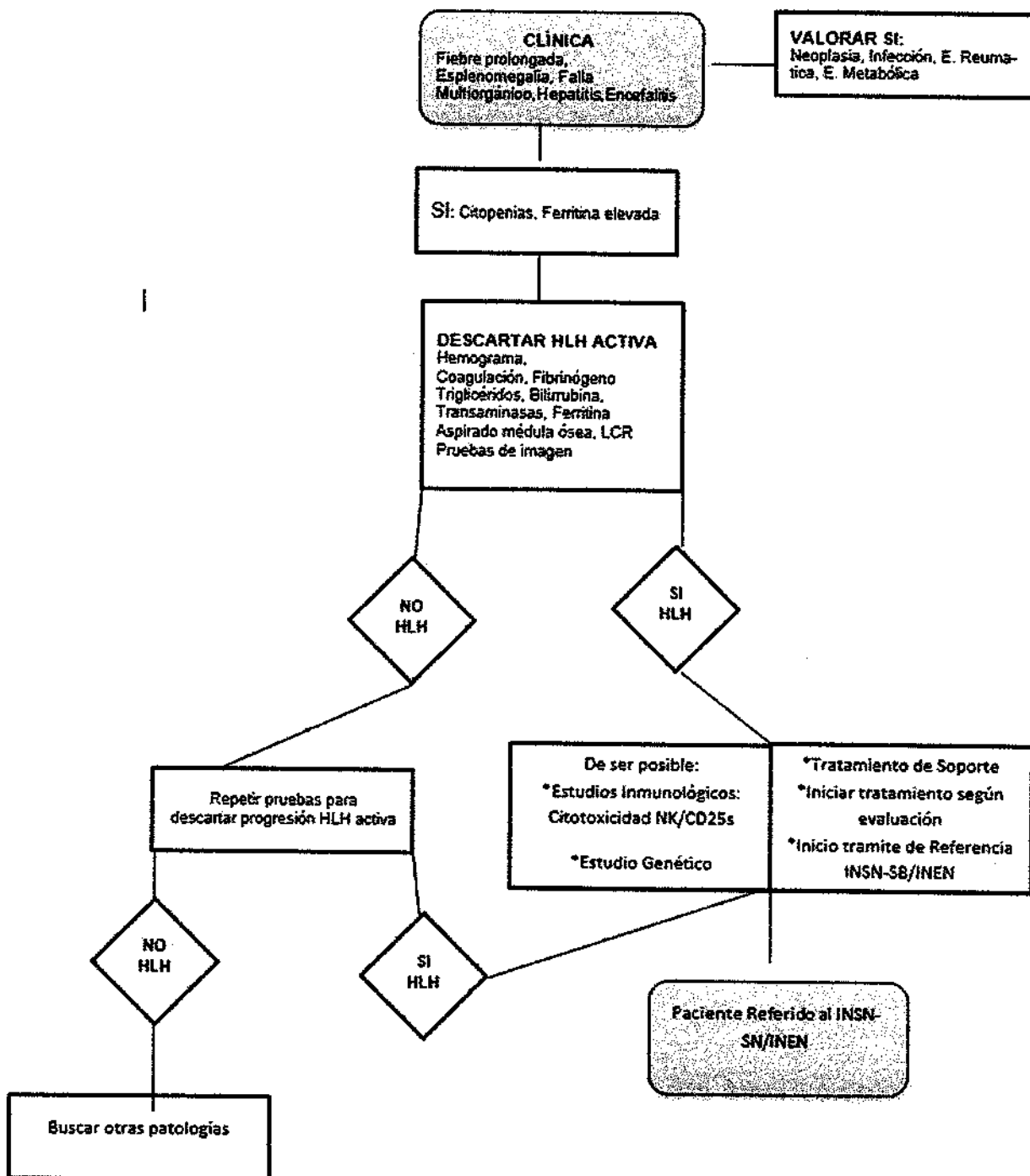
MINISTERIO DE SALUD  
Instituto Nacional de Salud Del Niño  
Servicio de Hematología Clínica

-----  
ZULEMA ROMAN BLAS  
Médico Hematólogo Asistente  
CNP 5555 RNE N° 13018

MINISTERIO DE SALUD  
Instituto Nacional de Salud Del Niño  
Servicio de Hematología Clínica

-----  
MARINA PEREZ FERNANDEZ  
Médico Hematólogo Jefe  
Cédula RNE N° 4052 Hematología RNE 10037

## 6.8 FLUJOGRAMA DE MANEJO DE SINDROME HEMOFAGOCITICO



## VII. ANEXOS

Fig. 1: ETIOLOGIA DE HLH

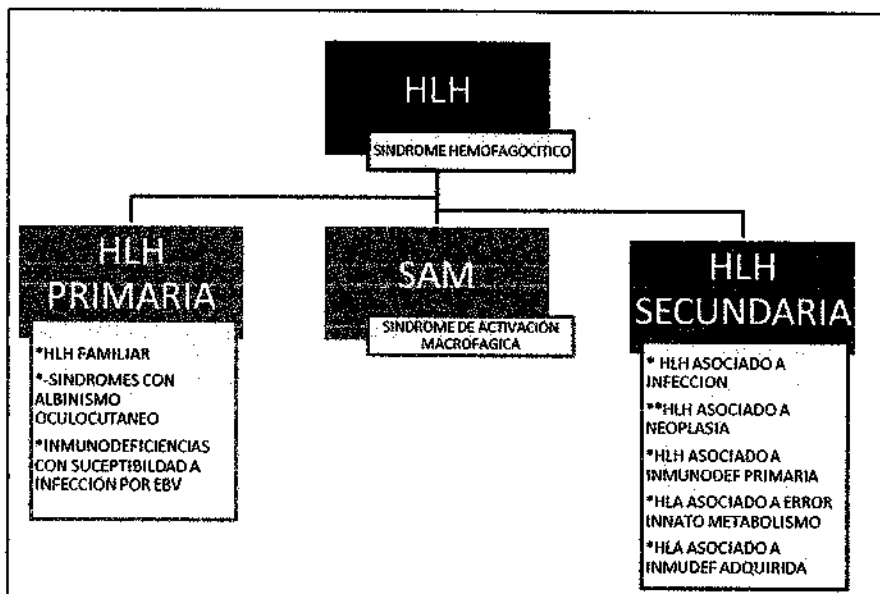


Tabla 1: HLH PRIMARIA

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

Fuente: Síndromes Hemofagocíticos: La importancia del diagnóstico y tratamiento precoces. An Pediatr (Barc). 2018; 89(2)

