Reumatol Clin. 2020;16(Espec Cong):483

Reumatología Clínica

https://www.reumatologiaclinica.org

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

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

[1]Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Donostia. [2]Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. [3]Servicio de Hematología. Hospital Universitario Donostia. [4]Sección de Reumatología. Hospital de Bidasoa. [5]Unidad de Investigación. Instituto de investigación de Biodonostia. [6]Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de Áraba.

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 diagnostico 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 medula ósea (MO), o que tuvieran como diagnóstico SHF en el informe del alta hospitalaria. Se recogieron variables demográficas, clínicas, analíticas, etiológicas, trastornos subyacentes y pronostico. 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 bivariante 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 desencadénate 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 lNR 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%)

1699-258X © 2020. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados

Enfermedades infecciosas	n = 2	n = 2	n = 2	n = 1
Pneumocistitis carinii en paciente con VIH	1 (50%)	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)
Gastroenteritis por *Campylobacter yeyuni*	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 ($\times 10^9$/L)	13 500	5 000-52 500	31 650	11.000-100.250	4.500	650-15.750	0,004
Leu ($\times 10^9$/L)	1 250	238-3 153	1 985	1.350-3.382	185	20-728	0,000

1699-258X © 2020. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados

Neu (× 10^9/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¿	35,5	20,0-60,8	30,5	9,5-53,3	61,5	29,3-93,3	0,036
Estancia pre-dx¿	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

1699-258X © 2020. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados

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 (× 109/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 (× 109/L)	1 250	238-3.153	1.300	150-3.940	1.400	200-3.340	0,457
Neu (× 109/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

1699-258X © 2020. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados

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.

1699-258X © 2020. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados