

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v22i3.5529

Síndrome hemofagocítico secundario

Secondary hemophagocytic syndrome.

Rocío del Carmen Uribe-Franco,¹ Andrea Iracema Milán-Salvatierra,² Daisy Aideth Román-Bahena³

Resumen

ANTECEDENTES: El síndrome hemofagocítico o síndrome de activación macrófaga es un trastorno del sistema fagocítico-mononuclear caracterizado por proliferación histiocítica generalizada con hemofagocitosis; puede ser primario (linfohistiocitosis eritrofagocítica familiar) o secundario. La forma primaria habitualmente se diagnostica en los primeros dos años de vida como resultado de anomalías genéticas en células NK, células presentadoras de antígenos y linfocitos T CD8 citotóxicos; la forma secundaria, también llamada reactiva, habitualmente está condicionada por una enfermedad aguda, como infecciones (síndrome hemofagocítico asociado con infección), neoplasias (síndrome hemofagocítico asociado con malignidad), o enfermedades autoinmunitarias, como el lupus eritematoso sistémico y enfermedad de Still del adulto. El cuadro clínico se caracteriza por fiebre, hepatomegalia y esplenomegalia, y puede haber también exantema, linfadenopatía y manifestaciones neurológicas.

CASOS CLÍNICOS: Se comunican tres casos clínicos de síndrome hemofagocítico con edades comprendidas entre 17 y 64 años.

CONCLUSIONES: Para el diagnóstico de linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria debe cumplirse una serie de signos clínicos basados en la *Histiocyte Society*.

PALABRAS CLAVE: Linfohistiocitosis hemofagocítica reactiva; síndrome hemofagocítico; síndrome de activación macrófaga.

Abstract

BACKGROUND: Hemophagocytic syndrome or macrophage activation syndrome is a disorder of the phagocytic-mononuclear system characterized by a generalized histiocytic proliferation, with hemophagocytosis; it may be primary (familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis) or secondary. Primary usually is diagnosed in the first 2 years of life as a result of genetic abnormalities in NK cells, antigen-presenting cells and cytotoxic CD8 T lymphocytes, and secondary, also called reactive, is usually conditioned by an acute disease such as infections (hemophagocytic syndrome associated with infection or IAHS), neoplasms (malignancy associated hemophagocytic syndrome), or autoimmune diseases such as systemic lupus erythematosus and adult Still disease. Clinical presentation is characterized by fever, hepatomegaly, and splenomegaly, and can be associated with rash, lymphadenopathy, and neurological manifestations.

CLINICAL CASES: Three cases of hemophagocytic lymphohistiocytosis are reported with ages from 17 to 64 years.

CONCLUSIONS: For the diagnosis of secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis, a series of clinical signs based on the *Histiocyte Society* must be met.

KEYWORDS: Reactive hemophagocytic lymphohistiocytosis; Hemophagocytic syndrome; Macrophage activation syndrome.

¹ Servicio de Medicina Interna.

² Servicio de Hematología.

³ Servicio de Laboratorio Clínico.
Hospital Juárez de México, Ciudad de México.

Recibido: 3 de abril 2021

Aceptado: 25 de octubre 2021

Correspondencia

Rocío del Carmen Uribe Franco
neka_rocio@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:
Uribe-Franco RC, Milán-Salvatierra AI, Román-Bahena DA. Síndrome hemofagocítico secundario. Hematol Mex 2021; 22 (3): 189-196.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Paciente femenina de 61 años de edad, originaria y residente del estado de Tlaxcala, México, escolaridad primaria, ama de casa, casada, católica. Con carga genética para diabetes mellitus e hipertensión arterial por ambas líneas paternas; tabaquismo, alcoholismo, toxicomanías, exposición a biomasa y a mielotóxicos, tatuajes y perforaciones negados; refirió la ingesta de herbolaria a expensas de prodigiosa y chancarro en forma de infusión desde hacía 10 años, esquema de vacunación completo. Era diabética de 35 años de diagnóstico en tratamiento con insulina desde hacía 4 años; sin antecedentes quirúrgicos, transfusionales, alérgicos ni traumáticos. Inició su padecimiento actual por un cuadro clínico caracterizado por astenia, adinamia, fiebre no cuantificada sin predominio de horario que disminuía tras la administración de paracetamol, asociado con diaforesis de un mes de evolución, por lo que acudió al servicio de urgencias de un hospital en Tlaxcala donde se documentó descontrol glucémico y egresó por mejoría con tratamiento ambulatorio. Sin embargo, debido a la persistencia de fiebre acudió nuevamente a valoración donde le realizaron estudios de laboratorio y gabinete documentando en un inicio bicitopenia a expensas de leucopenia y anemia, reticulocitos 2.5%. Biometría hemática: 1200 leucocitos, hemoglobina 8.8 g/dL, linfocitos 876, neutrófilos 210, plaquetas 341 mil, ANA's por inmunofluorescencia directa negativos. Se realizó tomografía de abdomen donde se reportó probable proceso inflamatorio pancreático Baltazar D, proceso neumónico basal, derrame pleural bilateral y ascitis. Durante su estancia le administraron 7 dosis de factor estimulante de colonias de granulocitos, sin respuesta, por lo que recibió, además, inmunoglobulina a dosis de 20 g vía intravenosa cada 24 horas por 4 dosis. Sin embargo, solicitó alta voluntaria y acudió a nuestra sede.