**Tabla 2: HLH SECUNDARIA O ADQUIRIDA**

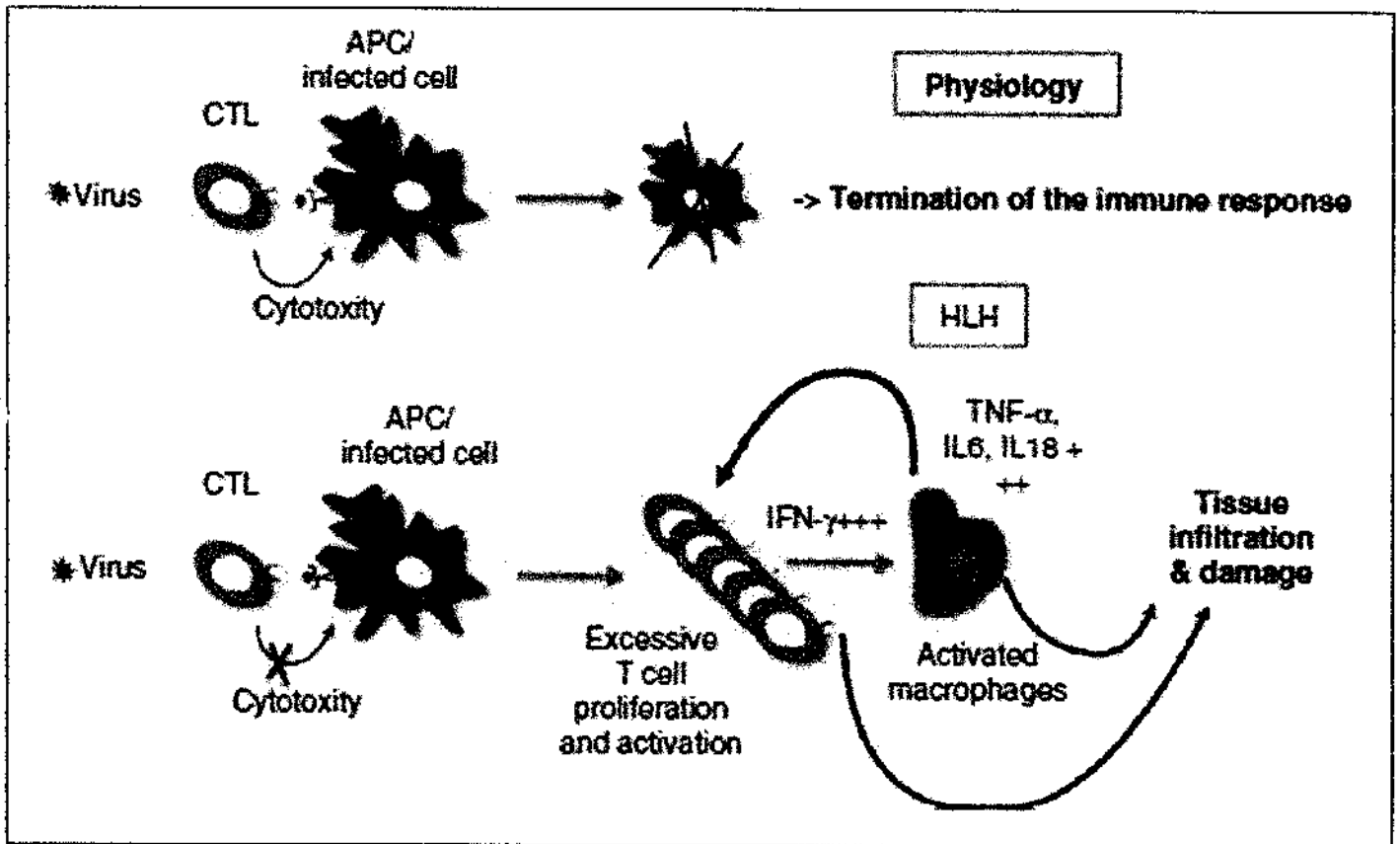
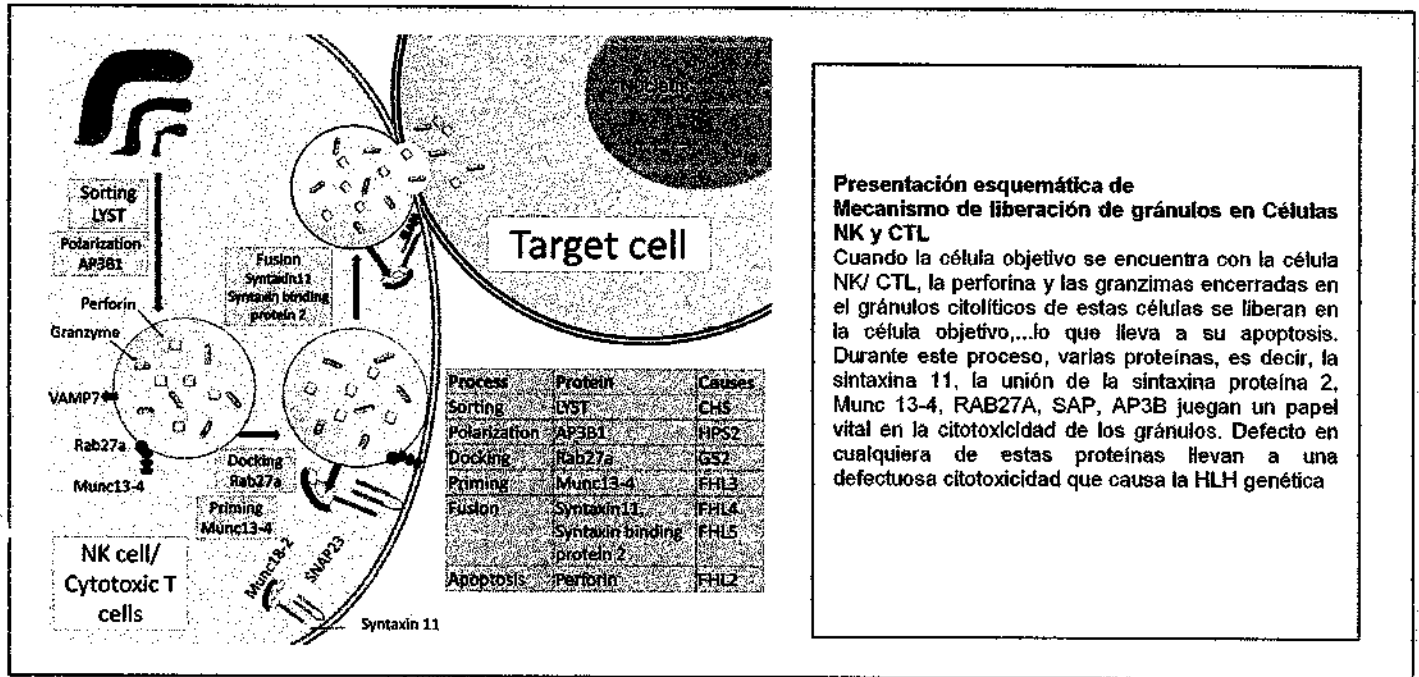
| Secondary HLH                                          | Associated conditions                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Infection-associated HLH                            | Viral (including EBV, CMV, ADV, HSV, HHV6, HHV8, VZV, parvovirus B19, influenza, enteroviruses), bacterial (including mycobacteria, BCG, <i>Rickettsia</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Ehrlichia</i> , <i>Mycoplasma</i> ), parasitic ( <i>Leishmania</i> , <i>Plasmodium</i> , and <i>Toxoplasma</i> ), and rarely fungal ( <i>Histoplasma</i> , <i>Candida</i> , and <i>Cryptococcus</i> ) infections |
| 2. Autoinflammatory and autoimmune diseases            | sJIA, NLRCA mutations, Crohn's disease, SLE, Kawasaki disease (very rarely also familial Mediterranean disease, dermatomyositis, rheumatoid arthritis, sarcoidosis, and systemic sclerosis)                                                                                                                                                                                                                                  |
| 3. Acquired immunodeficiency                           | Immunosuppressive treatments, HIV infection                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 4. Malignant diseases                                  | Lymphomas, mostly T/NK cell, but also B-cell lymphomas, and leukemia (rarely solid tumors) etc.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 5. Primary immunodeficiencies (other than primary HLH) | CGD, SCID, CID (WAS, X-MEN syndrome, interleukin-2-inducible T-cell kinase deficiency, CD27 deficiencies (very rarely in X-linked agammaglobulinemia, autoimmune lymphoproliferative syndrome, nuclear factor-kappa B essential modulator deficiency syndrome, CTLA-4 haploinsufficiency, and IFN $\gamma$ receptor deficiency))                                                                                             |
| 6. Metabolic diseases                                  | Lysosomal protein intolerance, galactosemia, Wolman disease (lysosomal acid lipase deficiency), cobalamin C type methylmalonic aciduria with homocystinuria, propionic aciduria, Gaucher's disease, and hydroxycobalamin deficiency                                                                                                                                                                                          |

Fuente: Classification, Clinical Manifestations, and Diagnostics of HLH. Pachlopni Jana Abia O., Janka G. (eds.), Histiocytic Disorders, [https://doi.org/10.1007/978-3-319-59632-7\\_9](https://doi.org/10.1007/978-3-319-59632-7_9)

