

SOBRE LA LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA: UN ACERCAMIENTO DESDE LA FISIOPATOLOGÍA, ETIOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO

ABOUT HEMOPHAGOCYTTIC LYMPHYSTIOCYTOSIS: AN APPROACH FROM PATHOPHYSIOLOGY, ETIOLOGY AND DIAGNOSIS

Damary Silvana Jaramillo-Aguilar¹, Alfonso García-Cazorla¹, Selena Jaramillo-Aguilar¹, Pedro Abril-Ortiz¹, Esteban Adrián Reibán-Espinoza¹

1. Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Cuenca, Cuenca, Ecuador.

Citar como: Jaramillo-Aguilar D, García-Cazorla A, Jaramillo-Aguilar S, Abril-Ortiz P, Reibán-Espinoza E. SOBRE LA LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA: UN ACERCAMIENTO DESDE LA FISIOPATOLOGÍA, ETIOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO. 2021;26(3):8-15

CIMEL 2021;26(3):3-11



RESUMEN:

La linfocitosis hemofagocítica (HLH) es un síndrome clínico raro y potencialmente mortal, caracterizado por la hiperactivación del sistema inmunológico. Se conocen dos formas de HLH, una primaria o genética y una secundaria o adquirida. La prevalencia de la HLH es desconocida y varía en cada país. Su diagnóstico es un reto probablemente por un subregistro de los casos de HLH como entidad clínica. Las razones que apoyan este planteamiento son: 1) el solapamiento de la entidad con otros trastornos que constituyen diagnósticos diferenciales (neoplasias, infecciones, enfermedades autoinmunes, tratamientos inmunosupresores, entre otros), y 2) la falta de conocimiento de la enfermedad por parte del personal de salud. A continuación, se desarrolla una revisión sobre la HLH en la literatura médico-científica desde el punto de vista fisiopatológico, etiológico y diagnóstico con la finalidad de dar a conocer la importancia de esta entidad y su intervención inmediata

Palabras clave: Linfocitosis hemofagocítica, sistema inmunológico, diagnóstico, hematología.

ABSTRACT:

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a rare and life-threatening clinical syndrome characterized by an overactivation of the immune system. HLH has two clinical forms of presentation: a primary or genetic and a secondary or acquired. HLH prevalence is unknown and varies from country to country. Diagnosis of HLH is a challenge probably due to underreporting of HLH cases as clinical entity. The reasons that support this approach are: 1) the overlap of the entity with other disorders that constitute differential diagnoses (neoplasms, infections, autoimmune diseases, immunosuppressive treatments, etc.), and 2) the lack of knowledge of health personnel about HLH. Here, a comprehensive review of HLH is developed from the pathophysiological, etiological, and diagnostic perspectives in order to raise awareness of the importance of this entity and its immediate intervention. **Keywords:** Obesity; Mediterranean diet; young adult; body mass index.

Keywords: Hemophagocytic lymphohistiocytosis, immune system, diagnosis, hematology

INTRODUCCIÓN

La linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH), también denominada síndrome hemofagocítico (SH), es un síndrome clínico raro y potencialmente mortal (1). La HLH fue descrita por primera vez por Scott y Robb-Smith en 1939 (3). Se caracteriza por una hiperactivación del sistema inmunológico como resultado de la presencia de linfocitos asesinos naturales (NK) disfuncionales, así como la sobreestimulación, proliferación y migración ectópica de linfocitos T CD8 (2). Los pacientes con HLH debutan con fiebre, citopenias, hiperferritinemia y hepatoesplenomegalia. Además, la presencia de hemofagocitosis es un hallazgo característico en la biopsia de tejidos.

Hasta la actualidad, se han identificado dos formas de presentación, una genética y una adquirida (3). Aunque la HLH es más común en niños, puede afectar adultos de todas las edades. La prevalencia de la HLH es desconocida y varía en cada país, por ejemplo, un estudio retrospectivo estimó que la prevalencia de la HLH en Texas es de 1 por cada 100 000 menores de 18 años (4). Asimismo, alrededor del 20% y 80% de los pacientes diagnosticados con HLH fallecen (5).

Se plantea que existe un subregistro de la HLH como entidad clínica, mismo que parte de un subdiagnóstico. Dicho planteamiento se basa en que: 1) la HLH presenta similitudes clínicas, de laboratorio y anatomopatológicas con enfermedades crónicas, transmisibles y sus complicaciones, mismas que conllevan a fallo orgánico y al desenlace fatal del paciente si el trastorno no se identifica y aborda tempranamente, y 2) la falta de entrenamiento clínico, de juicio y conocimiento de la enfermedad en mención por parte del personal médico general y especialistas (no correspondientes al área de Infectología o Hematología). De esta forma, el presente estudio se enfocó en 1) describir la fisiopatología y las causas desencadenantes de la HLH, 2) dar a conocer el procedimiento diagnóstico a seguir, y 3) plantear las principales consideraciones diagnósticas objeto de discusión en la academia

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica de artículos publicados (artículos originales, casos clínicos, revisiones sistemáticas, extractos de libros, guías de práctica clínica) entre los años 2015 y 2020. Se

emplearon las bases de datos PubMed, Wiley One Library, SpringerLink, Wolters Kluwer, ScienceDirect y Taylor&Francis, en inglés. Se emplearon las siguientes palabras clave: “linfohistiocitosis hemofagocítica”, “linfohistiocitosis hemofagocítica genética o primaria”, “linfohistiocitosis hemofagocítica adquirida o secundaria”, “síndrome hemofagocítico”, HLH; además de otras como fisiopatología, etiología, diagnóstico, “diagnósticos diferenciales”, “estudios de laboratorio”.

FISIOPATOLOGÍA

La HLH es un síndrome clínico infrecuente, caracterizado por un estado de actividad inmune patológica (6). Este es el resultado del aumento de citoquinas inflamatorias circulantes debido a un proceso altamente estimulado pero ineficaz (7). La principal característica fisiopatológica es la activación y expansión de abundantes macrófagos y linfocitos T, especialmente linfocitos T CD8+ citotóxicos (7). La activación de estas células inmunes conduce a la producción de citocinas proinflamatorias en grandes cantidades creando una tormenta de citocinas (2).

La HLH se presenta con una disminución de las funciones de las células NK y las células T citotóxicas como resultado de la expansión descontrolada de los macrófagos y las células T. Durante la sinapsis inmunológica, las células NK activadas secretan gránulos líticos y citotóxicos que contienen perforina y granzimas para la eliminación de células anormales. La perforina entra en contacto con las células diana para permeabilizar las membranas celulares de forma que las granzimas ingresen al citoplasma e inicien la apoptosis (7). Cualquier defecto en la vía citolítica normal de las células NK altera la vigilancia inmunológica. Los linfocitos T citotóxicos cumplen un papel similar al de las células NK, se encargan de expresar receptores de células T para el reconocimiento de antígenos específicos bajo el contexto de moléculas del complejo principal de histocompatibilidad clase I.

En este sentido, en un individuo sano las células NK, los linfocitos T citotóxicos y los histiocitos se activan primero para generar inmunidad. Este proceso continúa con la eliminación del antígeno estimulante y termina con un circuito de retroalimentación de la respuesta inmune. Dicha sucesión de interacciones celulares activadas a través de receptores normales produce la secreción de citocinas y quimiocinas

proinflamatorias. Asimismo, los macrófagos e histiocitos, que son células presentadoras de antígenos, se activan en esta patología. Los histiocitos en la reacción inmune innata se encargan de la presentación del antígeno, de la fagocitosis y de la activación del sistema inmune adaptativo mediante el contacto con células dianas malignas y la liberación de citocinas (7).

El factor de necrosis tumoral (TNF α), el interferón (IFN] γ), las interleuquinas (IL-1b, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-18) y el receptor de IL-2 son citocinas proinflamatorias, producto de la proliferación descontrolada de histiocitos y células T (8). A su vez, el aumento de linfocitos citotóxicos específicos de antígeno elevan el nivel de citocinas, lo cual eleva aún más la actividad de los macrófagos (7). Finalmente, en ausencia de una respuesta citolítica adecuada se produce la fagocitosis de plaquetas, linfocitos, eritrocitos, así como de algunos precursores hemáticos en la médula ósea y el sistema retículo endotelial (6). Se desencadena necrosis a nivel tisular y hemofagocitosis a nivel celular, procesos que conducen a una falla multiorgánica (7).

ETIOLOGÍA

La HLH genética o primaria es un síndrome de transmisión autosómico recesivo, con incidencia de 0,12/100 000 niños/año. Se presenta a cualquier edad, típicamente entre el primer y sexto mes de vida (70-80% durante el primer año) (8). La HLH primaria tiene dos formas de presentación: a) HLH como única manifestación, y producto de la ausencia de proteínas asociadas al gen perforina u otros genes que participan en procesos apoptóticos, y b) HLH con albinismo parcial, producto de alteraciones del transporte lisosomal (9).

