

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"SALVADOR ZUBIRÁN"**

**ANÁLISIS CLÍNICO, ETIOLÓGICO Y FACTORES
PRONÓSTICOS EN ADULTOS CON
SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO**

T E S I S D E P O S G R A D O

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN:

M E D I C I N A I N T E R N A

PRESENTA:

DR. ERNESTO MÁRQUEZ GUILLÉN

DIRECTOR DE TESIS:

DR. EDUARDO CARRILLO MARAVILLA

DRA. ELENA JUVENTINA TUNA AGUILAR

Ciudad de México, 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CONTENIDO

1. Introducción	1
2. Marco teórico	2
3. Justificación	9
4. Objetivos	10
5. Metodología	11
6. Resultados	14
7. Discusión	24
8. Conclusión	30
9. Bibliografía	32

INTRODUCCIÓN

A pesar de ser un trastorno raro, existe mayor conocimiento de casos descritos de síndrome hemofagocítico secundario en nuestro Instituto. Sin embargo, se carece de un análisis clínico exhaustivo de los mismos, así como desconocemos los tipos de asociación más frecuente y la mortalidad en nuestro entorno.

MARCO TEÓRICO

El síndrome hemofagocítico (SHF) también conocido como linfocitosis hemofagocítica (HLH, por sus siglas en inglés), es un trastorno potencialmente fatal, el cual se caracteriza por un estado hiperinflamatorio sistémico, causado por una respuesta inmunológica exagerada, pero a la vez, inefectiva.¹ Esta respuesta conduce a la activación y proliferación masiva de linfocitos T y macrófagos, lo que lleva a una marcada hipercitoquinemia, conocida como “tormenta de citocinas”, con las subsecuentes manifestaciones clínicas del estado hiperinflamatorio.²

De acuerdo a la etiología, los pacientes con SHF se clasifican como primarios o secundarios. Los casos primarios o familiares, tienen una etiología genética, con patrón de herencia autosómico recesivo o ligada al cromosoma X. Se han descrito cinco formas diferentes de SHF, con cuatro genes descritos involucrados hasta en el 90% de los casos familiares; dichos genes codifican para las proteínas perforina, MUNC13-4, syntaxina 11 y MUNC18-2,³ los cuales juegan un rol clave en la citotoxicidad mediada por linfocitos.⁴ Es un trastorno raro, con una incidencia estimada de aproximadamente 1.2 casos por millón de individuos por año,⁵ aunque casi con seguridad es una subestimación. La mayoría de los casos primarios desarrollan el síndrome en los primeros meses de vida;⁶ sin embargo, hasta un 20% de los pacientes se presentan a una edad mayor de dos años, además de que en la literatura existen casos de reportes de pacientes que desarrollan el SHF primario en la etapa adulta.^{7,8}

Por su parte, los pacientes que manifiestan el espectro clínico del SHF en ausencia de una mutación conocida causal de la enfermedad y sin una fuerte asociación que indique predisposición genética (como enfermedad familiar o episodios recurrentes), son actualmente clasificados como SHF secundario.⁹ Hay pocos datos en cuanto a la incidencia, pero es probablemente más frecuente que los casos primarios.¹⁰ Además, es

altamente probable que debido a cierta superposición clínica con síndromes de sepsis, el SHF sea infradiagnosticado, particularmente en adultos.

EL SHF secundario puede presentarse en cualquier grupo de edad. El desencadenante más frecuentemente descrito en la literatura son las infecciones, particularmente virales, aunque también se describe asociado a infecciones por bacterias, parásitos y hongos.¹¹ A destacar, que la presencia de una infección no debe hacer la diferencia entre una forma secundaria de una primaria, dado que en esta última, los episodios a menudo son desencadenados por un proceso infeccioso.

Ciertas malignidades, particularmente los linfomas de células T y raramente los tumores sólidos, son conocidas como desencadenantes del SHF, siendo esta asociación la segunda causa más frecuente de SHF secundario.¹¹

Otros desencadenantes de SHF son los trastornos autoinmunes (asociación conocida como síndrome de activación de macrófagos), de los cuales principalmente se han descrito los asociados a artritis idiopática juvenil sistémica, lupus eritematoso sistémico y enfermedad de Kawasaki.¹²

Existen reportes de casos de SHF asociado a trasplante de órganos sólidos, particularmente trasplante renal,¹³ así como la asociación a trasplantes hematológicos.¹⁴ Asimismo, algunos reportes de casos de SHF tras la administración de ciertos fármacos, particularmente terapia inmunosupresora como parte del tratamiento de malignidades, trasplante o enfermedades autoinmunes.¹¹

Aunque la patogénesis exacta no es bien entendida, es claro que las manifestaciones clínicas del síndrome hemofagocítico son debido a: 1) Hiperactivación de linfocitos T CD8⁺ y macrófagos; 2) proliferación, migración e infiltración de estas células en varios órganos y 3) hipercitoquinemia, con niveles persistentemente elevados de múltiples citocinas

proinflamatorias, resultando en disfunción orgánica progresiva que puede llevar a la muerte.¹⁵

Los síntomas del SHF pueden ser explicados por las altas concentraciones de citocinas inflamatorias y la infiltración orgánica por linfocitos activados e histiocitos: la fiebre es inducida por la interleucina-1 e interleucina-6, la pancitopenia es debida a los niveles elevados de factor de necrosis tumoral α (TNF α) e interferón γ , más que por la propia hemofagocitosis. El TNF α inhibe la lipoproteína lipasa lo que conduce a la elevación de los triglicéridos. Los macrófagos activados no solo secretan ferritina, sino también activador de plasminógeno lo que resulta en niveles de plasmina elevados e hiperfibrinólisis. Los linfocitos activados son la fuente de las altas concentraciones de la cadena- α del receptor soluble de la interleucina-2. Por su parte, la hepatoesplenomegalia, la elevación de enzimas hepáticas y de bilirrubina, así como los síntomas neurológicos son consecuencia de la infiltración orgánica por parte de linfocitos activados y de macrófagos.^{1, 16}

No hay una manifestación clínica o de laboratorio específica para el diagnóstico de SHF. Aunque los signos o síntomas del SHF, visto de una forma individual, pueden ocurrir en una amplia variedad de contextos clínicos, es la combinación de dichas manifestaciones lo que forma el patrón característico del SHF.¹⁷

Como parte del estudio clínico HLH-94, la Sociedad Internacional de Histiocitosis propuso los criterios para definir el síndrome en 1994. Este conjunto de criterios fueron posteriormente revisados para el estudio HLH-2004 y actualmente son los usados para establecer el diagnóstico.¹⁸

El diagnóstico de SHF se establece si:

- A. Diagnóstico molecular consistente con síndrome hemofagocítico.