**Tabla 3: DEFECTOS GENÉTICOS DE HLHF**

| HLH PRIMARIA O GENÉTICA                                         | CROMOSOMA    | GEN                                           | PROTEINA                                | DEFECTO                                                 | CITOTOXICIDAD      | DEGRANULACION | SÍNDROMES ASOCIADOS                                           |
|-----------------------------------------------------------------|--------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------|---------------|---------------------------------------------------------------|
| <b>*LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA FAMILIAR</b>              |              |                                               |                                         |                                                         |                    |               |                                                               |
| HLHF-1                                                          | 9q22.1-23    | Desconocido                                   |                                         |                                                         | Ausente            | Normal        | Ninguno                                                       |
| HLHF-2                                                          | 10q21-22     | PRF1                                          | Perforina                               | Contenido vesicular                                     | Ausente            | Normal        | Ninguno                                                       |
| HLHF-3                                                          | 17q25        | UNC13D                                        | Munc13-4                                | Cebado vesicular                                        | Disminuida/Ausente | Alterada      | Incremento compromiso neurológico                             |
| HLHF-4                                                          | 6q24         | STX11                                         | Syntaxin-11                             | Acoplamiento/Fusión vesicular                           | Disminuida/Ausente | Alterada      | HLH recurrente/colitis                                        |
| HLHF-5                                                          | 19p13.2-13.3 | STXB2                                         | Munc18-2                                | Acoplamiento/Fusión vesicular                           | Disminuida/Ausente | Alterada      | Colitis, tendencia al sangrado, pérdida                       |
| <b>*INMUNODEFICIENCIAS ASOCIADAS CON ALBINISMO OCULOCUTÁNEO</b> |              |                                               |                                         |                                                         |                    |               |                                                               |
| GS2                                                             | 15q21        | RAB27A                                        | Rab27a                                  | Fusión vesícula                                         | Disminuida/Ausente | Alterada      | Albinismo parcial                                             |
| CHS                                                             | 1q42.1-42.2  | LYST                                          | Lysosomal trafficking regulator         | Tráfico vesícula                                        | Disminuida/Ausente | Alterada      | Albinismo parcial, susceptibilidad a la infección neuropática |
| HP2                                                             | 10q23.1q23.3 | AP3B1                                         | Adaptor proteína-3                      | Tráfico vesícula                                        | Disminuida/Ausente | Alterada      | Albinismo parcial, inmunodeficiencia, tendencia sangrado,     |
| <b>*SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS ASOCIADOS A EBV</b>           |              |                                               |                                         |                                                         |                    |               |                                                               |
| XLP1                                                            | Xp25         | SAP/SH2D1A                                    | SAP                                     | Múltiples vías activación de linfocitos                 | Disminuida/ausente | Normal        | Sensibilidad a infección EBV, hipogammaglobulinemia, linfoma  |
| XLP2                                                            | Xp25         | XIAP/BIRC4                                    | XIAP                                    | Inhibición apoptosis                                    | Disminuida/ausente | Normal        | Esplenomegalia, hipogammaglobulinemia                         |
| DEF1TK                                                          |              | ITK K (Interleukin-2-inducible T-cell kinase) | (Interleukin-2-inducible T-cell kinase) | Alteración de la proliferación de Cel T específicas EBV | Disminuida/ausente |               | Enf Linfoproliferativa asociada a EBV/Unfoma de Hodgkin       |
| DEF CD27                                                        |              | CD27                                          | CD27                                    | Alteración de la proliferación de Cel T específicas EBV | Disminuida/Ausente |               | Inmunodef Combinada/Enf Linfoproliferativa asociada a EBV     |

Fig. 2: FISIOPATOLOGIA DE LA HLH



**Fisiopatología de la HLH.** En un entorno fisiológico, las células T citotóxicas (CTL) proliferan en respuesta a una infección viral, secretan citoquinas inflamatorias (INF-γ) y ejercen su actividad citotóxica para eliminar las células infectadas y presentadoras de antígenos (CPA). En un entorno de HLH, el fracaso de la CTL para eliminar las células objetivo conduce a la sobreproliferación y la sobreactivación de los linfocitos T que secretan un alto nivel de INFγ, que activa los macrófagos. Los macrófagos sobreactivados secretan altos niveles de citoquinas inflamatorias (incluyendo TNF-α, IL6, IL18, etc) que a su vez activan aún más los linfocitos T, lo que lleva a una respuesta inflamatoria sistémica no controlada. Los linfocitos y macrófagos activados se infiltran en los diversos órganos, lo que da lugar a un daño masivo de los tejidos y a la insuficiencia de los órganos

**Tabla 4: HALLAZGOS CLÍNICO Y LABORATORIALES EN HLHF Y HLHS**

| Finding                        | Percentage of FHL cases with finding at diagnosis <sup>4,13-15</sup> | Percentage of secondary HLH cases with finding at diagnosis <sup>16,17</sup>                    | Diagnostic criteria <sup>7,14,18</sup>                                                             |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fever                          | ~100%                                                                | ~100%                                                                                           | >37°C                                                                                              |
| Hepatosplenomegaly             | ~100%                                                                | ~80%–90%                                                                                        | Radiographic or physical exam evidence                                                             |
| Cytopenias                     | ~100%                                                                | ~80%                                                                                            | Hemoglobin <9 g/dL<br>Platelets <100 × 10 <sup>9</sup> /L<br>Neutrophils <1.0 × 10 <sup>9</sup> /L |
| Hypertriglyceridemia (fasting) | 70%                                                                  | 40%                                                                                             | >3 mmol/L                                                                                          |
| Hypofibrinogenemia             | 60%–65%                                                              | 40%                                                                                             | <1.5 g/L                                                                                           |
| Elevated ferritin              | 70%                                                                  | 95%                                                                                             | >500 µg/L                                                                                          |
| Hemophagocytosis               | 85%                                                                  | Variable and not necessary to make initial diagnosis if other features present <sup>19,20</sup> | Bone marrow or other tissue biopsy                                                                 |
| Decreased NK-cell activity     | 100%                                                                 | 30%                                                                                             | <10% activity by flow cytometric assays                                                            |
| Elevated sCD25                 | 90%                                                                  | Percentage not found in secondary HLH literature                                                | >2,400 U/mL                                                                                        |
| LDH                            | 40%–45%                                                              | 100%                                                                                            | ≥500 U/L                                                                                           |
| ALT                            | 30%–35%                                                              | Percentage not found in secondary HLH literature                                                | ≥100 U/L                                                                                           |
| AST                            | 30%–35%                                                              | Percentage not found in secondary HLH literature                                                | ≥100 U/L                                                                                           |
| Bilirubin                      | ~30%                                                                 | Percentage not found in secondary HLH literature                                                | ≥34 µmol/L                                                                                         |
| CSF cells                      | 35%–40%                                                              | Percentage not found in secondary HLH literature                                                | ≥5/µL                                                                                              |
| CSF protein                    | 45%                                                                  | Percentage not found in secondary HLH literature                                                | ≥0.5 g/L                                                                                           |

Abbreviations: ALT, alanine transaminase; AST, aspartate aminotransferase; CSF, cerebrospinal fluid; FHL, familial HLH; HLH, hemophagocytic lymphohistiocytosis; LDH, lactate dehydrogenase; NK, natural killer; sCD25, soluble CD25.

Fuente: Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. George M. Journal of Blood Medicine 2014;5:69-86

**Tabla 5: CRITERIOS DIAGNÓSTICO DE HLH 2004**

| <b>CRITERIO HLH 20044</b>                                                                                                                                                                                                                                          | <b>COMENTARIO</b>                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>A. Diagnóstico Molecular</b><br>Mutaciones patológicas de PRF1, UNC13D, STXBP2, Rab27, STX11<br>...                                                                                                                                                             | En un paciente con defecto genético conocido, el tratamiento precoz es apropiado. Estudio genético usualmente ayuda a definir el riesgo de recidiva no la presencia de la actividad de la enfermedad. |
| <b>B. Criterios Clínicos y de Laboratorio</b><br>(deben cumplir 5 de los 8 enumerados abajo)                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                       |
| 1. Fiebre $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$                                                                                                                                                                                                                              | Casi universal en HLH no tratado                                                                                                                                                                      |
| 2. Esplenomegalia                                                                                                                                                                                                                                                  | La esplenomegalia y hepatomegalia es muy frecuente, la adenopatía no.                                                                                                                                 |
| 3. Citopenias (afectan al menos dos de los tres linajes en sangre periférica):<br>Hemoglobina $< 9 \text{ g/dL}$<br>(en niños $< 4$ semanas: $\text{Hb} < 10 \text{ g/dL}$ )<br>Plaquetas $< 100 \times 10^3/\text{mL}$<br>Neutrófilos $< 1 \times 10^3/\text{mL}$ | Las citopenias están siempre presente. Falta de citopenias debería haber duda diagnóstica, excepto en el caso especial, de compromiso aislado del Enfermedad del SNC                                  |
| 4. Hipertrigliceridemia ( $> 265 \text{ mg/dL}$ ) y/o<br>Hipofibrinogenemia ( $< 150 \text{ mg/dL}$ )                                                                                                                                                              | El fibrinógeno bajo en el contexto de la inflamación es paradójica y uno de los más distintiva característica de HLH.                                                                                 |
| 5. Ferritina $> 500 \text{ ng/mL}$                                                                                                                                                                                                                                 | La mayoría de los pacientes tienen un nivel mucho más alto                                                                                                                                            |
| 6. Hemofagocitosis en médula ósea, bazo o nódulos linfáticos, hígado o líquido cefalo raquídeo                                                                                                                                                                     | No es específico o esencial para el diagnóstico, pero útil como un marcador de la enfermedad. Es de destacar que menudo no está presente a inicios de la enfermedad.                                  |
| 7. Elevado s CD25 $\geq 2400 \text{ U/ml}$<br>(receptor de IL-2 soluble alfa)                                                                                                                                                                                      | Util para el diagnóstico y respuesta al tratamiento                                                                                                                                                   |
| 8. Descenso o ausencia de Actividad Citotóxica Cel NK                                                                                                                                                                                                              | Ensayos más modernos que miden los niveles de perforación y degranulación debería reemplazar este ensayo para una fiable diagnóstico. Este ensayo es no es específico para la HLH primaria.           |

**Fuente:** Challenges in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis: Recommendations from the North American Consortium for Histiocytosis (NACHO). Jordan M. Pediatric Blood & Cancer. June 2019. DOI: 10.1002/pbc.27929.

**Tabla 6: MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DE LABORATORIO MECANISMOS PRODUCTORES**

| Manifestaciones cardinales                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Manifestaciones</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>Mecanismo productor</b>                                                                            |
| Fiebre                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Elevación de IL-1 e IL-6                                                                              |
| Pancitopenia                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Elevación de TNFα y hemofagocitosis                                                                   |
| Hipertrigliceridemia                                                                                                                                                                                                                                                                                    | TNFα inhibe la lipoproteinlipasa                                                                      |
| Hiperferritinemia                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 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                        |
| <b>Otras manifestaciones</b>                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                       |
| Clínicas: linfadenopatías, disfunción hepática, diátesis hemorrágica, edema, síntomas neurológicos, fallo multiorgánico<br>De laboratorio: leucopenia (linfopenia), hipoproteinemia, hipoalbuminemia, hiponatremia, hipertransaminasemia, hiperbilirrubinemia, elevación de LDH, elevación de D-dímeros |                                                                                                       |

**Fuente:** Síndromes Hemofagocíticos: la importancia del diagnóstico y tratamiento precoces. Astigarraga Itzia An Pediatr (Barc). 2018; 89(2):124.

**Tabla 7. EVALUACION DIAGNÓSTICA DE HLH**

|   |                                                                                                                                                                                         |
|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ● | Historia Clínica: Anamnesis y Examen Clínico                                                                                                                                            |
| ● | Estudios de Laboratorio: Hemograma, Frotis de Sangre Periférica, Pruebas de Función Hepática, Ferritina, Perfil de Lípidos, Perfil de Coagulación (fibrinogeno), Electrolitos, DHL, PCR |
| ● | AMO y Biopsia de Médula Osea                                                                                                                                                            |
| ● | Punción Lumbar                                                                                                                                                                          |
| ● | Cultivos para heces, orina, LCR, sangre y mielocultivo                                                                                                                                  |
| ● | Marcadores serológicos para VEB, CMV, VIH                                                                                                                                               |
| ● | Biopsia de Hígado, nódulos linfáticos, bazo                                                                                                                                             |
| ● | Estudio inmunológico-Estudio Genético                                                                                                                                                   |

**Tabla 8 UTILIDAD DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO**

| ESTUDIO                                                                                             | APLICACIÓN                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>PRUEBAS DE LABORATORIO BÁSICOS</b>                                                               |                                                                                                                                                         |
| 1. Hemograma, panel hepático, fibrinógeno, triglicéridos                                            | Esencial para definir la típica características de HLH. Aunque no es parte de los criterios de diagnóstico, la hepatitis es extremadamente común en HLH |
| 2. Ferritina                                                                                        | Usualmente (pero no siempre) elevada                                                                                                                    |
| 3. Cultivos, Serología -PCR Viral: EBV, CMV, Adenovirus                                             | En busca de la infección desencadenante                                                                                                                 |
| <b>PRUEBAS ESPECIALES DE LABORATORIO</b>                                                            |                                                                                                                                                         |
| 1. Los marcadores de Actividad de la inmunidad<br>activación: sCD25, granza<br>Expresión B, CXCL9   | Siempre elevado en HLH sin tratar; muy sensible, pero no es específico. sCD25 y granzas CXCL9, son útiles para ver respuesta a terapia                  |
| 2. Nivel IL-18                                                                                      | Elevado en HLH asociado patología inflamatoria (XIAP, NLRP4, ARJ)                                                                                       |
| 3. Medidas de Proteínas afectadas en HLHF<br>perforina, SAP, XIAP                                   | Ayuda a confirmar sospecha de HLHF                                                                                                                      |
| 4. Estudios funcionales:<br>Degranulación de linfocitos<br>(movilización CD107a), Función de cel NK | Es criterio diagnóstico. La degranulación es el ensayo funcional preferido por sobre la función de las células NK                                       |
| 5. Poblaciones linfocitaria, células T-<br>tipos, niveles de inmunoglobulina                        | Estudio de screening para Inmuno Deficiencia Primaria                                                                                                   |
| 6. Pruebas Genéticas (panel multigen-exoma completo)                                                | Esencial para definir riesgo de recurrencia                                                                                                             |
| <b>ESTUDIOS DE IMAGEN</b>                                                                           |                                                                                                                                                         |
| 1. TAC Torax, Abdomen, Pelvis                                                                       | Puede ser solicitada para estudio de neoplasia o infección inusual (Rx Tórax- Ecografía Abdominal puede ser suficiente)                                 |
| 2. Considerar PET-CT (si sospecha de Linfoma)                                                       | De mucha ayuda para biopsia guiada si sospecha de Linfoma                                                                                               |
| 3. RMN Cerebral                                                                                     | Complementa a la Punción Lumbar en compromiso neurológico                                                                                               |
| <b>ESTUDIO HISTOPATOLÓGICOS</b>                                                                     |                                                                                                                                                         |
| 1. Aspirado/Biopsia de Médula Osea                                                                  | Esencial para descartar una neoplasia, identificar la hemofagocitosis, y identificar compromiso del SNC                                                 |
| 2. Punción Lumbar                                                                                   |                                                                                                                                                         |
| 3. Otras biopsias: hígado, nódulos linfáticos, masas                                                |                                                                                                                                                         |

Fuente: Challenges in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis: Recommendations from the North American Consortium for Histiocytosis (NACHO). Jordan Michael B, Allen Carl E, Greenberg Jay. Pediatric Blood & Cancer. June 2019. DOI: 10.1002/pbc.27929

**Tabla 9 PRINCIPIOS DE TRATAMIENTO**

| PRINCIPIOS                                                                                                     | TRATAMIENTO                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| 1. Supresión de la hiperinflamación (inmunosupresión, inmunomodulación)                                        | Corticoides, Inmunoglobulina EV, Ciclosporina A, Agente anticitokina       |
| 2. Eliminación de la células inmunes activada (LTC, histiocitos) y células presentadoras antígeno (infectadas) | Corticoides, Etoposido, Globulina Antitimocito, Alemtuzumab, Rituximab     |
| 3. Eliminación del desencadenante                                                                              | Terapia Ant infecciosa                                                     |
| 4. Reemplazo del Sistema Inmune defectuoso                                                                     | TPH Alogénico                                                              |
| 5. Terapia de Soporte (neutropenia, coagulopatía)                                                              | Antifúngicos, Antibióticos, Antivirales, Transfusiones, Inmunoglobulina EV |