El primer caso engloba un número heterogéneo de enfermedades que en 1952 se las asoció a un desorden inmunitario familiar con defectos del sistema del retículo endotelial, que se denominó reticulocitosis familiar hemofagocítica, actualmente conocida como FHLH (8)(10). Hasta la actualidad se han descrito cinco isotipos de FHLH (Tabla 1) (10). En el segundo caso, la HLH se presenta en conjunto a una serie de síndromes, en los que el albinismo es típico (Tabla No. 1) (9)(11)(12)(13).

Tabla 1. Linfocitosis hemofagocítica genética

Tipo	Gen involucrado	Cromosoma involucrado	Base molecular o afectación
FHLH1	PERF	9q21.3.22	Desconocido
FHLH2 (20-50% de las HLH)	PERF1	10q21-22	Contenido vesicular
FHLH3 (20-30% de las HLH)	Munc13-4	17q25	Cebado vesicular
FHLH4 (5% de las HLH)	STX11	6q24	Ensamblaje vesicular
FHLH5 (5-20% de las HLH)	STXBP2	19p13.2-13.3	Fusión vesicular
Sx. Chediak-Higashi	LYST	1q42.1-q42.2	Secreción lisosomal
Sx. Griscelli tipo 2 o Sx. de pelos plateados	RAB27A	15q21	Transporte de gránulos citotóxicos
Sx. Hermansky-Pudlak tipo 2	AP3B1	10q23.1-q23.3	Transporte de vesículas de malanosomas, plaquetas, CTL y NK
Sx. linfoproliferativo ligado a X	SH2D1A	Xq24-25	Diferenciación, señalización y función efectora de los linfocitos B, CTL, CD4 y NK

Fuente: (9), (8), (10), (14), (12), (13), (14). Cuenca, Azuay, 2020. Elaboración propia.

LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA ADQUIRIDA

Cuando la HLH se presenta en ausencia de alteraciones y/o indicadores de predisposición genética se denomina HLH adquirida o secundaria. Estos casos son más frecuentes y tardíos que la HLH genética. Los agentes causales son múltiples, entre los que destacan infecciones, neoplasias malignas, enfermedades autoinmunitarias, trastornos metabólicos, entre otros (9).

La causa más común son las infecciones, cuyo origen puede ser viral (VEB, citomegalovirus, Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), etc.), bacteriano

Tabla 2. Causas comunes HLH adquirida

Grupo etiológico	Específicas			
Infecciones	Virales	VEB Citomegalovirus Varicela-zóster Herpes simple Sarampión Adenovirus Dengue VIH Hepatitis A, B y C		
	Bacterianas	Mycobacterium tuberculosis Haemophilus spp. Serratia spp. Legionella spp. Coxiella burnetii Mycoplasma pneumoniae Rickettsia conorii Borrelia burgdorferi Leptospira spp. Treponema pallidum		
	Fúngicas	Candida albicans Histoplasma capsulatum Aspergillus spp. Cryptococcus neoformans		
	Parasitarias	Leishmania spp. Toxoplasma gondii Babesia microti Plasmodium falciparum		
	Enfermedades autoinmunitarias	Artritis idiopática juvenil Lupus eritematosos sistémico Vasculitis Enfermedad Kawasaki		
		Neoplasias malignas	Linfomas (anaplásicos) Leucemias T o NK (linfoblásticas B) Síndromes mielodisplásicos Carcinomas Tumores de células germinales Tumores sólidos	
			Transtornos metabólicos	Déficit múltiple de sulfatasas Intolerancia lisinúrica Trastornos metabólicos del ácido propiónico Deficiencia de NLRC4 Enfermedad de Wolman Enfermedad de Gaucher
				Otros

Fuente: (9), (8), (10), (14). Cuenca, Azuay, 2020.

Elaboración propia.

(*Mycobacterium tuberculosis*, *Legionella* spp., *Mycoplasma pneumoniae*, etc.), fúngico (*Candida albicans*, *Histoplasma capsulatum*, etc.) o parasitario (*Leishmania* spp., *Toxoplasma gondii*, etc.) (10)(8). A pesar de que mayormente el VEB y *Leishmania* son los agentes que originan HLH secundaria, es frecuente que los episodios agudos en pacientes con HLH primaria también estén provocados por infecciones (9). Las neoplasias malignas suelen acompañarse de infecciones recurrentes, lo que desencadena gran disfuncionalidad del sistema inmunitario (8)(15). Las infecciones puede aparecer en cualquier período, con frecuencia al inicio de la enfermedad o durante el tratamiento (inmunosupresor) (14). En adición, las enfermedades autoinmunitarias y sobre todo las reumatológicas (artritis idiopática juvenil, lupus eritematoso sistémico, deficiencia de NLRP4, etc.) son causas frecuentes de HLH secundaria (Tabla 2).