A su llegada al servicio de urgencias se encontraba en malas condiciones generales, por lo que ingresó a cargo del servicio de Hematología, se documentó neutropenia grado IV y anemia normocítica normocrómica grado III. A la exploración física, estaba neurológicamente íntegra, cráneo sin alteraciones, ojos sin alteraciones, mucosa oral sin alteraciones, cuello cilíndrico sin adenomegalias, tórax normolíneo con movimientos de amplexión y amplexación disminuidos y con estertores crepitantes basales bilaterales, abdomen plano, con peristalsis audible, blando depresible no doloroso a la palpación, con esplenomegalia 2 cm por debajo del reborde costal, sin datos de irritación peritoneal, genitales sin alteraciones, extremidades íntegras simétricas sin datos de afectación vascular.

Durante su estancia como parte del abordaje por sospecha de síndrome mielodisplásico se realizó biometría hemática con leucocitos totales 1100, neutrófilos 40, linfocitos 700, monocitos 130 eosinófilos 10, luc 0.13, hemoglobina 6.7 g/dL, VCM 91.2, HCM 29.5, plaquetas 307,000 y en frotis de sangre periférica linfocitos atípicos. VDRL negativo. Panel viral para virus de hepatitis B, C y VIH negativo. Inmunoglobulinas IgM 170, IgG 2770, IgA 504, perfil TORCH negativo, determinación de complemento C3 y C4 (normales), reticulocitos 3.66, Na 134, K 3.5, Cl 100, Ca 6.9, ácido úrico 1.8, creatinina 0.57, BUN 15, BT 0.5, BD 0.3, TGO 7, TGP 10, DHL 47, ferritina 817. Así como aspirado de médula ósea esternal donde se reportó celularidad y megacariocitos no valorables por escasa muestra, linfocitos activados, linfocitos inmaduros, escasas células plasmáticas, cúmulos de plaquetas, sin elementos inmaduros (blastos) ni serie granulocítica. Hallazgos morfológicos no compatibles con leucemia aguda, enviándose, además, muestra de médula ósea para inmunofenotipo con resultado negativo a síndrome mielodisplásico que reportó: serie granulocítica con ausencia de población en la muestra. Serie monocítica que representó el 1.73% de la po-

blación total y sin asincronía en sus etapas de diferenciación, población eritroide disminuida 4.86% de la población de la celularidad total, se detectaron precursores linfoides: no se encontraron marcadores aberrantes en la serie linfóide. Se inició antibiótico empírico con cobertura anti-*Pseudomonas* por neumonía nosocomial y por persistencia de fiebre se repitió el aspirado de médula ósea que reportó celularidad incrementada, megacariocitos no valorables, médula ósea con escaso material, incremento de vacuolas grasas con serie roja predominantemente y abundantes macrófagos, hemofagocitos y células plasmáticas (**Figura 1**). Se realizaron mielocultivos para micobacterias, bacterias y hongos, así como tomografía axial computada abdominopélvica en la que se encontró derrame pleural bilateral con atelectasias pasivas, hepatomegalia, cambios inflamatorios perirrenales, líquido libre abdominal escaso, edema de tejidos blandos. Debido a que la paciente se encontraba con catéter venoso central desde su hospitalización en el estado de Tlaxcala se realizaron hemocultivos periféricos y centrales en serie de tres y se envió a cultivo la punta de catéter, así como cultivos de expectoración y urocultivo, documentándose