Fuente: Hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis and treatment. Janka. American Society of Hematology 2013 PP 605-611

**Tabla 10 PROTOCOLO TERAPEUTICO DE HLH**

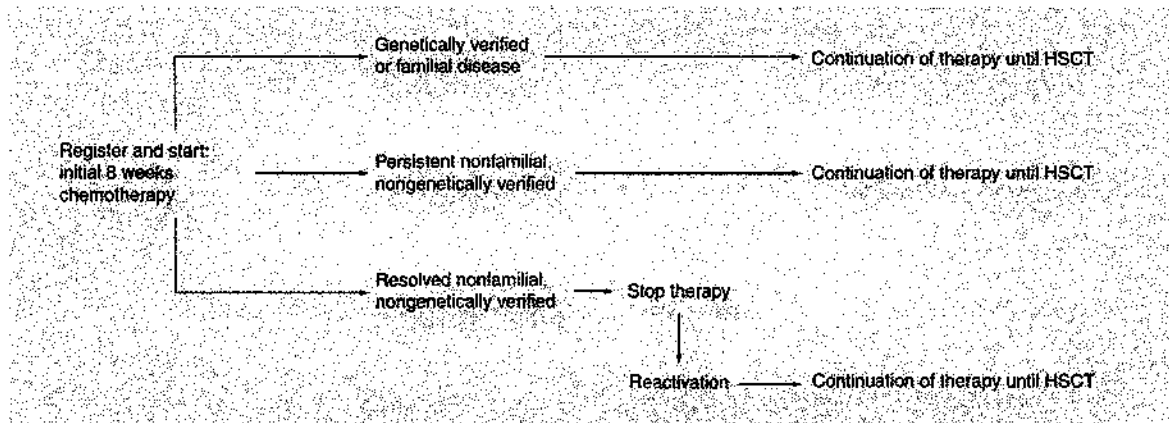


Figure 3. Role of stem cell transplant in children with hemophagocytic lymphohistiocytosis.

HSCT: Hematopoietic stem cell transplantation.

Redrawn from [111], with permission from Wiley & Sons.

Fuente: Primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: Clinical features, pathogenesis and therapy. Gupta Sumit, Weitzman Sheila. 2010. Expert Rev. Clin. Immunol. 6:137-154. PMID: 20383897. doi: 10.1586/eci.09.58

Tabla 11 ESQUEMA DE TRATAMIENTO HLH 94 – HLH 2004

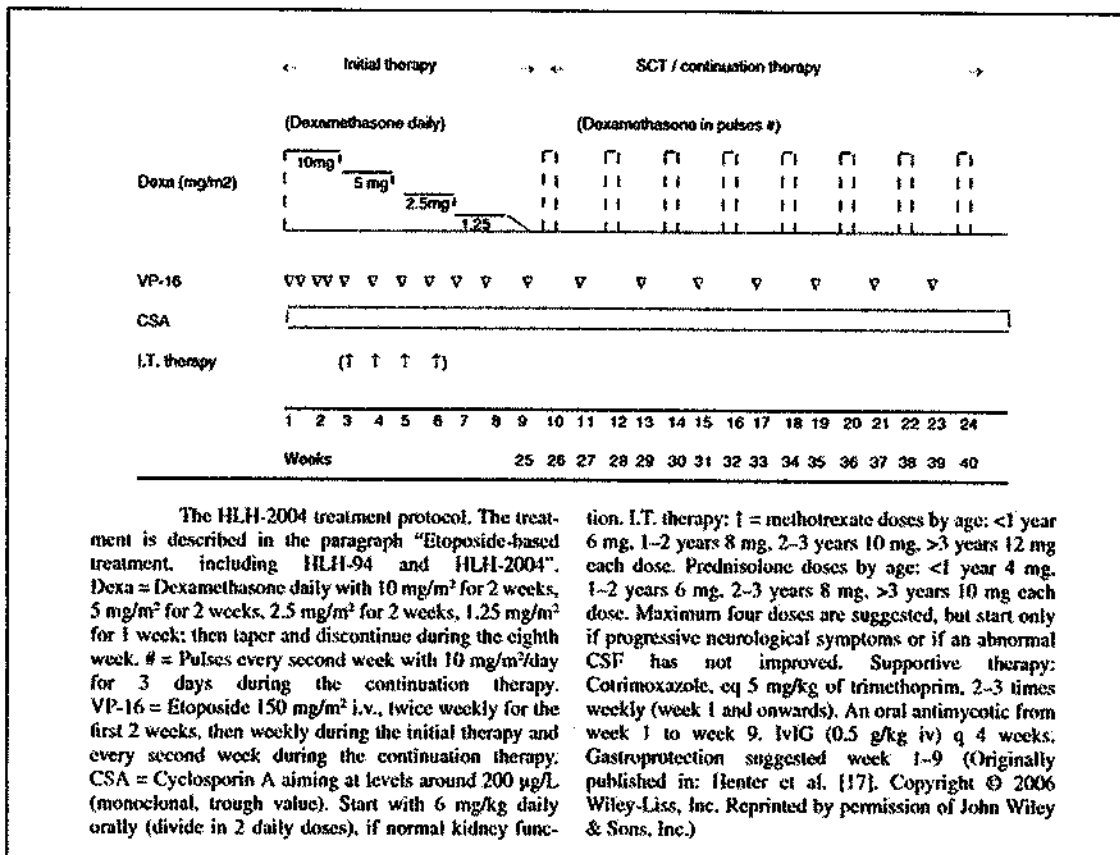
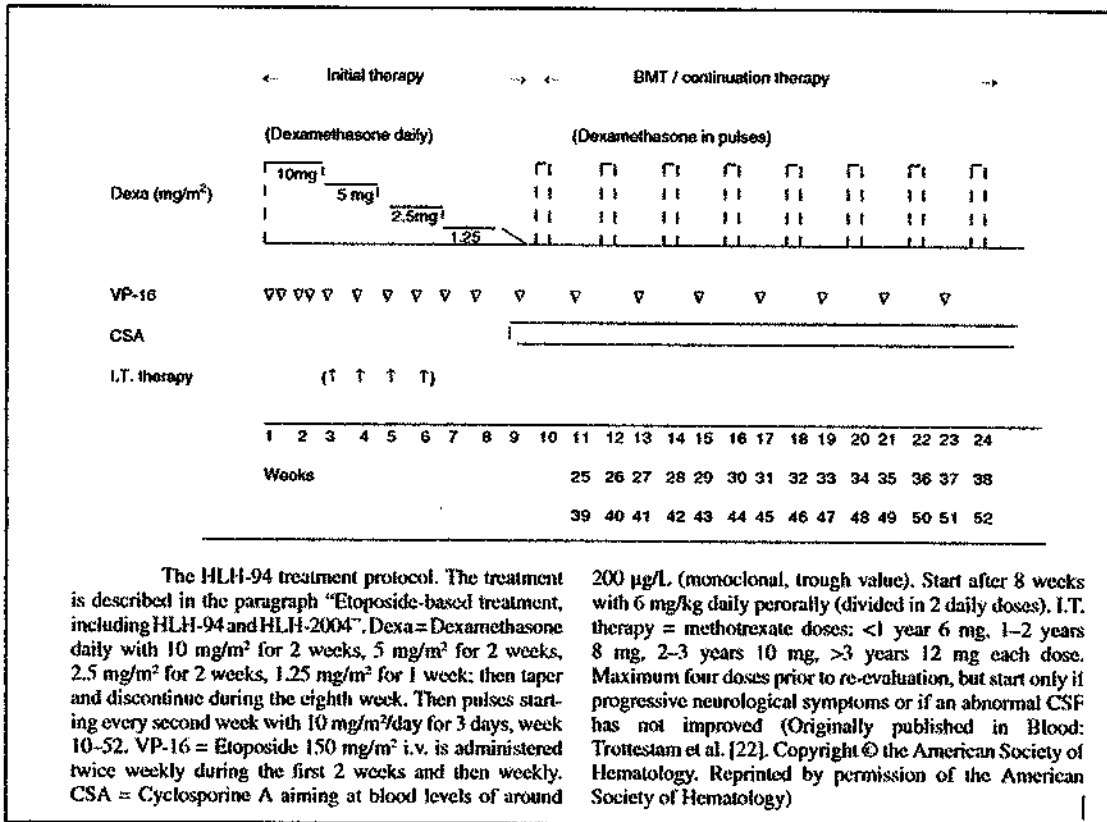