DIAGNÓSTICO

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico de la HLH, tanto en niños como en adultos, se basa en los criterios de diagnóstico HLH-2004 planteados por la Histiocyte Society en la década de 1990 como parte del First International Study of HLH 1994, y modificados posteriormente en el Second International Study of HLH 2004 (16)(17).

El diagnóstico de la HLH se establece siempre y cuando se cumplan con uno o dos de los siguientes: 1) diagnóstico genético-molecular de HLH (de tipo familiar), y 2) cinco de ocho de los siguientes factores: fiebre, esplenomegalia, citopenias que comprometen a 2 de los 3 linajes celulares conocidos (hemoglobina <9 g/dL o <10 g/dL en lactantes menores de 4 semanas, plaquetas <100 000/uL y neutrófilos <1 000/uL), hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia (con triglicéridos en ayunas de ≥ 265 mg/dL, fibrinógeno ≤ 1.5 g/L), hemofagocitosis identificada en médula ósea o bazo o nódulos linfáticos, hiperferritinemia (≥ 500 ug/L), niveles elevados de sIL-2R (≥ 2400 U/mL) y baja o nula actividad de células NK (18).

Dado que la HLH presenta características clínicas, biológicas e histológicas que son comunes con muchas entidades, es difícil realizar una aproximación diagnóstica adecuada. Es más, los criterios HLH-2004 no han sido validados sistemáticamente para adultos con HLH, lo que reduce en gran medida el diagnóstico

temprano. Por tal motivo, Fardet y su equipo desarrollaron la herramienta en línea HScore que provee una probabilidad para el diagnóstico de HLH (19)(20). Esta escala de probabilidad está constituida por 3 variables clínicas (inmunosupresión subyacente, fiebre u organomegalia), 5 de laboratorio (triglicéridos, ferritina, fibrinógeno TGO, citopenias) y 1 citológica (hemofagocitosis en médula ósea o biopsia de tejido) (Tabla 3). La probabilidad de diagnóstico de HLH es <1% en pacientes con un HScore ≤ 90 y es >99% con un HScore ≥ 250 (19).

Tabla 1. Linfocitosis hemofagocítica genética

Variable	Puntaje
Inmunosupresión*	0 (no) 18 (sí)
Temperatura (°C)	0 (<38.4), 33 (38.4–39.4), o 49 (>39.4)
Organomegalia	0 (no), 23 (hepatomegalia o esplenomegalia), o 38 (hepatomegalia y esplenomegalia)
Número de citopenias**	0 (1 línea), 24 (2 líneas), o 34 (3 líneas)
Fibrinógeno (g/L)	0 (<2.5) o 30 (>2.5)
Triglicéridos (mmoles/L)	0 (<1.5), 44 (1.5–4), o 64 (>4)
Ferritina (ng/ml)	0 (<2,000), 35 (2,000–6,000), o 50 (>6,000)
TGO (UI/L)	0 (<30) o 19 (≥ 30)
Hemofagocitosis	0 (no) o 35 (sí)

*VIH, terapia inmunosupresora (esteroides, azatioprina, ciclosporina).

**hemoglobina < 9.2 g/dL y/o leucocitos < 5,000/mm³ y/o plaquetas < 110000/mm³.

Fuente: (19). Cuenca, Azuay, 2020.

Elaboración propia.

En comparación con los criterios HLH-2004, HScore es una herramienta más sensible (93%), pero menos específica que esta (86%); no obstante, adecuada para el diagnóstico de LHL en adultos (19). Así, Debaugny y colaboradores demostraron que en los niños la sensibilidad y especificidad del HLH-2004 fue de 81% y 100%, respectivamente; mientras que, en el caso de HScore, fue de 100% y 80%, respectivamente (21). En los adultos, la sensibilidad y especificidad del HLH-2004 fue de 80% y 96%, respectivamente; mientras que, las de HScore fueron de 85% y 88%, respectivamente. Por lo tanto, HScore parece ser menos restrictiva que los criterios HLH-2004, específicamente en los niños el puntaje H presenta una mejor sensibilidad que las guías HLH-2004 (21). Por su parte, Knaak y colaboradores señalaron que los criterios HLH-2004 (95.0% de

sensibilidad y 93.6% de especificidad) y HScore (100% de sensibilidad y 94.1% de especificidad) tienen una buena precisión en el diagnóstico de HLH en pacientes críticos (22).