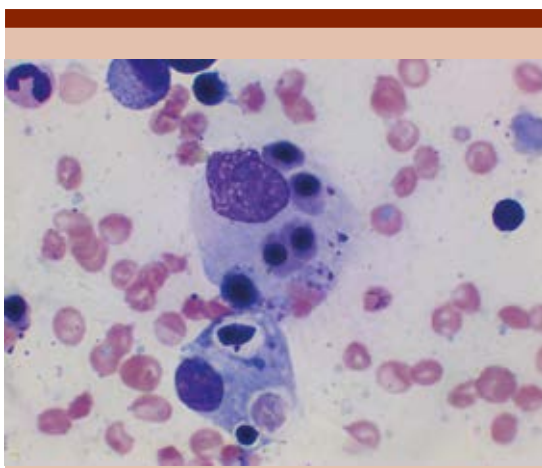


Figura 1. Hemofagocitosis en médula ósea.

se en hemocultivos, cultivo de punta catéter y cultivo de expectoración *Klebsiella pneumoniae*. Debido a los hallazgos clínicos y en estudios auxiliares se integró síndrome hemofagocítico reactivo o secundario y se inició tratamiento con dexametasona 10 mg por m² de superficie corporal y etopósido 150 mg/m² de superficie corporal. Tuvo ligera tendencia a la mejoría; sin embargo, la paciente sufrió hemorragia del tubo digestivo alto y falleció tras tres semanas de hospitalización.

Caso 2

Paciente femenina de 17 años de edad, originaria y residente del estado de Veracruz, ama de casa, católica, escolaridad primaria completa. Con carga genética para diabetes mellitus por línea paterna, el resto de los antecedentes negados; esquema de vacunación incompleto, negó aplicación de vacuna contra neumococo e influenza; tabaquismo, alcoholismo, exposición a biomasa, toxicomanías, tatuajes, perforaciones, herbolaria y viajes recientes negados sin antecedentes crónico-degenerativos, alérgicos, quirúrgicos, traumáticos, transfusionales u hospitalizaciones previas a su padecimiento actual, mismo que inició hacía dos meses con un cuadro clínico caracterizado por fiebre nocturna cuantificada de 39 a 40°C, que no cedía con la administración de AINEs, asociada con diaforesis nocturna, con periodicidad de cada 3 a 4 días, pérdida de peso no intencionada de 6 kg en las dos primeras semanas de su padecimiento actual, se agregó hiporexia, intolerancia a la vía oral, cuadros de repetición de infecciones de las vías respiratorias superiores, por lo que acudió con un médico externo que administró tratamiento antibiótico no especificado sin mejoría; se agregó ictericia, nuevamente acudió a valoración y diagnosticaron hepatitis sin serología para su diagnóstico; ingresó a un hospital de Veracruz donde la tomografía axial computada (TAC) de cráneo simple reportó sinusitis maxilar y etmoidal izquierdas,

hipertrofia de cornetes izquierdos; el ultrasonido de cuello reveló adenomegalias múltiples; sin completar un protocolo la paciente pidió el alta voluntaria.

La paciente acudió a nuestra sede, a la exploración física se observó en regulares condiciones generales con ictericia generalizada, neurológicamente íntegra, cráneo normocéfalo, ojos sin alteraciones, mucosa oral sin alteraciones, cuello cilíndrico, con tráquea central, a la palpación tenía ganglios submandibulares, blandos, no adheridos a planos profundos de consistencia suave, de aproximadamente 2 cm de diámetro, no dolorosos a la palpación, tórax normolíneo con movimientos de amplexión y amplexación normales, con murmullo vesicular sin estertores, sibilancias o agregados, abdomen plano, sin alteraciones en la piel, con peristalsis audible, blando depresible, no doloroso a la palpación media ni profunda, sin visceromegalias palpables, sin datos de irritación peritoneal, genitales sin alteraciones, extremidades íntegras simétricas, sin datos de afectación vascular.