Tabla 12a MEDICAMENTOS USADOS EN EL TRATAMIENTO DE HLH

| FARMACO         | DOSES                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | EFFECTOS COLATERALES                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | INTERACCIONES                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | CONTRAINDICACIONES                                                                                                                                                                                                    | MONITOREO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CYCLOSPORINA    | Según esquema<br><br>HLH: HLH 94 se inicia a la semana 9, mientras que en el HLH 04 se administra al inicio del tratamiento 6 mg/kg/día, vía oral, en dos dosis<br><br>HLH Leve o estable /HLH-SAM: 3-5mg/kg/d                                                                                                                                                                                                                     | Disfunción hepática y renal, hipertensión, cefalea, temblor, parestesia, anorexia, náusea, vómito, dolor abdominal, diarrea, hiperplasia gingival, hipertipemia, calambres musculares, mialgias, hipercitosis, fatiga                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Alimentos ricos en grasa o jugo de toronja aumentan su biodisponibilidad. Barbitúricos, carbamazepina, fenitoína, fenpropion, omeprazol disminuyen su concentración. Etilmetil, claritromicina, ketoconazol, fluconazol, itraconazol, diltiazem, nicardipino, verapamilo, metoprolol, anticonceptivos orales y alopurinol aumentan su concentración. Administración conjunta con aminoglicosidos, anfotericina B, ciprofloxacino, vancomicina presenta sinergia nefrotóxica. Puede reducir la depuración de digoxina, colchicina, lovastatina y prednisona                                                                                                                                      | Hipersensibilidad al fármaco. Y al aceite de ricino polioinfectado cuando se administra por vía endovenosa                                                                                                            | Se recomienda la monitorización de la ciclosporina cuando su administración sea necesaria, debido a:<br>1) las diferentes farmacocinéticas intra e interindividuales, 2) las interacciones farmacológicas, 3) evitar efectos tóxicos y 4) asegurar el cumplimiento terapéutico. Se recomienda realizar las determinaciones de las concentraciones 1 vez al día, predosis y en ayunas<br><br>En HLH: INDUCCIÓN: Ciclosporina ajustada para niveles basales entre 250-300 ng/ml<br><br>MANTENIMIENTO: niveles séricos 100-200 ng/L |
| DEXAMETASONA    | Según esquema<br><br>INDUCCIÓN: 10 mg/m <sup>2</sup> /día en semanas 1 y 2, luego 5 mg/m <sup>2</sup> /día en semanas 3 y 4, 2.5 mg/m <sup>2</sup> /día en semanas 5 y 6;<br>1,25 mg/m <sup>2</sup> /día en semana 7, reduciendo dosis hasta suspender durante semana 8<br><br>MANTENIMIENTO (HLH): HLHs persistente, recurrente): 10 mg/m <sup>2</sup> por día 3 días, cada 2 semanas, hasta tener disponible el donante para TPI | Hipertensión, edema no cerebral, cataratas, glaucoma, úlcera péptica, euforía, insomnio, comportamiento psicótico, hipotensión, hipertermia, acné, erupción, retraso en la cicatrización, atrofia en los sitios de inyección, debilidad muscular, síndrome de supresión.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | El alcohol y los antiinflamatorios no esteroides incrementan los efectos adversos gastrointestinales. Efedrina, fenobarbital y rifampicina disminuyen el efecto terapéutico. Con tiazidas, furosemida y anfotericina B se aumenta la hipokalemia. Rifampicina, fenitoína y fenobarbital aumentan su biotransformación hepática. Estrógenos disminuyen su biotransformación. Los antiácidos disminuyen su absorción. Con digitálicos se aumenta el riesgo de intoxicación digitalítica. Aumenta la biotransformación de isoniazida                                                                                                                                                               | Hipersensibilidad al fármaco. Micosis sistémica. Precauciones en: úlcera péptica, hipertensión arterial, DM tipo 1 y 2, insuficiencias hepática y renal, inmunosupresión, uso de tiazidas y furosemida, glaucoma      | Control periódico de presión arterial, glicemia.<br><br>Realizar analítica periódica de hemograma, bioquímica con electrolitos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| ETOPOSÍDIO VP16 | Según esquema<br><br>INDUCCIÓN: Etoposido 150 mg/m <sup>2</sup> dos veces por semana las primeras 2 semanas, luego una dosis semanal hasta cumplir 8 semanas<br><br>MANTENIMIENTO: Etoposido, 150 mg/m <sup>2</sup> , cada 2 semanas                                                                                                                                                                                               | Cardiovasculares: Hipotensión, taquicardia, rubor facial.<br>Dermatológicos: Alopecia, rash, urticaria, angioedema.<br>Gastrointestinales: Náuseas, vómitos, diarreas, mucositis (sobre todo a altas dosis o con radioterapia concomitante), anorexia, estreñimiento.<br>Hematológicos: Mielosupresión que es la toxicidad dosis-limitante más frecuente con un nadir de granulocitos entre los días 7 a 14 y un nadir de plaquetas entre los días 9-16 tras la administración. La recuperación de la médula ósea se alcanza normalmente a los 20 días de la administración.<br>Hepáticos: Elevación transitoria de enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia.<br>Neurológicos: Neuropatía periférica, somnolencia, fatiga, dolor de cabeza.<br>Reacciones alérgicas: Caracterizadas por escalofríos, fiebre, taquicardia, broncoespasmo, disnea y/o hipotensión que puede ocurrir tanto durante la administración como inmediatamente después de la misma. El mayor número de reacciones anafilácticas se han descritos en niños en los que fueron administradas infusiones a concentraciones elevadas.<br>Respiratorios: Broncoespasmo.<br>Otros: Hiperuricemia. | WARFARINA: Se produce potenciación del efecto anticoagulante y aumento del tiempo de protombina<br><br>CICLOSPORINA: Dosis elevadas de ciclosporina, que alcanzan concentraciones superiores a 2000 mg/mL, administradas conjuntamente con etoposido oral han provocado un incremento del 30% de la exposición de etoposido (AUC) y un descenso del 38% del aclaramiento total de etoposido comparado con la administración única del mismo. CISPLATINO: La administración conjunta de ambos tiene efecto sinérgico. La administración está asociada a un descenso del aclaramiento corporal total de etoposido. Se recomienda administrar antes el cisplatino cuando son usados en combinación | a) Absolutas:<br>Hipersensibilidad al etoposido o algunos de sus componentes.<br>b) Relativas: Deberá administrarse con precaución en aquellos pacientes con función hepática y/o renal alterada y con mielosupresión | Monitorización de la toxicidad: Hemograma completo antes, durante y después de la terapia con etoposido (leucocitos con diferencial), plaquetas, hemoglobina, presión sanguínea, bilirrubina y función renal.<br>Se recomienda reducción del 25% dosis para clearance de creatinina de 10-50mL/min, 50% para clearance de creatinina <10mL/minute, y 75% in case creatinine clearance es <10 mL/minute y Bilirrubina directa > 3 mg/dL No se recomienda disminución de dosis en hiperbilirrubinemia aislada o neutropenia (25)   |