ESTUDIOS DE LABORATORIO

Se considera a la hiperferritinemia como uno de los hallazgos más útiles para el diagnóstico de la HLH, en especial cuando el valor supera los 10 000 microgramos/ml con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 96%. Sin embargo, este parámetro por sí solo no es útil para establecer el diagnóstico de HLH ni sus indicios, sino que se requiere la integración de una serie de características clínicas y de laboratorio (23). Se ha planteado que las concentraciones de ferritina en adultos con HLH típicamente oscilan entre 7 000 a 10 000 µg/L, y es poco común que estas sean superiores a >100 000 µg/L con una especificidad menor a la esperada. Por el contrario, los niveles de ferritina en niños con HLH son >10 000 µg/L, siendo >90% sensibles y específicos.

Por otro lado, en el hemograma pueden encontrarse comprometidas dos de las tres líneas celulares conocidas. También se presenta hipertrigliceridemia, secundaria a la inhibición de la lipoproteína lipasa endotelial por el FNT-a (24). La presencia de lesión tisular puede justificar el aumento de la LDH y CPK. Adicionalmente, las pérdidas de líquidos por lesión capilar provocan hipoalbuminemia e hiponatremias de grado variable.

Se observó que los pacientes con HLH presentan otras manifestaciones clínicas y alteraciones diagnosticadas en laboratorio como hiperbilirrubinemia, transaminitis, niveles elevados de lactato deshidrogenasa y dímero-D, tiempos prolongados de protrombina y tromboplastina parcial activada, hepatomegalia, e hipoalbuminemia (1). Estas características pueden ayudar a distinguir la HLH del shock séptico y otras entidades como la anemia hemolítica autoinmune, así como son útiles para evaluar la respuesta al tratamiento (25).

En laboratorios clínicos de referencia se pueden analizar los niveles del receptor soluble de la interleuquina 2 (sIL-2R) o CD25, marcador útil de la activación linfocítica. Sin embargo, para establecer el diagnóstico de HLH se requieren valores superiores a 2400 UI/mL. Por otro lado, las pruebas inmunológicas

fundamentales para realizar el diagnóstico de la HLH genética se basan en la citometría de flujo, tales como (14):

- Tinción intracitoplasmática de perforina (cribado FHL2).
- Ensayo de degranulación de CD107a (cribado FHL 3-5 y casos sin diagnóstico molecular).
- Ensayo de citotoxicidad NK (evalúa el defecto globalmente).

Cabe mencionar que se ha determinado que la función de los linfocitos NK tiene menos especificidad y sensibilidad que la combinación de las 2 primeras pruebas detalladas (26). De esta forma, estudios inmunológicos previos han permitido diferenciar formas primarias de las secundarias de HLH.

Asimismo, una biopsia de médula ósea puede evidenciar eritrofagocitosis medular, un hallazgo característico de la HLH, pero su ausencia no excluye el diagnóstico (24,28). Es importante acotar que se puede apreciar hemofagocitosis en el tejido esplénico, ganglios linfáticos, piel y renal. En caso de que se identifique hemofagocitosis, se debe corroborar la presencia del fenómeno hemofagocítico mediante un mielograma con tinción May-Grünwald Giemsa (100x) y una biopsia de médula ósea (Giemsa x40) (12). En estas pruebas se observará la placa de médula con escasa celularidad y aumento del número de histiocitos/macrófagos, así como frecuentes fenómenos de hemofagocitosis plenamente apreciables (27).

Dado el análisis del cuadro clínico de la HLH, en caso de existir signos de compromiso neurológico se recomienda realizar una punción lumbar, la cual es útil para evaluar la presencia de proteinorraquia, pleocitosis y hemofagocitosis en LCR (28).

ESTUDIOS GENÉTICOS

El análisis de las mutaciones se realiza mediante citometría de flujo en proteínas y la reacción en cadena de la polimerasa con reverso transcripción (RT-PCR, del inglés reverse transcription - polymerase chain reaction) en genes. Este método emplea una prueba de desgranulación para detectar todos los defectos genéticos conocidos de HLHF, excepto los defectos de perforina y mutaciones en el síndrome de Griscelli 2, el síndrome de Chédiak-Higashi y el síndrome de Hermansky-Pudlak 2. En Alemania, un

estudio demostró que existen menos del 10% de casos genéticos que no tengan una mutación en genes HLH previamente conocidos (23).

