



## RC128 - Síndrome Hemofagocítico Secundario. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS y factores pronósticos de una serie de 30 casos CLÍNICOS

C.A. Egües Dubuc<sup>1</sup>, A. de Diego Sola<sup>1</sup>, P. Cabrera Miranda<sup>2</sup>, N. Alcorta Lorenzo<sup>1</sup>, J.R. Furundarena Salsamendi<sup>3</sup>, A.J. Valero Jaime<sup>4,5</sup>, O. Maíz Alonso<sup>1</sup>, J.J. Cancio Fanlo<sup>1</sup>, L.M. López Dominguez<sup>1</sup>, E. Uriarte Isacelaya<sup>1</sup>, J. Calvo Alen<sup>6</sup> y J.M. Belzunegui Otano<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Donostia. <sup>2</sup>Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. <sup>3</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitario Donostia. <sup>4</sup>Sección de Reumatología. Hospital de Bidasoa. <sup>5</sup>Unidad de Investigación. Instituto de investigación de Biodonostia. <sup>6</sup>Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de Árabá.

### Resumen

**Introducción:** El síndrome hemofagocítico (SHF) se clasifica en 2 grupos: primarios y secundarios. La forma secundaria se asocia principalmente a enfermedades hemato-oncológicas (HO) como linfomas, y a enfermedades autoinmunes (AI) como el lupus eritematoso sistémico. La tasa de mortalidad varía entre un 20% y 90%. Las neoplasias malignas subyacente, la trombocitopenia, la edad y la prolongación del tiempo de protrombina se consideran como un factor de pronóstico adverso del SHF. El presente trabajo pretende obtener datos clínicos y analíticos que nos puedan orientar hacia un diagnóstico etiológico y tratamiento precoz.

**Objetivos:** Describir e identificar las diferencias clínicas, analíticas y trastornos subyacentes entre el SHF secundario a enfermedades AI y HO; y entre los pacientes que sobrevivieron y no sobrevivieron al SHF en un hospital terciario entre 2005 y 2019.

**Métodos:** Se trata de un estudio observacional retrospectivo, el cual fue aprobado por el comité de ética del hospital. Se incluyó a todo paciente que cumpliera los criterios diagnósticos de LHH propuestos por Henter, o que presentaran células hemofagocíticas (CH) en la biopsia de médula ósea (MO), o que tuvieran como diagnóstico SHF en el informe del alta hospitalaria. Se recogieron variables demográficas, clínicas, analíticas, etiológicas, trastornos subyacentes y pronóstico. Las variables continuas se describen con la media o mediana según el grado de normalidad, y las cualitativas se muestran con el valor absoluto y porcentaje. Para el análisis bivalente se utilizaron las pruebas de Kruskal Wallis, test Fisher y U de Mann-Whitney. Además, se realizó un análisis de regresión logística multivariante.

**Resultados:** Se encontraron 30 pacientes con SHF secundario (tabla 1). La coincidencia de una enfermedad infecciosa con el SHF se observó en 8 de los 22 casos [AI: 5 casos (2 citomegalovirus, 2 infecciones respiratorias probablemente virales y 1 infección bacteriana) y HO: 3 casos (2 virus de Epstein Barr y 1 una infección bacteriana)]. En 2 pacientes con leucemia aguda, se relacionó como posible desencadenante del SHF la realización trasplante alogénico, y en un paciente con síndrome mielodisplásico se relacionó con la aparición de una enfermedad de injerto contra huésped. La edad