B. Se cumplen al menos 5 de los siguientes criterios:

1. Fiebre.
2. Esplenomegalia.
3. Citopenias (afectando al menos 2 líneas):
 - Hemoglobina menor a 9 gr/dL.
 - Neutrófilos menor a $1 \times 10^3/\text{mm}^3$.
 - Plaquetas menor a $100 \times 10^3/\text{mm}^3$.
4. Hipertrigliceridemia (mayor a 265 mg/dL en ayuno) y/o hipofibrinogenemia (menor a 150 mg/dL).
5. Hemofagocitosis en médula ósea, bazo, ganglios linfáticos o hígado.
6. Actividad de células NK baja o ausente (de acuerdo a la referencia de laboratorio local).
7. Ferritina igual o mayor a 500 µg/L.
8. CD25 soluble (receptor soluble de Interleucina 2) mayor o igual a 2400 U/ml.

Estos criterios han sido validados en población pediátrica, no así en adultos; sin embargo, al momento son los criterios utilizados la literatura.¹¹

Una parte del SHF es la documentación de hemofagocitosis, como marcador de la activación de macrófagos. Esta manifestación puede estar ausente en estadios tempranos de la enfermedad,¹⁹ mientras que su presencia no es específica para SHF y el documentarla

debe ser considerada sólo como soporte,²⁰ no siendo un criterio necesario para establecer el diagnóstico.

Por otro lado, en la mayoría de los centros hospitalarios, las pruebas para determinar la actividad de células NK y niveles del receptor soluble de CD25 no se encuentran disponibles en la práctica diaria, por lo que el diagnóstico se establece en la presencia de las otras manifestaciones.

El tratamiento del SHF va encaminado a suprimir el proceso inflamatorio subyacente. Para ello, la terapia inicial consiste en la administración de agentes inmunosupresores y/o quimioterapéuticos, con lo que se suprime dicha respuesta inflamatoria, así como se eliminan los linfocitos citotóxicos activados y los macrófagos.

Los esteroides inhiben la inflamación atenuando la respuesta de citocinas e inhibiendo la diferenciación de células dendríticas, además de sus efectos citotóxicos en los linfocitos. La ciclosporina A tiene efecto directo sobre la activación de linfocitos T citotóxicos, así como la función de los macrófagos. Por su parte, el etopósido induce apoptosis en los linfocitos, así como en las células presentadoras de antígeno. La globulina anti-timocito tiene como objetivo directo las células T, mientras que el alemtuzumab, un anticuerpo anti-CD52, tiene como objetivo general los linfocitos y células presentadoras de antígenos.³

El tratamiento del SHF primario se basa en una combinación de dexametasona, etopósido, ciclosporina, además de quimioterapia intratecal a base de metotrexate (protocolo HLH-94 y HLH-2004) seguido de trasplante alogénico de médula ósea. (Figura 1)¹⁸

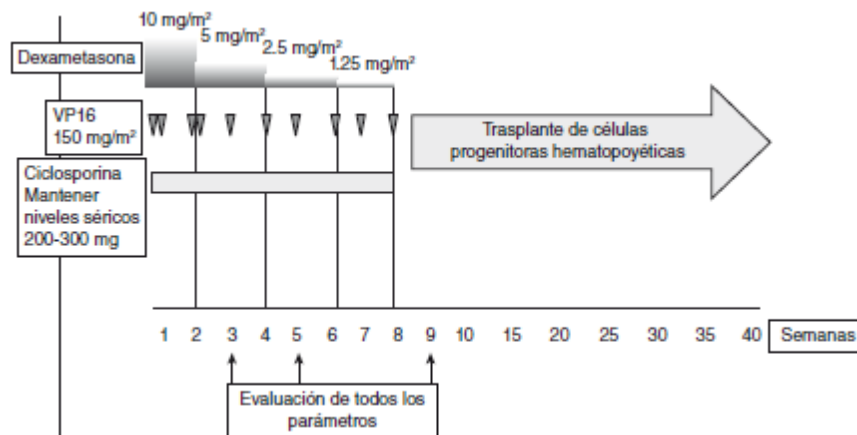


Figura 1. Esquema HLH-2004.

*Tratamiento intratecal con Metotrexate + Prednisolona si después de dos semanas de tratamiento hay evidencia clínica de progresión de síntomas neurológicos o líquido cefalorraquídeo anormal. Se dan cuatro aplicaciones de forma semanal.

No existe un consenso o evidencia de ensayos clínicos para el tratamiento del SHF secundario. El control de la enfermedad subyacente es una parte clave del tratamiento. En cada caso el desencadenante debe ser buscado de forma exhaustiva con la subsecuente terapéutica específica, lo cual en algunos casos puede ser suficiente para frenar el desarrollo del SHF. Aunque el tratamiento inicial sólo con esteroides o en combinación con ciclosporina A puede ser justificado en algunos pacientes, puede existir un momento en el que se requiera de una terapia más agresiva para obtener un mejor resultado.¹⁶

No hay suficiente evidencia para indicar cuales pacientes o algún subgrupo en particular requieren ser tratados con el protocolo HLH-04 completo. En general, el uso de terapia con glucocorticoides depende de la causa del SHF: las causas que requieren glucocorticoides incluyen enfermedades autoinmunes, autoinflamatorias y en los casos donde el esteroide forma parte de un esquema de quimioterapia en el tratamiento de linfomas. La ciclosporina A es el inmunosupresor más frecuentemente usado tanto en población pediátrica como en adultos con SHF¹¹ y forma parte del esquema de inducción propuesta en el protocolo HLH-2004. Existen reportes de su uso en pacientes con SHF

desencadenado por infecciones virales o por enfermedades autoinflamatorias.^{24, 25} El etopósido ha sido efectivo en el tratamiento de SHF asociado a virus Epstein Barr (VEB),²¹ en enfermedad de Castleman multicéntrica²² y en pacientes ingresados a unidad de cuidados intensivos.²³

Con la administración de inmunoglobulina intravenosa, se ha obtenido buenos resultados en pacientes con SHF secundario a infecciones enfermedades autoinmunes o autoinflamatorias;²⁶ sin embargo, actualmente con el efecto rápido tras la administración de etopósido, ha llevado al casi abandono de esta opción terapéutica.¹⁶ Se ha descrito el uso de fármacos específicos, como la administración de Rituximab (anticuerpo anti-CD20) en SHF desencadenado por VEB en adición al tratamiento convencional,²⁷ mientras que el papel de los fármacos anti-TNF es materia de debate dado reportes de asociación de síndrome de activación de macrófagos con la administración de este tipo de biológicos.²⁸