PRF1 (10q21-22) es el gen implicado en la presencia de enfermedades con disfunción inmunológica que impliquen alteraciones en gránulos citotóxicos, y se puede descubrir en el laboratorio la expresión disminuida o ausente de perforina (FACS). De la misma manera, si se ven implicados mecanismos de regulación de la exocitosis citosólica, los genes afectados y su descubrimiento en el laboratorio suponen las siguientes condiciones (23):

- Los genes afectados, UNICD13D (17q2), STX11 (6q24) o STXBP2 (19p13), se manifiestan con una baja expresión de CD107a mediante el ensayo de desgranulación, FACS.
- Los genes afectados, RAB27A (15q21) correspondiente al síndrome de Griscelli tipo 2, y LYST (1q42-43) correspondiente al Síndrome de Chediak-Higashi, cursan con hipopigmentación, se manifiestan con granulación anormal en neutrófilos y trastorno de pigmentación en el cabello por baja expresión de CD107a (FACS).

Si la enfermedad implica defectos en la señalización de células T citotóxicas, estos tienen correspondencia con el gen SH2D1A (Xq24-25) propios del síndrome XLP1/Duncan. Se aprecia en el laboratorio la expresión de SAP reducida/ausente, células NK/T reducidas e hipogammaglobulinemia (23).

Si es que está comprometida la regulación de la inflamación, apoptosis excesiva o señalización NOD, el gen comprometido es XIAP (Xq25) o NLRC4V (2p22), característicos del síndrome XLP2. En el laboratorio se puede apreciar la expresión disminuida de la proteína BIRC4, la reducción de las células NK/T, así como un nivel alto de S-IL-18 por ensayo de citocinas (23).

También se recomienda realizar una determinación de inmunoglobulinas, ya que la hipogammaglobulinemia se presenta en HLH familiares y es un indicador secundario útil en linfomas malignos. En caso se evidencien síntomas del SNC se debe realizar una punción lumbar y resonancia magnética del cerebro (23)(15)(20).

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Como se mencionó, la signo-sintomatología inicial

de la HLH es bastante inespecífica, e incluso puede confundirse con la de otras enfermedades como las de tipo inflamatorias, hematopoyéticas y autoinmunes. Adicionalmente, la HLH puede ser la forma final de dichas afecciones (18). De hecho, en este contexto es obligatorio excluir o confirmar la presencia de una neoplasia maligna subyacente en un paciente con HLH comprobada, siendo el linfoma oculto el más común. De la misma forma, se sospechará de HLH en un paciente diagnosticado con una afección maligna, al iniciar o durante el tratamiento (15).

Lachmann y colaboradores observaron que 7 de cada 9 pacientes con diagnóstico de HLH en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) fueron infradiagnosticados, probablemente por la superposición de sepsis y disfunción multiorgánica (22). Por tal motivo, la identificación e intervención tardía de los casos está asociada a una tasa de mortalidad del 8% en HLH a causa de artritis idiopática juvenil sistémica (ARJs), más del 80% en HLH por enfermedades malignas, y más del 50% en HLH familiar (1). Dado este panorama, probablemente la sepsis es el principal diagnóstico diferencial de la HLH. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes, la HLH reúne características que permiten desligarla de esta entidad, tal como hiperferritinemia, esplenomegalia, citopenias, hipofibrinogemia, disminución de la PCR, y solo en adultos, la hiperfibrinogenemia. Por otro lado, la temperatura corporal, la hemofagocitosis, la actividad de las células NK y la concentración de sCD25 no son útiles para diferenciar la HLH de la sepsis (28).

De la misma forma, el síndrome de Griscelli tipo 2, caracterizado por inmunodeficiencia severa y albinismo parcial asociado a HLH, constituye uno de los principales diagnósticos diferenciales de HLH en pacientes pediátricos. Es un trastorno autosómico recesivo poco frecuente causado por mutaciones en el gen RAB27A. Existen tres subtipos, de los cuales el tipo 2 es el más frecuente (29). Hasta la actualidad, han sido reportados 150 casos provenientes de Turquía y el Mediterráneo.

Otros diagnósticos diferenciales de la HLH incluyen infecciones atípicas, trastornos hematológicos, fármacos, trastornos metabólicos y de almacenamiento (Tabla 4).