al diagnosticar el SHF fue menor en el subgrupo AI [40 (26,5-56,3); p 0,001]. El subgrupo HO presentó citopenias más graves [plaquetas 4.500 (650-15.750; p 0,009), leucocitos 2050 (20-728; p 0,0001) y neutrófilos 0 (0-280; p 0,002)] (tabla 2). La mortalidad intrahospitalaria global fue del 43,3%, siendo mayor en el subgrupo HO [8 pacientes (66,7%); p 0,029]. El grupo de pacientes que no sobrevivieron presentó un mayor tiempo de prolongación del INR frente a los que sobrevivieron [2,1 (1,2-3,7) frente 1,5 (1,1-1,6); p 0,028] y una mayor edad al diagnóstico de SHF frente al grupo que supervivieron [68 años (58,2-74,5) frente 40 años (34-57); p 0,043] (tabla 3). En el modelo multivariante según los subgrupos AI y HO se observaron las siguientes asociaciones: edad (p 0,002), plaquetas (p 0,031), GOT (p 0,012), GPT (p 0,015), proteínas totales (p 0,007) y mortalidad (p 0,007). En el modelo multivariante tanto la edad como la prolongación del INR se confirmaron su asociación independiente con el desenlace de mortalidad.

Tabla 1. Etiología primaria de los 30 casos con síndrome hemofagocítico y trastornos subyacentes durante el ingreso

| Etiología primaria del SHF                        | n = 30   | Debut de la enfermedad etiológica | Posible desencadenante infeccioso | Mortalidad secundaria al SHF |
|---|----------|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|
| Enfermedades autoinmunes                          | n = 10   | n = 6                             | n = 5                             | n = 1                        |
| Lupus eritematoso sistémico                       | 5 (50%)  | 3 (60%)                           | 3 (60%)                           | 1 (20%)                      |
| Enfermedad de Still del adulto                    | 3 (30%)  | 2 (66,7%)                         | 1 (33,3%)                         | No                           |
| Artritis reumatoide                               | 1 (10%)  | No                                | 1 (100%)                          | No                           |
| Enfermedad esclerosante IgG4                      | 1 (10%)  | 1 (100%)                          | No                                | No                           |
| Enfermedades hemato-oncológicas                   | n = 12   | n = 4                             | n = 3                             | n = 8*                       |
| Linfoma no Hodgkin                                | 3 (25%)  | No                                | No                                | 1 (33%)                      |
| Síndrome mielodisplásico                          | 3 (25%)  | 1 (33%)                           | 1 (33%)                           | 2 (67%)                      |
| Leucemia aguda                                    | 3 (25%)  | 1 (100%)                          | 1 (33%)                           | 3 (100%)                     |
| Linfoma extranodal de células NK                  | 1 (8,3%) | 1 (100%)                          | 1 (100%)                          | 1 (100%)                     |
| Mieloma múltiple                                  | 1 (8,3%) | No                                | No                                | No                           |
| Probable proceso linfoproliferativo               | 1 (8,3%) | 1 (100%)                          | No                                | 1 (100%)                     |
| Enfermedades infecciosas                          | n = 2    | n = 2                             | n = 2                             | n = 1                        |
| <i>Pneumocistitis carinii</i> en paciente con VIH | 1 (50%)  | 1 (100%)                          | 1 (100%)                          | 1 (100%)                     |
| Gastroenteritis por <i>Campylobacter jejuni</i>   | 1 (50%)  | 1 (100%)                          | 1 (100%)                          | No                           |
| Enfermedad de tumor sólido                        | n = 1    | n = 0                             | n = 0                             | n = 0                        |
| Glioblastoma multiforme con temozolomida          | 1 (100%) |                                   |                                   |                              |
| SHF sin etiología definida                        | n = 5    | 5 (100%)                          | 0                                 | 3 (60%)                      |

VIH: virus de inmunodeficiencia humano, NK: Natural Killer, SHF: síndrome hemofagocítico. \*p = 0,029.