Como parte de su abordaje se realizó perfil tiroideo: T3T 0.66, T4L 1.67, T4T 7.12, TSH 0.3, perfil TORCH negativo, PCR 6, factor reumatoide 11, marcadores tumorales alfa feto proteína 0.93, Ca 125 153, Ca 15-3 29; el urocultivo, el cultivo de expectoración y los hemocultivos en serie de tres fueron negativos; ferritina 1500; como parte de abordaje de fiebre de origen desconocido se le realizó TAC de abdomen simple y contrastada que reportó hepatoesplenomegalia y esteatosis hepática. Se realizó, además, aspirado de médula ósea que evidenció múltiple actividad hemofagocítica en la médula ósea (**Figura 2**). Durante su estancia la paciente tuvo deterioro respiratorio por lo que se realizó manejo avanzado de la vía aérea ingresando a unidad de cuidados intensivos por 30 días, donde se documentó absceso profundo de cuello de origen odontogénico, por lo que se trató en conjunto con el servicio de

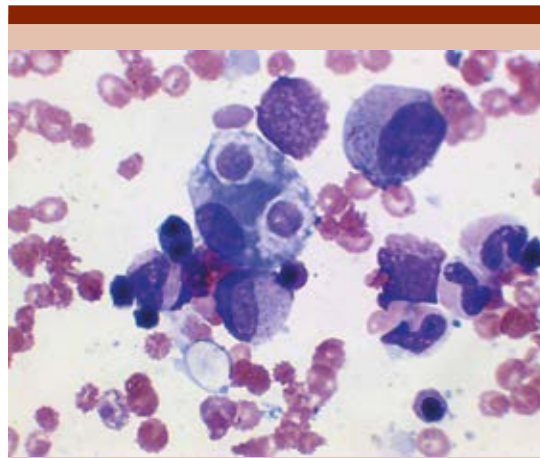


Figura 2. Macrófago con células fagocitadas en su citoplasma.

cirugía maxilo-facial con adecuada evolución, egresándose extubada por mejoría al servicio de hematología donde se estableció el diagnóstico de síndrome hemofagocítico secundario; se dio tratamiento a la paciente con esquema HLH 2004 (etopósido, dexametasona y ciclosporina) más apoyo transfusional; sin embargo, la paciente mostró deterioro hemodinámico, falleciendo por choque hipovolémico. El resultado *postmortem* de la biopsia de médula fue de leucemia mielomonocítica juvenil.

Caso 3

Paciente masculino de 64 años de edad, originario y residente del Estado de México, desempleado, escolaridad bachillerato completo, casado, católico, quien tenía carga genética para diabetes mellitus tipo 2 y cáncer gástrico por línea paterna; el resto de los antecedentes fueron negados, con esquema de vacunación completo, con vacuna de influenza estacional, alcoholismo positivo de 10 años de evolución sin llegar a la embriaguez; tabaquismo, toxicomanías, exposición a biomasa y a mielotóxicos,

tatuajes y perforaciones negados, así como viajes recientes previos al padecimiento actual negados, ingesta de herbolaria negada. Hacía 10 años le diagnosticaron diabetes en tratamiento con metformina 850 mg cada 12 horas con control adecuado, así como antecedente de infarto agudo de miocardio que fue tratado con cateterismo 10 años antes; sin antecedentes de fracturas, quirúrgicos, transfusionales y alérgicos.

Inició su padecimiento actual con un cuadro clínico caracterizado por astenia, adinamia, así como tos productiva no cianotizante, no emetizante ni disneizante asociada con crecimiento ganglionar submandibular y cervical derecho de aproximadamente 8 cm de diámetro de 6 meses de evolución, acudió con un médico externo que prescribió tratamiento antibiótico por faringoamigdalitis sin mejoría, posteriormente se agregó fiebre sin predominio de horario asociada con diaforesis vespertina y pérdida de peso no intencionada de 10 kg en las últimas dos semanas, por lo que acudió al servicio de urgencias de nuestra sede.

A su ingreso fue valorado por el servicio de otorrinolaringología que, ante la sospecha de un proceso neoplásico, realizó toma de biopsia de ganglio cervical de cadena lateral y fue egresado con tratamiento conservador; sin embargo, ante la persistencia de fiebre acudió nuevamente y fue ingresado al servicio de hematología donde se realizó panel viral para hepatitis B, C y VIH que fue negativo, perfil TORCH negativo y tomografía de cuello, tórax y abdomen que documentó aumento de volumen en la rinofaringe con extensión al torus tubario derecho, aumento de densidad de ambas parótidas, crecimientos ganglionares bilaterales en cuello, pérdida de la morfología ganglionar, axilar, mesentérica e inguinal. Se realizó, además, aspirado de médula ósea que documentó médula ósea con hiper celularidad y cambios probablemente reactivos, se realizaron cultivos de expectoración, urocultivo

y hemocultivos negativos. C3 y C4 normales, IgA 369, IgG 823, IgM 28, prealbúmina 3.19, transferrina 141, creat 0.45, Na 139, K 4.1, Cl 104, BD 1.1, BT 1.6, TGO 161, TGP 133. El resultado de la biopsia de ganglio cervical fue de histiocitosis sinusoidal (enfermedad de Rosai-Dorfman; **Figura 3**), por lo que se inició tratamiento con dexametasona y se egresó para vigilancia por consulta externa.