Tabla 4. Principales diagnósticos diferenciales de la HLH

Infecciones atípicas	Leishmaniasis visceral
	Mycobacterium tuberculosis
	Mycobacterium no tuberculosis
	Histoplasmosis
	Ehrlichia
	Bartonella
Trastornos hematológicos	Brucella
	Adenovirus
	Herpes simple
Fármacos	Histiocitosis de células de Langerhans
	Enfermedad de Castleman asociada a trombocitopenia, anasarca, mielofibrosis, disfunción renal y variante de organomegalia (TAFRO)
	Sulfazalazina
	Ceftazidima
	Allopurinol
Trastornos metabólicos y de almacenamiento	Fenobarbital
	Sulfadiazina
	Déficit de sulfatasa múltiple
	Galactosialidosis (Olca, 1998)
	Intolerancia a la proteína lisínúrica
	Déficit de cobalamina C
	Síndrome de Pearson
	Enfermedad de Gaucher
	Enfermedad de Niemann – Pick
	Acidemia propiónica
	Déficit de biotinidasa
	Enfermedad de Wolman
Galactosemia	
Deficiencia de 3-hidroxiacil CoA-deshidrogenasa de cadena larga	
Defecto del gen COG6	

Fuente: (15), (30), (31). Cuenca, Azuay, 2020.

Elaboración propia

CONCLUSIONES

La HLH es una entidad compleja, tanto desde el punto de vista clínico como diagnóstico, lo que quizás explica por qué pasa desapercibida y la existencia de su subregistro. La HLH es el resultado de una cadena de sucesos inmunológicos que conducen a falla orgánica, puede ser de causa genética o adquirida. Clínicamente se caracteriza por fiebre prolongada

y hepatoesplenomegalia. Entre los hallazgos de laboratorio se encuentran citopenias, hiperferritinemia y hemofagocitosis. Es importante la aplicación de las escalas diagnósticas ante la sospecha, puesto que la HLH está asociada a un mal pronóstico en el 80% de los casos.

RECOMENDACIONES

Se propone a la comunidad médico-científica ecuatoriana y latinoamericana investigar la incidencia anual de la HLH en las instituciones hospitalarias que forman parte del Ministerio de Salud Pública (MSP) para: 1) reducir las altas tasas de mortalidad asociadas a la HLH, 2) reducir la inversión que demandan los pacientes que desarrollan HLH, 3) establecer un protocolo de atención y manejo integral de los casos presentados, y 4) capacitar al personal de salud sobre la importancia de conocer la HLH en el contexto de un paciente con enfermedades transmisibles y no transmisibles que afectan la función inmunológica.

Dado que en el país no se disponen de métodos diagnósticos avanzados, se recomienda sospechar de HLH en todo paciente con un estado inmunitario alterado y con exámenes de laboratorio que crucen con citopenias e hiperferritinemia. Asimismo, en el caso de infecciones (bacterianas, virales, micóticas y otras) típicas o atípicas, enfermedades autoinmunes, procesos neoplásicos (hematológicos principalmente), trasplantes y gravidez. Todo ello hasta que se demuestre lo contrario.

Fuente de financiamiento: El presente estudio fue autofinanciado por los autores.

Conflictos de interés: Ninguno

Eventos presentados: Este trabajo obtuvo el segundo lugar en la Categoría de Revisiones Narrativas del I Concurso Científico Nacional, evento organizado y presentado por la Asociación Científica de Estudiantes de Medicina de la Universidad Técnica de Manabí (ASOCEM UTM) en 2020.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Otrock Z, Daver N, Eby C. Diagnostic Challenges of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2017;17(S1):105–10.
- Schulert G, Grom A. Pathogenesis of macrophage activation

- syndrome and potential for cytokine-directed therapies. *Annu Rev Med*. 2015;66(1):145–59.
3. Alvi S, Naqvi A. Advances in the diagnosis and management of Haemophagocytic Lymphohistiocytosis: A review of literature. *LymphoSign J*. 2018;5(1):1–15.
 4. Niece JA, Rogers ZR, Ahmad N, Langevin A, McClain KL. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Texas: Observations on Ethnicity and Race. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;54:424–8.
 5. Wang H, Xiong L, Tang W, Zhou Y, Li F. A systematic review of malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis that needs more attentions. *Oncotarget*. 2017;8(35):59977–85.
 6. Lili N, Cruz I, Arturo F, Leitzelar F. Síndrome hemofagocítico. *Rev Med Hondur*. 2018;86(3–4):134–7.
 7. Zhang L, Zhou J, Soko L. Hereditary and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Cancer Control*. 2014;21(4):301–12.
 8. Espinosa KA, Fossas PG, Rodríguez EL. Síndrome hemofagocítico. *Conceptos actuales*. *Gac Med Mex*. 2013;149(4):431–7.
 9. Pérez-Martínez A. Síndromes hemofagocíticos (I): concepto, fisiopatología y clínica. *An Pediatr Contin*. 2013;11(5):237–44.
 10. Pereira L, Debezías A, Cuturi B, Fernández A, Pérez W. Linfocitosis hemofagocítica: A propósito de un caso. *Arch Pediatr Urug*. 2018;89(2):122–8.
 11. Castro BC, Santovenia JMB, Sánchez MAP, Duharte AB, Rodríguez RJR. Béguez-steinbrinck-higashi syndrome: A new eponymous for the chediak-higashi syndrome. *Rev Cuba Hematol Inmunol y Hemoter*. 2019;35(2):1–18.
 12. Nieto-Rios JF, Morales-Contreras CL, Chacon-Jaimes DC, Benavides-Henao DA, Bello-Marquez DC, Serna-Higuita LM. Linfocitosis hemofagocítica en trasplante renal. *Iatreia*. 2019;32(4):311–20.
 13. Ramos B, Álvarez J, Sardinias S, Vásquez S. Síndrome de Hermansky-Pudlak. *Rev Hematol Mex*. 2019;20(1):49–53.
 14. Astigarraga I, Gonzalez-Granado LI, Allende LM, Alsina L. Haemophagocytic syndromes: The importance of early diagnosis and treatment. *An Pediatr*. 2018;89(2):124.e1–124.e8.
 15. Lehmborg K, Nichols KE, Henter JI, Girschikofsky M, Greenwood T, Jordan M, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and management of hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with malignancies. *Haematologica*. 2015;100(8):997–1004.
 16. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Study Group. HLH-2004. Stockholm, Sweden; 2004.
 17. Henter JI, Arico M, Egeler RM, Elinder G, Favara BE, Filipovich AH, et al. HLH-94: A treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Med Pediatr Oncol*. 1997;28(5):342–7.
 18. Jordan MB, Hermiston ML, Ladisch S, Allen CE, Nichols KE, Greenberg J, et al. Challenges in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis: Recommendations from the North American Consortium for Histiocytosis (NACHO). *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(11):1–12.
 19. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, Marzac C, Aumont C, Chahwan D, et al. Development and validation of the hscore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(9):2613–20.
 20. Lachmann G, Spies C, Schenk T, Brunkhorst FM, Balzer F, La Rosée P. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: Potentially Underdiagnosed in Intensive Care Units. *SHOCK*. 2018;50(2):149–55.
 21. Debaugnies F, Mahadeb B, Ferster A, Meuleman N, Rozen L, Demulder A, et al. Performances of the H-Score for diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adult and pediatric patients. *Am J Clin Pathol*. 2016;145(6):862–70.
 22. Knaak C, Nyvlt P, Schuster FS, Spies C, Heeren P, Schenk T, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in critically ill patients: Diagnostic reliability of HLH-2004 criteria and HScore. *Crit Care*. 2020;24(1):1–9.
 23. La Rosée P, Horne AC, Hines M, Greenwood TVB, Machowicz R, Berliner N, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood*. 2019;133(23):2465–77.
 24. Vega J, Rodríguez MDLÁ, Goecke H, Santamarina M. Síndrome hemofagocítico en un trasplantado renal con síndrome de Alport. *Rev Med Chil*. 2013;141(4):519–24.
 25. Lee DE, Martínez-Escala ME, Serrano LM, Zhou XA, Kaplan JB, Pro B, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in cutaneous T-cell lymphoma. *JAMA Dermatology*. 2018;154(7):828–31.
 26. Rubin TS, Zhang K, Gifford C, Lane A, Choo S, Blessing JJ, et al. Perforin and CD107a testing is superior to NK cell function testing for screening patients for genetic HLH. *Blood*. 2017;129(22):2993–9.
 27. Santos G Dos, Uría R, Silvera L, Santos C de los, Oliver C, Frantchez V, et al. Síndrome hemofagocítico: una rara complicación en el paciente con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). *Rev Uruguaya Med Interna*. 2017;2(1):25–31.
 28. Machowicz R, Janka G, Wiktor-jedrzejczak W. Similar but not the same: Differential diagnosis of HLH and sepsis. *Crit Rev Oncol / Hematol*. 2017;114(1):1–12.
 29. Minocha P, Choudhary R, Agrawal A, Sitaraman S. Griscelli syndrome subtype 2 with hemophagocytic lymphohistiocytosis: A case report and review of literature. *Intractable Rare Dis Res*. 2017;6(1):76–9.
 30. George M. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. *J Blood Med*. 2014;5(1):69–86.
 31. Al-Samkary H, Berliner N. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2018;30(2):151–64.

CORRESPONDENCIA

Selena Xiomara Jaramillo Aguilar

Dirección: La Condamine y Tres de Noviembre. Cuenca, Azuay, Ecuador

Teléfono: +593 96 194 3699

Correo electrónico: selenajaramillo99@gmail.com