Tabla 12b MEDICAMENTOS USADOS EN EL TRATAMIENTO DE HLH

| FARMACO                                     | DOSES                                                                                                                                                                                                                                  | EFFECTOS COLATERALES                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | INTERACCIONES                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | CONTRAINDICACIONES                                                                                                                                                                                                          | MONITOREO                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>GLOBULINA ANTITUMORAL (ATG) (CONEJO)</b> | En HLH : ATG Dose 5-10mg/kg que varia según la gravedad de la enfermedad por 5 días + Medprednisolona 4 mg/kg/día durante 5 días y luego reducción de dosis.                                                                           | Reacciones adversas observadas durante y después de una perfusión de globulina anti-tumoral son reacciones adversas sistémicas que pueden manifestarse en forma de escalofríos, fiebre, hipotensión, taquicardia, vómitos, disnea. También se han observado reacciones adversas locales, como dolor en el lugar de la perfusión y trombolisis periférica. Algunas reacciones alérgicas retardadas como enfermedad del suero (fiebre, prurito, erupción cutánea asociada a dolores, a dolores articulares o dolores musculares), pueden aparecer entre 7 y 15 días después del inicio del tratamiento. Las reacciones alérgicas graves inmediatamente son excepcionales. Durante y después del tratamiento con inmunoglobulinas de conejo antitumorales humanos se han notificado efectos adversos asociados a una inmunosupresión severa, entre los cuales se encuentran las complicaciones infecciosas (bacterianas, fúngicas, víricas y parasitarias), y algunos fenómenos neoplásicos malignos (particularmente síndrome linfoproliferativo) | Ciclosporina, tacrolimus, metotrexato, mofetil. Riesgo de inmunosupresión excesiva con riesgo de enfermedad vacunal generalizada, eventualmente mortal. Este riesgo es mayor en los pacientes ya inmunodeprimidos por la enfermedad subyacente (aplasia medular). La inmunoglobulina de conejo antitumorales humanos puede inducir la formación de anticuerpos que reaccionan con otras inmunoglobulinas de conejo. Ciclosporina, tacrolimus, metotrexato mofetil. Riesgo de inmunosupresión excesiva con riesgo de enfermedad vacunal generalizada, eventualmente mortal. Este riesgo es mayor en los pacientes ya inmunodeprimidos por la enfermedad subyacente (aplasia medular). La inmunoglobulina de conejo antitumorales humanos puede inducir la formación de anticuerpos que reaccionan con otras inmunoglobulinas de conejo. | En las infecciones agudas. Hipersensibilidad al producto. Precaución administrada por vía intrahospitalaria. Control de leucocitos y plaquetas. Control estricto de pacientes y profilaxis anti-infecciosa de ser necesario | Monitorización durante la infusión. Infusión bajo vigilancia médica. Uso intrahospitalario. Control de leucocitos y plaquetas. Control estricto de pacientes y profilaxis anti-infecciosa de ser necesario |
| <b>HIDROCORTISONA</b>                       | Asociado a Metotrexate Intratecal máximo 4 dosis (semanal desde semana 3 a 6) en caso de compromiso neurológico o en caso de LCR alterado. < 1 año de edad: 4 mg 1-2 años de edad: 6 mg 2-3 años de edad: 8 mg > 3 años de edad: 10 mg | Inmunosupresión, úlcera péptica, trastornos psiquiátricos, acné, glaucoma, hiperpigmentación, pancreatitis, deterioro en el crecimiento de los niños, osteoporosis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Con barbitúricos, fenitoína, y fampicina disminuye su efecto terapéutico. Con el ácido Acetil Salicílico aumenta el riesgo de úlcera péptica y hemorragia gastrointestinal                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Hipersensibilidad al fármaco, micosis sistémica                                                                                                                                                                             | Normalmente va a ser suficiente con los análisis de sangre que se realizan de forma periódica en las revisiones. Hemograma, bioquímica, electrolitos                                                       |
| <b>IMMUNOGLOBULINA G</b>                    | HLH estable o leve: 1-2g/kg por 2 días, considerar repetir cada 4 días. Medprednisolona 4 mg/kg/día. Terapia de soporte : 0.5 g/kg una vez cada 4 semanas                                                                              | Reacción anafiláctica, hipotensión, cefalea, náusea, vómito, hipotensión y taquicardia. Riesgo en el Embarazo D                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Disminuye la eficacia de la inmunización activa; por lo tanto no debe vacunarse al paciente durante la utilización de la inmunoglobulina                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Hipersensibilidad a inmunoglobulinas humanas, especialmente en pacientes con anticuerpos IgA.                                                                                                                               | Durante infusión monitoreo de funciones vitales, reacciones de hipersensibilidad. Monitoreo de la diuresis, creatinina (requiere hidratación adecuada pre-infusión)                                        |

Tabla 12c MEDICAMENTOS USADOS EN EL TRATAMIENTO DE HLH

| FARMACO                  | DOSES         | INDICACIONES                                                                                                                                                                                                                                                                                 | EFFECTOS COLATERALES                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | INTERACCIONES                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | CONTRAINDICACIONES                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | MONITOREO                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>METILPREDNISOLONA</b> | Según esquema | HLH estable o leve: 500mg/m <sup>2</sup> por 3 días asociado a IFM o CSA<br>HLH-SAM: Puntos 30 mg/kg/d por 3 días, máximo 1000 mg/día, seguido por bajas dosis EV de 1-10 mg/kg/ds ciclosporina                                                                                              | Caraeta subcapsular posterior, hipoplasia suprarrenal, síndrome de Cushing, obesidad, osteoporosis, gastritis, supuración, glaucoma, como hiperosmolar, hiperglucemia, cataratas, miopía, oclusión retinal, retraso en crecimiento, trastornos hidroelectrolíticos.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Diuréticos tiazídicos, furosemida y anorexia B aumentan la hipocalcemia. Paracetamol, feniltoína y fenobarbital aumentan su biotransformación hepática. Los estrogénos disminuyen su biotransformación. Los antiácidos disminuyen su absorción. Con digoxina aumenta el riesgo de intoxicación digoxínica. Aumenta la biotransformación de isotretinoina.                                                                                                                                                                                                                 | Hipersensibilidad al fármaco, tuberculosis activa, diabetes mellitus, infección sistémica, úlcera péptica, crisis hipertensiva, nefrolitiasis hepáticas y renal, inmunodepresión                                                                                                                                                             | Vigilar presión arterial, glucemia, aminas, hipocalcemia, analís. Realizar una analítica post-infusional con hemograma y bioquímica con electrolitos.                                                        |
| <b>METROTEKATO</b>       | Según esquema | Metotrexato intratecal asociado a Hidrocortisona, máximo 4 dosis máximo 4 dosis (semanal desde semana 3a6) en caso de compromiso neurológico o en caso de LCR comprometido: <1 año de edad: MTX 8mg<br>1-2 años de edad: MTX 8mg<br>2-3 años de edad: MTX 10mg<br>>3 años de edad: MTX 12 mg | Hematológicos: Toxicidad limitante de la dosis. Depresión medular (leucopenia, trombocitopenia y anemia) reversible en la mayoría de las ocasiones si se detecta precozmente. - Digestivos: Son frecuentes las náuseas, siendo un signo de haber alcanzado la dosis máxima tolerada (límite de dosis). Altas dosis pueden provocar vómitos anormales y diarreas sangrientas. Las náuseas y vómitos son poco frecuentes. - Renales: La nefrotoxicidad por precipitación de cristales en el túbulo renal ocurre frecuentemente con dosis altas y puede conducir a necrosis tubular aguda y anuria si no se realiza una adecuada hidratación y alcalinización de la orina. - Dermatólogicos: Eritema, prurito, urticaria, fotosensibilidad, alopecia. - Otros: Toxicidad hepática con fibrosis con dosis altas crónicas; hepatotoxicidad aguda, neumonitis intersticial | Salicilatos, sulfonamidas, fenitoína, tenoxicloras, cloranfenicol/PABA: Desplazan al metotrexato de su unión a proteínas plasmáticas provocando un aumento de toxicidad. - Penicilinas, probenecid, salicilatos: Interfieren la excreción renal provocando un aumento de toxicidad. - Antidotoxina, cisplatino, fenitrucozina, ANES, pirimetamina, fenitoína: Puede aumentar los efectos citotóxicos del metotrexato. - Análogos y derivados: Pueden alterar la respuesta al metotrexato. - Varfarina: Aumento del efecto anticoagulante por inhibición de su metabolismo | Absolutas: Hipersensibilidad al medicamento. Relativas: Insuficiencia renal avanzada y/o insuficiencia hepática, disfunción sanguínea graves. Precaución: Depresión medular, infecciones activas, úlcera gástrica duodenal, colitis ulcerosa, estomatitis, diarrea, debilidad, deshidratación, insuficiencia hepática o renal, hiperuricemia | Realizar controles periódicos hematológicos completos, análisis de orina y pruebas de función renal y hepática. Monitorización de los niveles plasmáticos de MTX (dosis altas), no en caso de uso intratecal |
| <b>RITUXIMAB</b>         | Según esquema | HLH-EBV: 375mg/m <sup>2</sup> semanalmente por 4 semanas                                                                                                                                                                                                                                     | Durante o pasadas las 2 horas siguientes a la primera perfusión, puede tener fiebre, escalofríos y temblores<br>Hematotoxicidad, infección, neutropenia, infección en el tracto urinario, trastorno serotoninérgico, fiebre<br>Náusea, vómito, fatiga, cefalea, prurito, eritema, iritis, broncoespasmo, angioedema, hipotensión, rubor, artritis, exacerbación de angina de pecho o de insuficiencia cardíaca, trombocitopenia, neutropenia o anemia. Riesgo D en embarazo<br>Otros: Reactivación de Hepatitis B, leucopenia, alopecia multifocal progresiva (LMP).                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Con medicamentos mielosupresores aumentan sus efectos adversos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Hipersensibilidad al fármaco. Precauciones: en cardiopatía isquémica o con insuficiencia cardíaca                                                                                                                                                                                                                                            | Controlar periódicamente recuentos sanguíneos completos (hemograma), así como también otros análisis de sangre a fin de vigilar el funcionamiento de otros órganos (como los riñones y el hígado)            |

## VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Alvi Saima and Naqvi Ahmed. Advances in the diagnosis and management of haemophagocytic lymphohistiocytosis: a review of literature. *LymphoSign Journal* • Vol. 5, 2018.
2. Astigarraga Itziar, Gonzalez-Granado Luis, Allende Luis y Alsina Laia. Síndromes hemofagocíticos: la importancia del diagnóstico y tratamiento precoces. *An Pediatr (Barc)*. 2018;89(2):124.e1—124.e8
3. Chellapandian Deepak. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Immunol Allergy Clin N Am* 40 (2020) 485–497. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2020.04.003>
4. Chinn Ivan K, Eckstein Olive S., Peckham-Gregory Erin C, Goldberg Baruch R. et al. Genetic and mechanistic diversity in pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2018; Volumen 132, Número 1, pp:89-100
5. Degar Barbara, MD. Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis *Hematol. Oncol. Clin. North Am*. 29:903–913. doi: 10.1016/j.hoc.2015.06.008.
6. Espinosa Bautista Karla Adriana, Garcíadiego Fossas Pamela y León Rodríguez Eucario. Síndrome hemofagocítico. Conceptos actuales. *Gaceta Médica de México*. 2013;149:431-7
7. Esteban Ysabella M., MD; O. de Jong Jill L, MD, PhD; and Tesher Melissa S. MD. An Overview of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *PEDIATRIC ANNALS* • Vol. 46, No. 8, 2017. Pp. 309-313
8. Filippone Edward J., Farber John L. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: an update for nephrologists. *Int Urol Nephrol* 2016 DOI 10.1007/s11255-016-1294-z
9. Filipovich Alexandra, McClain Kenneth, Grom Alexei. Histiocytic Disorders: Recent Insights into Pathophysiology and Practical Guidelines. *Biol Blood Marrow Transplant* 16:S82-S89, 2010
10. Freeman H R, Ramanan AV. Review of haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arch Dis Child* 2011; 96:688–693. doi:10.1136/adc.2009.176610
11. George Melissa R. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. *Journal of Blood Medicine* 2014;5 69–86
12. Goel S, Polski JM, Imran H. Sensitivity and specificity of bone marrow hemophagocytosis in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Ann Clin Lab Sci*. 2012 Winter; 42(1):21-5.
13. Griffin Georgia, Shenoi a Susan, Hughes b Grant. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: An update on pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. Elsevier 2020 <https://doi.org/10.1016/j.berh.2020.101515>
14. Gupta Sumit, Weitzman Sheila. 2010. Primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: Clinical features, pathogenesis and therapy. *Expert Rev. Clin. Immunol*. 6:137–154. PMID: 20383897. doi: 10.1586/eci.09.58.
15. Henter Jan-Inge, MD, PhD, Horne Anna Carin, MD, Arico' Maurizio, et al. HLH-2004: Diagnostic and Therapeutic Guidelines for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:124–131
16. Herrero Hernández A., Ramírez Jiménez S, García Martín F, Martínez Valverde A. Síndromes hemofagocíticos. *An Esp Pediatr* 1998; 49:230-236.

17. Horne, A., Janka, G., Maarten Egeler, R., Gadner, H., et al and Histiocyte Society. 2005. Haematopoietic stem cell transplantation in haemophagocytic lymphohistiocytosis. Br. J. Haematol. 129:622–630. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05501. x.
18. Iscano Cruz Neidy Lili, Leitzelar Fernando Arturo. Síndrome Hemofagocítico. Rev Med Hondur, Vol. 86, Nos. 3 y 4, 2018, pp 134-137
19. Ishii Eiichi, Shouichi Ohgab, Imashuku Shinsaku. Review of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) in children with focus on Japanese experiences. Critical Reviews in Oncology/Hematology 53 (2005) 209–223
20. Janka Gritta E. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. Eur J Pediatr (2007) 166:95–109 DOI 10.1007/s00431-006-0258-1
21. Janka Gritta and Stadt Udo zur. Familial and Acquired Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. American Society of Hematology 2013 pp. 82-88
22. Janka Gritta E and Lehmborg Kai. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis and treatment. American Society of Hematology 2013. pp 605-611
23. Jordan Michael B, Allen Carl E, Greenberg Jay. Challenges in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis: Recommendations from the North American Consortium for Histiocytosis (NACHO). Pediatric Blood & Cancer. June 2019. DOI: 10.1002/pbc.27929
24. Jordan Michael B., Allen Carl E, Weitzman Sheila, et al. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. Blood, 13 October 2011 Volume 118, Number 15
25. Madkaikar, M., Shabrish, S., and Desai, M. 2016. Current updates on classification, diagnosis and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH). Indian J. Pediatr. 83:434–443. doi: 10.1007/s12098-016-2037-y.
26. Mahlaoui Nizar, Ouachee-Chardin Marie, De Saint Basile Genevieve, et al. Immunotherapy of Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis With Antithymocyte Globulins: A Single-Center Retrospective Report of 38 Patients. Pediatrics Volume 120, Number 3, September 2007. 622-628
27. Montiel López Luis, Posadas Calleja Juan Gabriel, Domínguez Cherit Guillermo. Fisiopatología del síndrome hemofagocítico (linfocitosis hemofagocítica). Medicina Interna de México Volumen 21, Núm. 1, enero-febrero, 2005
28. Morimoto Akira, Nakazawa Yozo and Ishii Eiichi Hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis, diagnosis, and management. Pediatr Int. 2016 Sep; 58(9):817-25. doi: 10.1111/ped.13064.
29. Soy Mehmet · Atagündüz Pamir · Atagündüz Isik · Türköz Sucak Gülsan . Hemophagocytic lymphohistiocytosis: a review inspired by the COVID-19 pandemic. Rheumatology International 2020 <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04636-y>
30. Trottestam, H., Horne, A., Arico, M., Egeler, R.M., Filipovich, A.H., Gadner, H., Imashuku, S., et al., and Histiocyte, S. 2011. Chemoimmunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: Long-term results of the HLH-94 treatment protocol. Blood. 118:4577–4584. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-06-356261>
31. Verdugo P., Rodríguez N., et al. Síndrome Hemofagocítico Secundario en Pediatría. Experiencia Clínica en 8 casos. Rev Chil Pediatr 76(4) 397-403, 2005