DISCUSIÓN

La linfohistiocitosis hemofagocítica puede ser primaria (familiar) o secundaria. La primaria es diagnosticada en los primeros dos años de vida como resultado de anomalías genéticas en células NK, células presentadoras de antígenos y linfocitos T CD8 citotóxicos, que conduce a la producción de citocinas proinflamatorias y activación de macrófagos y hemofagocitosis. La secundaria, también llamada reactiva, habitualmente se manifiesta en adultos con una media al diagnóstico de 50 años, aunque puede aparecer en cualquier etapa de la vida, puede estar condicionada por una enfermedad aguda, como infecciones (síndrome hemofagocítico

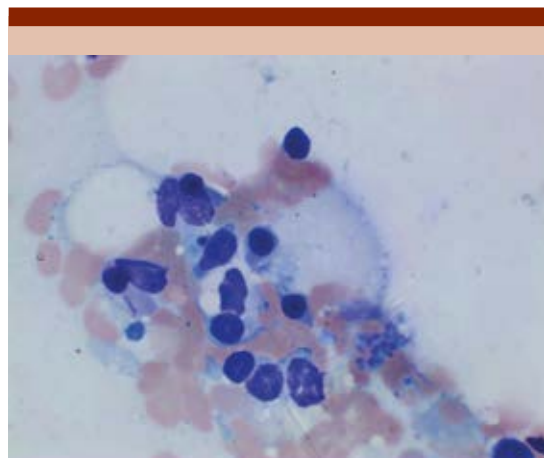


Figura 3. Fenómeno de fagocitosis reactiva en enfermedad de Rosai-Dorfman o histiocitosis sinusoidal.

asociado con infección o IAHS), principalmente por virus como virus de Epstein-Barr, sincitial respiratorio, rotavirus, adenovirus, parvovirus, influenza H1N1, VIH, infecciones bacterianas, la más frecuente es tuberculosis; sin embargo, existen otras bacterias relacionadas, como *Rickettsia* spp, *Staphylococcus* spp y *E. coli*, hongos como histoplasma, y algunos parásitos como *Toxoplasma* o *Plasmodium*,¹ neoplasias (síndrome hemofagocítico asociado con malignidad o MAHS), principalmente hematológicas, como linfoma, o enfermedades autoinmunitarias, como el lupus eritematoso sistémico y la enfermedad de Still del adulto, cuando ocurre en el contexto de una enfermedad autoinmunitaria se le conoce como síndrome de activación de macrófagos, aunque también puede ocurrir en el contexto de una nutrición intravenosa prolongada o tras la administración de la vacuna BCG o de fármacos.^{1,2} En series de casos reportadas en adultos, esta enfermedad, pese al tratamiento, causa mortalidad a los 30 días en el 20 al 44% de los casos y la mortalidad general es del 50 al 75%.³

Se debe a la inactivación inapropiada de macrófagos y linfocitos T que genera fagocitosis de otras células sanguíneas y síntomas constitucionales, como fiebre, debida a la liberación de citocinas como interferón, TNF-alfa, IL-2, IL-8, IL-10, IL-12.² En condiciones normales, las células T CD8 y las células NK liberan sus gránulos citotóxicos que contienen porfirina, facilitando la entrada de granzimas desestabilizando la membrana de la célula diana y generando lisis de la misma. Para que esto se desarrolle de manera fisiológica las granzimas y la perforina deben tener un adecuado tráfico dentro de la célula y ser empaquetados en gránulos para poder movilizarse a través de exocitosis y así eliminar la célula afectada y al estímulo inmunológico activador, lo que se conoce como muerte celular inducida por activación; sin embargo, la incapacidad para frenar este estímulo genera la persistencia y amplificación de la respues-

ta, con la subsecuente liberación de citocinas inflamatorias a través de células inmunitarias activadas, que activarán a los macrófagos con la subsecuente hemofagocitosis.⁴

La linfohistiocitosis hemofagocítica es parte de la familia de histiocitosis y neoplasias de células dendríticas y macrófagos e incluye los siguientes grupos:

- Grupo L (relacionado con las células de Langerhans).
- Grupo V (histiocitosis cutánea y mucocutánea).
- Grupo M (histiocitosis malignas).
- Grupo R (enfermedad de Rosai-Dorfman).
- Grupo H (linfohistiocitosis hemofagocítica y síndrome de activación de macrófagos).