El SHF en adultos es un trastorno grave, con una tasa de mortalidad reportada de acuerdo a la revisión por Ramos-Casals del 41% en 1109 adultos.¹¹ El pronóstico de los pacientes adultos con SHF secundario no está del todo claro, aunque acorde a lo reportado,^{11,29} la causa subyacente al SHF tiene un impacto en la mortalidad, teniendo un peor pronóstico los casos de SHF asociado a malignidad en comparación con aquéllos casos con algún otro desencadenante. Se han reportado diversos factores asociados a mortalidad, siendo la trombocitopenia y una mediana de edad mayor al momento del diagnóstico los factores más frecuentemente descritos.¹¹

JUSTIFICACIÓN

Pese a que el SHF es un trastorno que recientemente es más reconocido por los clínicos, se considera que es un padecimiento infradiagnosticado, donde la sospecha diagnóstica existe hasta fases avanzadas de la enfermedad.

El conocimiento que se tiene en cuanto a manifestaciones clínicas, etiología subyacente y pronóstico, proviene de regiones geográficas diferentes a la nuestra. De acuerdo a nuestro conocimiento, sólo hay reportes de casos aislados provenientes de pacientes adultos en América Latina.¹¹

Es por ello, se consideró realizar el presente estudio, con la finalidad de profundizar el conocimiento en cuanto a la presentación clínica de los pacientes diagnosticados de SHF en un único centro, así como realizar un análisis etiológico y de los factores que intervienen en el pronóstico de los pacientes, con la finalidad de proporcionar las bases clínicas para una sospecha diagnóstica temprana.

El limitado conocimiento de pacientes con SHF justificó el presente análisis de los casos consecutivos diagnosticados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

OBJETIVOS

- Identificar el espectro de manifestaciones clínicas y alteraciones en los exámenes de laboratorio más frecuentes en pacientes con diagnóstico de SHF.
- Presentar un análisis de los desencadenantes identificados en los pacientes con diagnóstico de SHF en el Instituto de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.
- Conocer la tasa de mortalidad de SHF en nuestro medio de forma global y por subgrupos etiológicos, con lo que se puede determinar si existe diferencia de acuerdo a la etiología.
- Describir si existen factores asociados a un peor pronóstico del SHF.

METODOLOGÍA

Tipo y diseño del estudio:

Estudio descriptivo, retrospectivo. Estudio de una serie de casos en un solo centro.

Lugar:

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Institución de salud de alta especialidad, localizado en la Ciudad de México.

Población

Pacientes mayores de 18 años, diagnosticados con SHF en el periodo comprendido entre enero 2007 a mayo de 2012. Se revisó los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de SHF.

Para ello, se buscó en la base de datos del archivo clínico aquellos expedientes de pacientes clasificados de acuerdo a ICD-10 con el diagnóstico de linfocitosis hemofagocítica (D76.1) y síndromes hemofagocíticos asociados a infección (D76.2). Además, se contó con una base de datos del departamento de Hematología con los números de expedientes de pacientes diagnosticados con SHF; adicionalmente, se realizó búsqueda de los reportes de aspirados de médula ósea en los que se hubiera descrito “hemofagocitosis”.

Criterios de inclusión

Se incluyó a los pacientes que cumplieron con los criterios diagnósticos de linfocitosis hemofagocítica descritos por la Sociedad Internacional de Histiocitosis. Dado que en el INCMNSZ no se cuenta con la determinación de actividad de células NK ni con niveles séricos del receptor soluble CD25, se consideró para el diagnóstico de SHF si

cumplieron 5 de los 6 criterios restantes y que se contara en el expediente con información clínica y de laboratorio completa.

Criterios de exclusión

Se excluyeron para el estudio pacientes con expediente clínico incompleto.

Recolección de datos:

De todos los pacientes incluidos en el estudio, se recolectó datos demográficos, clínicos y de laboratorio del expediente clínico. El diagnóstico de SHF asociado a infección fue hecho al cumplir los criterios HLH-04 y la demostración concomitante de infección activa ya sea viral, bacteriana o fúngica determinada por algún cultivo positivo o por reacción en cadena de polimerasa o pruebas serológicas. El SHF asociado a malignidad se diagnosticó al cumplir dichos criterios y con la presencia de malignidad por estudio histopatológico y el asociado a enfermedades autoinmunes si el paciente cumplió con criterios diagnósticos para el trastorno específico.

Análisis estadístico:

Se sintetizó las características de los pacientes, utilizando la mediana y rangos para las variables continuas y la frecuencia (porcentaje) para las variables categóricas.

Para demostrar diferencias entre las variables categóricas de libre distribución se utilizó la prueba exacta de Fisher dado el tamaño de la muestra. Para la comparación de variables cuantitativa de libre distribución se utilizó U de Mann-Whitney.

El análisis de supervivencia fue realizado con el método Kaplan-Meier, definido con el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la muerte o la última consulta de seguimiento. Se utilizó la prueba Log-rank para comparar las curvas de supervivencia

entre los grupos. Los resultados se consideraron estadísticamente significativos si el valor de $p < 0.05$.

Para el análisis estadístico, se utilizó el programa SPSS versión 19 para Windows.

RESULTADOS

Se revisó los expedientes clínicos de un total de 60 pacientes, de los cuales 17 fueron incluidos para el estudio. De ellos, 10 hombres (59%) y 7 mujeres (41%). La mediana de edad al diagnóstico fue de 36 años (rango de 19 a 59 años).

La Tabla 1 muestra la frecuencia de cada uno de las manifestaciones clínicas y de laboratorio acorde a los criterios HLH-04.

Tabla 1. Manifestaciones clínicas y de laboratorio acorde a los criterios HLH-04	
	n17 (%)
Fiebre	16 (94)
Esplenomegalia	15 (88)
Citopenias	15 (88)
Hipertrigliceridemia*	12 (80)
Hipofibrinogenemia**	6 (38)
Hemofagocitosis	16 (94)
Hiperferritinemia	17 (100)

* Triglicéridos no disponibles en dos pacientes.

** Fibrinógeno no disponible en un paciente.

Las manifestaciones clínicas más frecuentemente reportadas fueron la presencia de fiebre en el 94%, taquicardia en 82%, esplenomegalia 88%, hepatomegalia 76% y adenomegalias en el 65%. En la Tabla 2 se muestran las manifestaciones clínicas al diagnóstico de HLH.