Tabla 2. Características y análisis comparativo entre subgrupo de enfermedades autoinmunes y hematooncológicas del síndrome hemofagocítico

|                                    | Total  |              | Enf. AI |                | Enf. HO |              | *p < 0,05 |
|------------------------------------|--------|--------------|---------|----------------|---------|--------------|-----------|
| N                                  | 30     |              | 10      |                | 12      |              |           |
| Edad (x ± s)                       | 55,5   | ± 18,3       | 40      | 26,5-56,3      | 68      | 57,5-73,8    | 0,001     |
| Género, hombre                     | 14     | 46,7%        | 3       | 30%            | 9       | 75%          | 0,084     |
| Género, mujer                      | 16     | 53,3%        | 7       | 70%            | 3       | 25%          |           |
| Esplenomegalia                     | 16     | 53,3%        | 5       | 50%            | 8       | 66,7%        | 0,666     |
| Hepatomegalia                      | 10     | 33,3%        | 4       | 40%            | 4       | 33,3%        | 1,000     |
| Hb (g/dL)                          | 7,1    | 6,4-7,9      | 7,2     | 6,6-8,4        | 6,5     | 5,9-7,3      | 0,05      |
| Pq (× 10 <sup>9</sup> /L)          | 13 500 | 5 000-52 500 | 31 650  | 11.000-100.250 | 4.500   | 650-15.750   | 0,004     |
| Leu (× 10 <sup>9</sup> /L)         | 1 250  | 238-3 153    | 1 985   | 1.350-3.382    | 185     | 20-728       | 0,000     |
| Neu (× 10 <sup>9</sup> /L)         | 615    | 0-1 550      | 948     | 633-1.808      | 0       | 0-280        | 0,001     |
| Fb (mg/dL) (n = 24)                | 171    | 111-358      | 212     | 90-450         | 167     | 114-354      | 1,00      |
| Fer (ng/mL) (n = 28)               | 15 330 | 5 434-38 284 | 14 263  | 4.254-14.263   | 16 796  | 8.287-56.969 | 0,314     |
| Tg (mmol/L)                        | 341    | 226-438      | 411,5   | 234-572        | 321     | 233,8-403,8  | 0,314     |
| GOT (U/L)                          | 139    | 78-406       | 457     | 289-1.140      | 106     | 71-193       | 0,003     |
| GPT (U/L)                          | 162    | 46-388       | 432     | 174-599        | 109     | 54-263       | 0,017     |
| P.T. (n = 29)                      | 4,8    | ±,1,04       | 5,0     | 4,5-5,8        | 4,3     | 3,9-4,5      | 0,003     |
| Estancia hospitalaria <sup>¿</sup> | 35,5   | 20,0-60,8    | 30,5    | 9,5-53,3       | 61,5    | 29,3-93,3    | 0,036     |
| Estancia pre-dx <sup>¿</sup>       | 16,5   | 8,5-29,8     | 10      | 5,0-16,5       | 26      | 10-39        | 0,038     |
| Mortalidad                         | 13     | 43,3%        | 1       | 10%            | 8       | 66,7%        | 0,011     |

Hb: hemoglobina, Pqt: plaquetas, Leu; leucocitos, Neu, neutrófilos, Fb: fibrinógeno, Fer: ferritina, Tg: triglicéridos, GOT: aminotransferasa de aspartato, GPT: aminotransferasa de alanina, P.T.: proteínas totales, pre-dx estancia hospitalaria previa al diagnóstico de SHF según biopsia de MO. \*Análisis entre los SG: AI y HO. ¿[Mediana;RIQ]

Tabla 3. Características y diferencias demográficas, clínicas y analíticas entre los grupos superviviente y no superviviente al síndrome hemofagocítico

|                       | Total |          | No superviviente |           | Superviviente |       | p < 0,05 |
|-----------------------|-------|----------|------------------|-----------|---------------|-------|----------|
| n                     | 30    |          | 13               |           | 17            |       |          |
| Edad (x ± s)          | 55,5  | ± 18,3   | 68               | 58,2-74,5 | 40            | 34-57 | 0,043    |
| Mujer (%)             | 16    | 53,3%    | 7                | 61,5%     | 9             | 47,1% | 1,00     |
| Comorbilidades (≥ 2)  | 5     | 16,7%    | 2                | 15,4%     | 3             | 17,6% | 1,000    |
| Estancia hospitalaria | 35,5  | 20-60,8  | 29               | 15,5-39   | 13            | 8-17  | 0,563    |
| Estancia pre-dx       | 16,5  | 8,5-29,8 | 23,5             | 11,5-38,3 | 10            | 5-17  | 0,205    |
| Esplenomegalia        | 16    | 53,3%    | 7                | 53,8%     | 9             | 52,9% | 1,000    |
| Hepatomegalia         | 10    | 33,3%    | 5                | 38,5%     | 5             | 29,4% | 0,705    |

|                            |        |              |        |               |        |              |       |
|----------------------------|--------|--------------|--------|---------------|--------|--------------|-------|
| Hb (g/dL)                  | 7,1    | 6,4-7,9      | 710%   | 6,2-7,8       | 7,1    | 6,6-7,8      | 0,094 |
| Pqt (× 10 <sup>9</sup> /L) | 13 500 | 5.000-52.500 | 16.000 | 11.000-44.000 | 12.000 | 5.000-99.000 | 0,281 |
| Pqt ≤ 100 000              | 25     | 83,3%        | 13     | 100%          | 12     | 70,6%        | 0,052 |
| Leu (× 10 <sup>9</sup> /L) | 1 250  | 238-3.153    | 1.300  | 150-3.940     | 1.400  | 200-3.340    | 0,457 |
| Neu (× 10 <sup>9</sup> /L) | 615    | 0-1.550      | 1.290  | 20-3.300      | 650    | 0-1.400      | 0,805 |
| Fb (mg/dL) (n = 24)        | 171    | 111-358      | 167,00 | 106-253       | 169,00 | 103-451      | 0,796 |
| Fer (ng/mL) (n = 28)       | 15 330 | 5.434-38.284 | 29.063 | 5.728-74.604  | 13 225 | 8.287-28.729 | 0,108 |
| Tg (mmol/L)                | 341    | 226-438      | 254,00 | 184-382       | 471,00 | 341-604      | 0,053 |
| Tg ≥ 160 mg/dl             | 25     | 83,3%        | 10     | 76,9%         | 15     | 88,2%        | 0,63  |
| GOT (U/L)                  | 139    | 77,5-406,3   | 133,00 | 101-513       | 179,00 | 101-512,5    | 0,483 |
| GPT (U/L)                  | 162    | 46-389       | 109,00 | 41-333        | 199,00 | 99-298       | 0,198 |
| INR (n = 29)               | 1,5    | 1,1-1,9      | 2,1    | 1,2-3,7       | 1,5    | 1,1-1,6      | 0,028 |
| P.T. (n = 29)              | 4,8    | ±,1,04       | 4,7    | 3,9-4,9       | 4,6    | 4,3-5,6      | 0,199 |

Hb: hemoglobina; Pqt: plaquetas; Leu; leucocitos; Neu; neutrófilos; Fb: fibrinógeno; Fer: ferritina; Tg: triglicéridos; GOT: aminotransferasa de aspartate; GPT: aminotransferasa de alanina; P.T.: proteínas totales; pre-dx estancia hospitalaria previa al diagnóstico de SHF según biopsia de MO.

**Conclusiones:** El subgrupo HO presentó una mayor mortalidad, y un mayor número de citopenias y más graves. El subgrupo AI presentó una mayor elevación de transaminasas y mejor pronóstico. El grupo no superviviente presentó un mayor tiempo de prolongación del INR y una edad mayor al momento del diagnóstico del SHF frente al grupo superviviente.

## Bibliografía

1. Parikh SA, et al. Prognostic factors and outcomes of adults with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Mayo Clin Proc.* 2014;89:489-92.
2. Yanchun Zhao, et al. Risk factors of early death in adult patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-institution study of 171 Chinese patients. *Hematology.* 2019;24:606-12.
- 3.-Li F, et al. Clinical characteristics and prognostic factors of adult hemophagocytic syndrome patients: a retrospective study of increasing awareness of a disease from a single-center in China. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:20.
- 4.-Henter JI, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;48:124.