Tabla 2. Manifestaciones clínicas al diagnóstico de HLH	
	n17 (%)
Fiebre	16 (94)
Taquicardia	14 (82)
Taquipnea	8 (47)
Hepatomegalia	13 (76)
Esplenomegalia	15 (88)
Adenopatías	11 (65)
Manifestaciones neurológicas	4 (24)
Ictericia	8 (47)
Ascitis	2 (12)
Pérdida de peso	8 (47)

En lo que respecta a las alteraciones en los exámenes de laboratorio, de forma particular en lo documentado en la biometría hemática, el 88% presentó anemia con hemoglobina < 9 gr/dl (mediana 7.8, rango 4.9 a 13 gr/dl). La mediana de leucocitos fue de 2100 x mm³ (rango 600 a 8600 x mm³). En el 47% de los pacientes se presentó neutropenia < de 1000 x mm³ y el 88% de los pacientes tuvieron trombocitopenia < 100 x 10³/mm³, con una mediana de 27 x 10³/mm³. La descripción completa de los hallazgos en la biometría hemática se encuentra en la Tabla 3.

Tabla 3. Parámetros en la biometría hemática al diagnóstico.	
Hemoglobina < 9 gr/dl. %	88%
Hemoglobina. Mediana (rango) gr/dl	7.8 (4.9 – 13.0)
Leucocitos x mm ³ . Mediana (rango)	2100 (600 – 8600)
Neutropenia < 1000 x mm ³	47%
Neutrófilos totales x mm ³ . Mediana (rango)	1025 (280 – 7224)
Linfopenia < 500 x mm ³ .	65%
Linfocitos x mm ³ . Mediana (rango)	299 (84 – 900)
Plaquetas < 100 x 10 ³ /mm ³	88%
Plaquetas < 50 x 10 ³ /mm ³	59%
Plaquetas x 10 ³ /mm ³ . Mediana (rango)	27 (9 – 127)

Por otra parte, a destacar las alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático, con hipoalbuminemia universal e hiperbilirrubinemia (mayor de 1 mg/dl) en el 59% de los pacientes. La mayoría presentó elevación de enzimas hepáticas, con AST y ALT al menos dos veces el límite superior normal en el 76 y 41% respectivamente.

Por su parte, el 100% de los pacientes presentó ferritina >500 ng/ml, con una mediana de 12930 ng/ml (rango 783 – 56117). Se documentó niveles de ferritina ≥ 2000 o $\geq 10\ 000$ ng/ml, en el 59 y 53% respectivamente.

Los parámetros de laboratorio se muestran en la Tabla 4 y de coagulación en la Tabla 5.

Tabla 4. Parámetros de laboratorio al diagnóstico	
Sodio. Mediana (rango) mmol/l	135 (132 – 146)
Creatinina. Mediana (rango) mg/dl	1.0 (0.41 – 7.8)
Nitrógeno ureico. Mediana (rango) mg/dl	26 (8 – 165)
Albúmina. Mediana (rango) gr/dl	2.1 (0.8 – 3.4)
Bilirrubina total. Mediana (rango) mg/dl	2.1 (0.4 – 20.6)
ALT. Mediana (rango) U/l	81 (12 – 525)
AST. Mediana (rango) U/l	258 (23 – 1244)
DHL. Mediana (rango) U/l	1733 (249 – 5561)
Triglicéridos. Mediana (rango) mg/dl	350 (221 – 652)
Ferritina. Mediana (rango) ng/ml	12930 (783 – 56117)

Tabla 5. Parámetros de coagulación al momento del diagnóstico	
Tiempo de protrombina. Mediana (rango) Segundos	12.4 (10.6 – 25.1)
Tiempo parcial de Tromboplastina. Mediana (rango) Segundos	38.6 (24.5 – 132)
Fibrinógeno*. Mediana (rango) mg/dl	182 (50 – 632)
Dímero D**. Mediana (rango) µg/l	687 (356 – 3539)

*Disponible en 16 de los 17 pacientes.

**Disponible en 11 de los 17 pacientes.

A nivel histológico, se demostró hemofagocitosis en 16 de los 17 pacientes (94%). El sitio más frecuente donde se documentó fue en médula ósea en 13 pacientes (81%); en bazo se documentó en dos pacientes (13%), mientras que un caso en biopsia hepática (6%).

En cuanto a las causas desencadenantes del SHF, la principal fue la asociada a proceso infeccioso o en el contexto de paciente VIH+. En segundo lugar las asociados a malignidad, mientras que la asociación a trastorno autoinmune presente sólo en un paciente. En 3 pacientes no se identificó el desencadenante. Tabla 6.

Tabla 6. Desencadenantes por grupos del síndrome hemofagocítico.	
n17 (%)	
Infección o VIH	9 (53)
Malignidad	4 (24)
Trastorno autoinmune	1 (6)
No identificado	3 (18)

La infección más frecuente como desencadenante del SHF fue histoplasmosis diseminada en seis pacientes (35%), cinco de ellos inmunosuprimidos siendo VIH+ y un paciente con diagnóstico de Granulomatosis de Wegener el cual se encontraba recibiendo terapia inmunosupresora. Hubo un paciente en el que el SHF se asoció a infección por *Mycobacterium tuberculosis*.

A destacar que la infección por VIH estuvo presente en ocho pacientes (47%), seis de ellos con infecciones oportunistas (cinco con histoplasmosis diseminada y un paciente con infección por complejo *Mycobacterium avium*). Un paciente VIH+ con diagnóstico de linfoma plasmablastico y el último paciente con VIH+ sin evidencia de otro desencadenante del SHF.

El SHF asociado a malignidad se describió en 4 pacientes (24%), todos ellos con diagnóstico de linfoma, predominando el de células T. En la tabla 7 se muestran los desencadenantes específicos de los 17 pacientes.

Tabla 7. Desencadenantes específicos del SHF.	
n17 (%)	
VIH + Histoplasmosis diseminada	5 (29)
VIH + Complejo <i>Mycobacterium Avium</i>	1 (6)
VIH sin otra infección	1 (6)
Granulomatosis Wegener + Histoplasmosis diseminada	1 (6)
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1 (6)
Lupus eritematoso generalizado	1 (6)
Linfoma No Hodgkin de células T periférico	2 (12)
Linfoma T angioinmunoblástico	1 (6)
VIH + Linfoma plasmablástico	1 (6)
No identificado	3 (18)

Tratamiento:

Todos los pacientes recibieron tratamiento de sostén y terapéutica dirigida al desencadenante identificado (antibióticos, quimioterapia), asociado a tratamiento con esteroides o como parte del esquema HLH-04.

Ocho de los pacientes (47%) recibieron tratamiento dirigido al desencadenante más esteroide IV, mientras que en los restantes nueve pacientes (53%), recibieron tratamiento dirigido acorde al desencadenante más tratamiento con esquema HLH-04. Un paciente de este último grupo fue sometido a trasplante de médula ósea como parte del tratamiento de enfermedad de base (Linfoma No Hodgkin de células T fenotipo citotóxico).

Análisis de mortalidad:

La mortalidad global fue del 47%. De acuerdo a subgrupos de desencadenantes, hubo mayor mortalidad en aquellos pacientes cuya asociación fue con malignidad, siendo del 75% en este subgrupo comparado contra subgrupo de SHF no asociado a malignidad, donde la mortalidad fue del 38%. La Tabla 8 muestra las tasas de remisión y mortalidad global y de acuerdo al desencadenante del SHF.

Tabla 8. Resultado clínico global y de acuerdo a subgrupos desencadenantes					
	Global	Infección / VIH	Malignidad	Autoinmune	Causa no identificada
Remisión n (%)	9 (53)	6 (67)	1 (25)	1 (100)	1 (33)
Fallecimiento n (%)	8 (47)	3 (33)	3 (75)	0 (0)	2 (67)

La mediana de supervivencia fue de 20.5 días (Figura 2). En la figura 3 se muestran las curvas de supervivencia de acuerdo a la asociación de SFH a malignidad comparando contra SHF no asociado a malignidad.

Los factores identificados en el análisis univariado, que se asociaron a peor pronóstico fueron: prolongación del tiempo de protrombina y niveles más bajos de fibrinógeno, En la Tabla 9 se muestra las diferencias entre subgrupos de acuerdo a mortalidad.

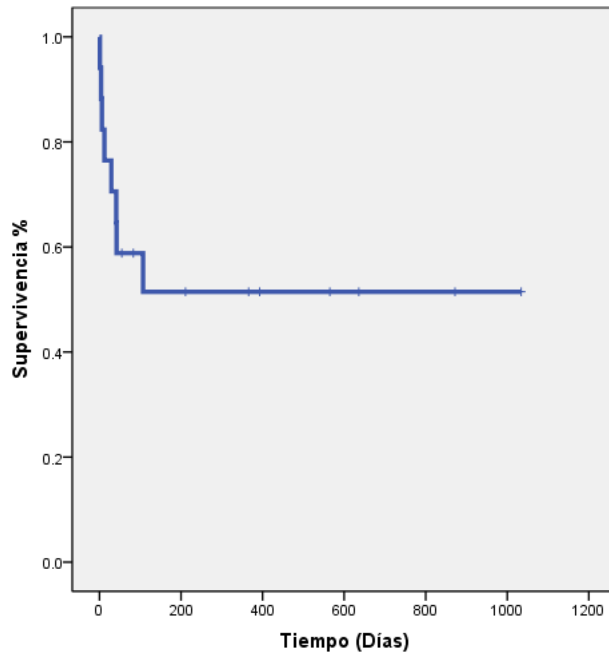


Figura 2. Curva de supervivencia global, usando método de Kaplan-Meier.

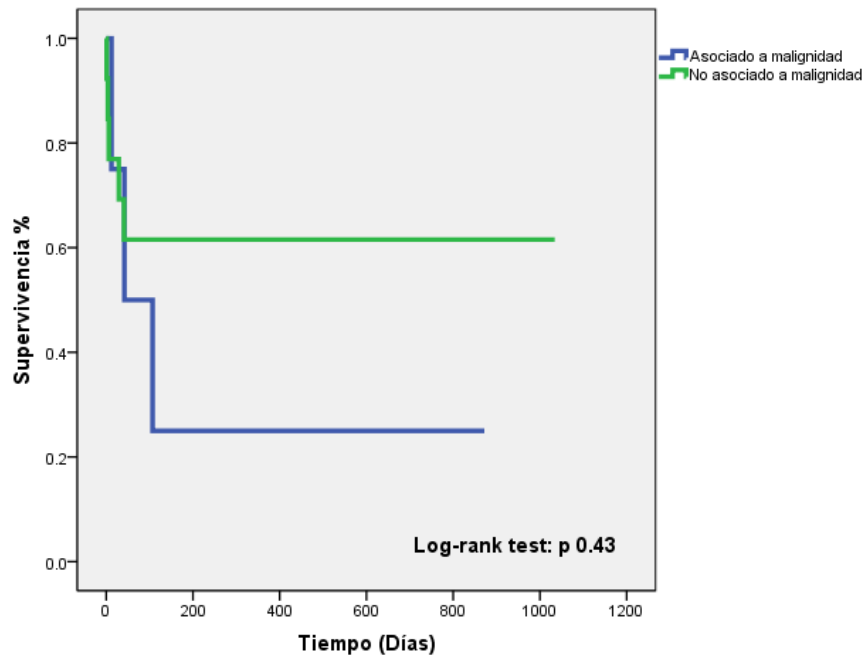


Figura 3. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier de acuerdo a desencadenante asociado o no a malignidad.

Tabla 9. Diferencias entre subgrupos de acuerdo a mortalidad			
	Pacientes fallecidos	Con remisión	
	n8	n9	p
Edad años, mediana	43	31	0.41
Género femenino (%)	5 (63)	2 (22)	0.15
Fiebre (%)	8 (100)	8 (89)	> 0.99
Taquicardia (%)	7 (88)	7 (78)	> 0.99
Taquipnea (%)	5 (63)	3 (33)	0.34
Esplenomegalia (%)	8 (100)	7 (78)	0.47
Hepatomegalia (%)	6 (75)	7 (78)	> 0.99
Adenomegalias (%)	5 (63)	6 (67)	> 0.99
Síntomas neurológicos (%)	3 (38)	1 (11)	0.29
Ictericia (%)	5 (63)	3 (33)	0.34
Ascitis (%)	2 (25)	0 (0)	0.20
Hemofagocitosis (%)	7 (88)	9 (100)	0.47
Hemoglobina gr/dl	7.9 (4.9 – 9.1)	7.8 (6.7 – 13)	0.96
Leucocitos x mm ³	1700 (700 – 4300)	2500 (600 – 8600)	0.53
Neutrófilos x mm ³	963 (280 – 3784)	1025 (420 – 7224)	0.38
Linfocitos x mm ³	307 (216 – 840)	210 (84 – 900)	0.33
Plaquetas x 10 ³ /mm ³	26 (9 – 73)	54 (15 – 127)	0.24
Sodio mmol/L	135 (132 – 141)	135 (132 – 146)	0.69
Creatinina mg/dl	1.0 (0.41 – 1.83)	0.96 (0.6 – 7.8)	0.70
Nitrógeno ureico mg/dl	55 (11 – 94)	19 (8 – 165)	0.28
Albúmina gr/dl	2.2 (0.8 – 2.6)	1.9 (0.9 – 3.4)	0.92
Bilirrubina total mg/dl	4.4 (0.78 – 20.6)	1.0 (0.4 – 7.3)	0.13
ALT U/L	133 (12 – 406)	79 (34 – 525)	0.56
AST U/L	263 (23 – 1244)	258 (42 – 979)	> 0.99
DHL* U/L	1612 (249 – 2444)	1908 (680 – 5561)	0.56
Tiempo Protrombina Seg	17.2 (11.8 – 25.1)	11.9 (10.6 – 15)	0.005
TPTa. Seg	53.8 (29.3 – 73)	37.1 (24.5 – 132)	0.068
Dímero D** (µg/L)	1181 (557 – 3539)	636 (356 – 2117)	0.27
Fibrinógeno*** mg/dl	108 (50 – 599)	296 (82 – 632)	0.036

Triglicéridos**** mg/dl	341 (254 – 519)	358 (221 – 652)	0.72
Ferritina ng/ml	1237 (783 – 56117)	14696 (1524 – 30000)	0.24
Ferritina > 10 000 ng/ml	3 (18%)	6 (35%)	0.23

Los exámenes de laboratorio se muestran en medianas (rangos).

*DHL disponible en 15 de 17 pacientes (no se cuenta en 2 pacientes en remisión)

** Dímero D disponible en 11 de 17 pacientes (no se cuenta de 4 en remisión ni en 2 que fallecieron)

***Fibrinógeno dato disponible en 16 de los 17 pacientes (no disponible de un paciente con remisión)

**** Triglicéridos dato disponible de 15 pacientes (no se cuenta con los datos de 2 pacientes que fallecieron)

DISCUSIÓN

El SHF se caracteriza por defecto en el control de una respuesta inmune, lo que conlleva a una actividad incontrolada del sistema retículo-endotelial, con la consiguiente hipercitoquinemia conocida como “tormenta de citocinas”. Se ha reportado una liberación exagerada por parte de linfocitos y macrófagos de dichas citocinas como el TNF α , interferón γ , IL-10 IL-12 e IL-18.³⁰ Esto conlleva a respuesta inflamatoria exagerada a nivel sistémico, lo que produce la diversidad de manifestaciones clínicas y de laboratorio de esta entidad, con el subsecuente daño orgánico.

El SHF en adultos es una entidad rara, aunque cada vez con un número mayor de reportes de series de casos, la mayoría provenientes de otras regiones geográficas. A nuestro conocimiento, esta es la serie con mayor número de casos en Latinoamérica, en la cual se aplicó criterios estrictos acorde a los HLH 2004.

En el presente estudio se observó la variedad de manifestaciones clínicas presentes en el SHF, siendo la presentación con fiebre, taquicardia y esplenomegalia en más del 80% de los pacientes y hepatomegalia en el 76%; por su parte, con alteraciones diversas en exámenes de laboratorio, con citopenias en al menos dos líneas celulares, hipertrigliceridemia y elevación de transaminasas presentes en el 88, 80 y 76% respectivamente. Todos los pacientes presentaron hipoalbuminemia con una mediana de 2.1 gr/dl (rango 0.8 a 3.4), hallazgo previamente descrito en otro estudio.³¹

La ferritina sérica >500 ng/ml es uno de los criterios diagnósticos del HLH-2004, manifestación presente en todos nuestros pacientes, lo que resalta la importancia de solicitar niveles de ferritina a pacientes con fiebre y citopenias inexplicables, para con ello tratar de establecer un diagnóstico temprano.

Un grupo de estudio en población pediátrica ha sugerido que un punto de corte de ferritina diagnóstico sean ≥ 2000 ng/ml.³² Aplicado a los casos estudiados, con dicho valor de corte sólo presente en el 59% de los casos, disminuyendo significativamente su sensibilidad. Por su parte, en este estudio, al igual que lo reportado en estudios previos, los niveles de ferritina al momento del diagnóstico no se asociaron a una mayor mortalidad, incluso aún con valores de ferritina más altos (>10000 ng/ml). Por otra parte, en una serie en población pediátrica se reportó que la tasa de disminución de la ferritina con el tratamiento $< 50\%$ se asoció con aumento de mortalidad,³³ mientras que en adultos, en el estudio de Otrrock,³¹ una disminución de la ferritina $< 75\%$, se asoció a pobre supervivencia en el análisis univariado, sin ser significativo en el multivariado.

La hemofagocitosis es uno de los criterios diagnósticos del HLH-2004, lo cual refleja la presencia de macrófagos activados; sin embargo, no es esencial para el diagnóstico, siendo no sensible ni específico para el SHF y su presencia debe siempre considerarse de soporte,²⁰ debiendo ser interpretado en el contexto clínico adecuado, ya que también puede estar presente en diversas infecciones, enfermedades autoinmunes y otros trastornos medulares. En adultos con SHF, la evidencia de hemofagocitosis se ha reportado entre el 77% a 97% de los pacientes,^{11, 31, 34} mientras que en el presente estudio se documentó en 16 de los 17 pacientes (94%), siendo el sitio más común en aspirado de médula ósea (13 pacientes, 81%). De acuerdo a lo reportado en la revisión por Ramos-Casals, la presencia de hemofagocitosis en aspirados de médula ósea es del 84% en pacientes adultos con SHF.¹¹

Las causas del SHF secundario son amplias. De acuerdo a los diversos reportes, los desencadenantes más frecuentes en orden de frecuencia son las infecciones, seguido de las neoplasias malignas y con menor proporción los trastornos autoinmunes, principalmente lupus eritematoso generalizado y enfermedad de Still de inicio en el adulto.¹¹ Existen

reportes de desarrollo de SHF en pacientes trasplantados, o en asociación con ciertos fármacos, entre otros.

En acorde a lo descrito, nuestros resultados arrojan que las causas infecciosas fueron los desencadenantes más frecuentes con el 53% de los casos, seguido de los asociados a neoplasia maligna con el 23% y un paciente (6%) con enfermedad autoinmune. En tres de los pacientes estudiados (18%), no se logró identificar el desencadenante.

Las infecciones virales, bacterianas, fúngicas y parasitarias pueden desencadenar el SHF, siendo las infecciones virales las más frecuentemente descritas,¹¹ ya sea como una infección viral de novo en una persona previamente sana o como una reactivación en un paciente inmunosuprimido. Entre los virus, destaca la asociación al virus Epstein-Barr, el cual comprende hasta un 43% de los SHF asociado a virus.¹¹

El SHF también se ha reportado en infecciones virales crónicas; de ellas, la más representativa es la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). De acuerdo a la revisión por Maakaroun y colegas,³⁵ los pacientes con VIH que desarrollan SHF se encuentran sustancialmente inmunosuprimidos (>80% con conteo de linfocitos T CD4 $<2 \times 10^8$ células por μL) y en el 70% de los casos, el desencadenante identificado fue una infección ya sea oportunista o no considerada como tal, o la asociación con una neoplasia o con el inicio de terapia antiretroviral.³⁵

Por su parte, las infecciones bacterianas se han reportado en el 9% de los pacientes con SHF, de las cuales el 38% de ellas son asociadas a tuberculosis.¹¹

En este estudio se destaca que la principal causa infecciosa desencadenante del SHF fue fúngica, por histoplasmosis diseminada, la cual se documentó en seis de los pacientes (35%). Todos estos pacientes con inmunosupresión (cinco pacientes VIH+, un paciente

tratado con inmunosupresores). En la revisión por Ramos-Casals, sólo existe el reporte de 18 pacientes con SHF desencadenado por histoplasmosis diseminada.¹¹

Con los resultados obtenidos, se resalta que la infección por el VIH como un factor claramente predisponente para el desarrollo del SHF, dado que ocho de nuestros pacientes (47%) con infección conocida por VIH. En seis de ellos, con una infección oportunista, mientras que un paciente con neoplasia hematológica asociada y un paciente en el cual no se detectó un disparador del SHF. Con esto, se resalta la importancia de tener como un potencial diagnóstico diferencial de SHF en el paciente con VIH con fiebre en estudio, el cual además presenta citopenias.

Como se ha comentado, las neoplasias malignas se reportan como la segunda causa desencadenante de SHF secundario. Entre ellas, predominan las neoplasias hematológicas, principalmente los linfomas de células T o NK, aunque también existen casos asociados a linfomas de células B. Como se ha reportado en la literatura, en este estudio la asociación con malignidad fue la segunda causa más frecuente de SHF, encontrándose en cuatro pacientes (23%), todas ellas neoplasias hematológicas, con tres pacientes con linfoma de células T y un paciente VIH+ con linfoma plasmablástico.

En un estudio en Suecia,³⁴ se estimó que el SHF se desarrolla en el 1% de adultos con malignidad hematológica, lo cual puede aumentar hasta un 20% dependiendo del tipo de neoplasia, particularmente en linfomas de células T y en algunos subtipos de linfomas de células B. Se ha postulado que el SHF asociado a linfomas de células T se debe a la liberación de citocinas por parte de las células T neoplásicas, mientras que en los linfomas de células B, éstas son secretadas por las células T activadas, las cuales se encuentran adyacentes a las células B neoplásicas.

En tres de los pacientes (18%) no se identificó un desencadenante para el SHF, lo cual es parecido a otros reportes recientes, en los cuales no se identifica un desencadenante en el 6 a 18% de los casos.^{31, 34}

La mortalidad reportada del SHF secundario es muy elevada, con reportes que van desde el 41% hasta del 75%.^{11, 34, 38} La mortalidad global en este estudio, en concordancia con los datos de otras series, fue del 47% y con una mediana de supervivencia de 20 días.

Sin embargo, al agrupar a los pacientes en relación a si el SHF está asociado o no a malignidad, hubo una mayor mortalidad en aquellos pacientes con neoplasias malignas, siendo del 75% en este grupo, mientras que en grupo de pacientes con SHF no asociado a malignidad la mortalidad fue del 38%; no hubo una significancia estadística, muy probable en relación a la muestra pequeña en el presente estudio. Estos resultados están acorde a múltiples estudios, los cuales asimismo reportan un peor pronóstico en pacientes con SHF relacionado a malignidad.^{11, 29, 31, 34, 38}

Además, en la supervivencia promedio existe una diferencia entre los casos de SHF asociado o no a malignidad, aunque en este estudio dicha diferencia sin ser estadísticamente significativa, igualmente explicable por el número pequeño de casos, diferencia que si se ha demostrado en otros estudios.

Los factores que tienen impacto en el pronóstico de los pacientes no son conocidos con certeza. Entre los diversos descritos, se encuentra una edad mayor al diagnóstico y la trombocitopenia como los factores más frecuentemente reportados asociados con mortalidad,¹¹ también siendo descrito la presencia de hipoalbuminemia,³⁴ la asociación a malignidad,^{31, 34} el género masculino,³⁸ entre otros. Por otra parte, hiperbilirrubinemia (bilirrubina > 2.92 mg/dl), hiperferritinemia >2000 ng/mL y la presencia de pleocitosis en líquido cefalorraquídeo predijeron disminución de la supervivencia en el estudio HLH

94, mientras que en un estudio mostró que el único factor asociado a un mejor pronóstico fue la concentración sérica inicial de fibrinógeno > 166 mg/dl.³⁹

En este estudio, en el análisis univariado, sólo dos factores mostraron asociación con un peor pronóstico: la prolongación del tiempo de protrombina y niveles séricos menores de fibrinógeno, lo cual probablemente refleja el desarrollo de coagulación intravascular diseminada; como se comentó previamente, no hubo diferencia en el desenlace clínico en relación con presentar ferritina más elevada al momento del diagnóstico.

CONCLUSIÓN

El SHF secundario es un trastorno considerado como raro, pero cada vez más reconocido en la población adulta, aunque muy probablemente sea infradiagnosticado. Su importancia clínica radica en la gravedad que representa, con una alta mortalidad, siendo del 47% en el presente estudio.

Las características clínicas de los pacientes con SHF secundario son heterogéneas y con afección multisistémica. Se requiere de un alto índice de sospecha del clínico para con ello iniciar el abordaje diagnóstico dirigido, teniéndolo como un diagnóstico diferencial en todo paciente con fiebre y citopenias.

No existe un estudio que sea específico para el diagnóstico del SHF, por lo que el diagnóstico recae al cumplir los criterios propuestos por la Sociedad Internacional de Histiocitosis. Al momento, dichos criterios no han sido validados para población adulta y su aplicación en este grupo permanece controversial, por lo que es necesario su estudio para integrar un consenso diagnóstico en adultos.

En nuestra experiencia, se obtuvieron resultados similares a los descritos en la literatura en cuanto a etiología, siendo la principal causa la asociada a enfermedades infecciosas, resaltando el papel que tiene la infección por VIH como factor claramente predisponente; asimismo, nuestro estudio no difiere de los reportes previos en que el SHF asociado a malignidad tiene un peor pronóstico. Además de la etiología del SHF secundario, se han reportado diversos factores asociados a un peor pronóstico; en nuestro estudio se destaca la prolongación del tiempo de protrombina y un fibrinógeno bajo como factores asociados a mortalidad.

La terapéutica de un paciente adulto con SHF secundario no está estandarizada, dado que no existen estudios prospectivos que lo hayan analizado. Los pacientes deben recibir

tratamiento de soporte y el dirigido a la causa desencadenante; el añadir tratamiento inmunosupresor o inmunomodulador o el esquema HLH-04 depende del contexto clínico del paciente, basado en la experiencia clínica y en la opinión de expertos, por lo que es necesario realizar estudios para implementar guías de manejo con la finalidad de mejorar el resultado en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Janka GE. Hemophagocytic syndromes. *Blood Rev.* 2007;21:245-253.
2. Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis and related disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2006;6:410-415.
3. Bode SFN, Lehmborg K, Maul-Pavicic A, et al. Recent advances in the diagnosis and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arthritis Research & Therapy.* 2012;14:213-224.
4. De Saint Basile G, Menasche G, Fischer A. Molecular mechanisms of biogenesis and exocytosis of cytotoxic granules. *Nat Rev Immunol.* 2010;10:568-579.
5. Henter JI, Elinder G, Soder O, et al. Incidence in Sweden and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Paediatr Scand.* 1991;80:428-435.
6. Janka GE. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr.* 1983;140:221-230.
7. Allen M, De Fusco C, Legrand F, et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: how late can the onset be? *Haematologica.* 2001;86:499-503.
8. Clementi R, Emmi L, Maccario R, et al. Adult onset and atypical presentation of hemophagocytic lymphohistiocytosis in siblings carrying PRF1 mutations. *Blood.* 2002;100:2266-2267.
9. Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, et al. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood.* 2011;118:4041-4052.
10. Janka GE. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: when the immune system runs amok. *Klin Padiatr.* 2009;221:278-285.

11. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, et al. Adult haemophagocytic síndrome. *Lancet*. 2014;383:1503-116.
12. Grom AA y Mellins ED. Macrophage activation syndrome: advances towards understanding pathogenesis. *Current Opinion in Rheumatology*. 2010;22:561-566.
13. Karras A, Thervet E, Legendre C, and the Groupe Coopératif de transplantation d'Ile de France. Hemophagocytic syndrome in renal transplant recipients: report of 17 cases and review of literature. *Transplantation*. 2004;77:238-243.
14. Abdelkefi A, Jamil BW, Torjman L, et al. Hemophagocytic syndrome after hematopoietic stem cell transplantation: a prospective observational study. *Int J Hematol*. 2009;89(3):368-373.
15. Filipovich AH. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and other hemophagocytic disorders. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2008;28:293-313.
16. Larroche C. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: Diagnosis and treatment. *Joint Bone Spine*. 2012;79:356-361.
17. Filipovich AH. The expanding spectrum of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011;11:512-516.
18. Henter JI, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48:124-131.
19. Arico M, Janka GE, Fischer A, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. Report of 122 children from the International Registry FHL Study Group of the Histiocyte Society. *Leukemia*. 1996;10:197-203

20. Weitzman S. Approach to hemophagocytic syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:178-183.
21. Imashuku S. Treatment of Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis (EBV-HLH); update 2010. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011;33:35-39.
22. Stebbing J, Ngan S, Ibrahim H, et al. The successful treatment of haemophagocytic syndrome in patients with human immunodeficiency virus-associated multi-centric Castleman's disease. *Clin Exp Immunol*. 2008;154:399-405.
23. Buyse S, Teixeira L, Galicier L, et al. Critical care management of patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Intensive Care Med*. 2010;36:1695-1702.
24. Tsuda H, Shirono K. Successful treatment of virus-associated haemophagocytic syndrome in adults by cyclosporine A supported by granulocyte colony-stimulating factor. *Br J Haematol*. 1996;93:572-575.
25. Ravelli A, Viola S, De Benedetti F, et al. Dramatic efficacy of cyclosporine A in macrophage activation syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19:108.
26. Emmenegger U, Frey U, Reimers A, et al. Hyperferritinemia as indicator for intravenous immunoglobulin treatment in reactive macrophage activation syndromes. *Am J Hematol*. 2001;68:4-10.
27. Balamuth NJ, Nichols KE, Paessler M, et al. Use of rituximab in conjunction with immunosuppressive chemotherapy as a novel therapy for Epstein Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007;29:569-573.
28. Sandhu C, Chesney A, Piliotis E, et al. Macrophage activation syndrome after etanercept treatment. *J Rheumatol*. 2007;34:241-242.

29. Takahashi N, Chubachi A, Kume M, et al. A clinical analysis of 52 adult patients with hemophagocytic syndrome: The prognostic significance of the underlying diseases. *Int J Hematol.* 2001;74:209-213.
30. Larroche C, Mouthon L. Pathogenesis of hemophagocytic síndrome. *Autoimmun Rev.* 2004;3:69-75.
31. Otrrock Z, Eby C. Clinical characteristics, prognostic factors, and outcomes of adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Hematol.* 2015;90:220-224.
32. Lehmborg K, McClain KL, Janka GE, et al. Determination of an appropriate cutoff value for ferritin in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatric blood & Cancer* 2014;61:2101-2103.
33. Lin TF, Ferlic-Stark LL, Allen CE, et al. Rate of decline of ferritin in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis as a prognostic variable for mortality. *Pediatric blood & Cancer.* 2011;56:154-155.
34. Parikh SA, Kapoor P, Letendre L, et al. Prognostic factors and outcomes of adults with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Mayo Clin Proc.* 2014;89:484-492.
35. Maakaroun NR, Moanna A, Jacob JT, Albrecht H. Viral infections associated with haemophagocytic syndrome. *Rev Med Virol.* 2010;20:93-105.
36. Machaczka M, Vaktnäs J, Klimkowska M, et al. Malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: a retrospective population-based analysis from a single center. *Leuk Lymphoma.* 2011;52:613-619.
37. Cheng AL, Su IJ, Chen YC, et al. Characteristic clinicopathologic features of Epstein-Barr virus-associated peripheral T-cell lymphoma. *Cancer.* 1993;72:909-916.

38. Li J, Wang Q, Zheng W, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: clinical analysis of 103 adult patients. *Medicine*. 2014;93:100-105.

39. Park HS, Kim DY, Lee JH, et al. Clinical features of adult patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis from causes other than lymphoma: an analysis of treatment outcome and prognostic factors. *Ann Hematol*. 2012;91:897-904.