El cuadro clínico se caracteriza por fiebre, hepatomegalia y esplenomegalia; sin embargo, pueden encontrarse exantema cutáneo, linfadenopatía y manifestaciones neurológicas. En términos bioquímicos trombocitopenia, anemia, neutropenia, hipertrigliceridemia, hiperferritinemia, hipofibrinogenemia y alteraciones de la función hepática.² En adultos, además, puede manifestarse como encefalopatía, ascitis, rotura esplénica no traumática y enfermedad venooclusiva.¹

Las primeras guías para el diagnóstico de linfohistiocitosis hemofagocítica se describieron en 1991, basadas en hallazgos clínicos y bioquímicos de niños suecos menores de 15 años, que incluyeron 5 características principales: fiebre (duración de 7 días con picos de 38.5°C o más), esplenomegalia (> 3 cm por debajo del reborde costal), alteraciones hematológicas que afecten 2 de 3 líneas celulares y que no sean causadas por hueso hipocelular o displásico, hipofibrino-

genemia y demostración de hemofagocitos en la médula ósea, el bazo o en ganglios linfáticos.⁵

Para el diagnóstico de linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria debe cumplirse una serie de signos clínicos basados en la Sociedad de Histiocitosis:

1. Diagnóstico molecular compatible con linfohistiocitosis hemofagocítica
2. Se cumplen los criterios de diagnóstico de linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria (5 de los 8 criterios siguientes)

- Fiebre
- Esplenomegalia
- Citopenias (que afectan a dos o más de tres linajes en la sangre periférica)

Hemoglobina < 90 g/L (hemoglobina < 100 g/L en bebés menores de cuatro semanas)

Plaquetas < $100 \times 10^9/L$

Neutrófilos < $1.0 \times 10^9/L$

- Hipertrigliceridemia, hipofibrinogemia o ambas

Triglicéridos en ayunas ≥ 3.0 mmol/L (es decir, ≥ 265 mg/dL)

Fibrinógeno ≤ 1.5 g/L

- Hemofagocitosis en la médula ósea, el bazo o los ganglios linfáticos. No hay evidencia de malignidad.
- Actividad de células NK baja o nula (según la referencia del laboratorio local)
- Ferritina ≥ 500 µg/L
- sCD25 (es decir, receptor soluble de IL-2) ≥ 2400 U/mL

El tratamiento busca suprimir el estado hiperinflamatorio, así como destruir las células presentadoras de antígenos infectadas para eliminar o suprimir el estímulo antigénico desencadenante.⁶ Esta enfermedad se ha reconocido más en adultos a lo largo de los últimos años; sin embargo, su diagnóstico aún es difícil debido a que es un síndrome que puede simular sepsis.⁷

Existe una tanda de pruebas de laboratorio que pueden apoyar al diagnóstico de linfohistiocitosis hemofagocítica que consisten en técnicas de citometría de flujo e incluyen: tinción intracitoplasmática de perforina, ensayo de desgranulación CD107a y ensayo de citotoxicidad NK.⁸

Estas últimas pruebas nos permiten distinguir entre una linfohistiocitosis primaria de una secundaria.⁸ A diferencia de la linfohistiocitosis familiar o primaria, cuyo único tratamiento curativo es el trasplante de células hematopoyéticas, la linfohistiocitosis secundaria suele responder mejor al tratamiento con corticosteroides.⁹ El primer protocolo establecido se desarrolló en 1994 que se conocía como (HLH-94) para posteriormente actualizarse en 2004 como HLH-2004.¹⁰ El régimen incluye dexametasona, ciclosporina y etopósido.¹¹ En adultos algunos artículos recomiendan una inducción de 8 semanas de etopósido (150 mg/m²sc), consistente en una dosificación dos veces por semana las primeras dos semanas y posteriormente una dosis semanal. En casos de insuficiencia hepática deben ajustarse las dosis a una dosis calculada al 50-75% con título hacia el alza a medida que exista mejoría de la función hepática, así como en enfermedad renal crónica, sugiriendo una reducción del 25% en pacientes con tasa de filtración glomerular (TFG) entre 10-50 mL/min y del 50% en sujetos con TFG menor de 10 mL/min. El etopósido suele iniciarse independientemente de las citopenias. En cuanto a la dexametasona se inicia intravenosa.³ En los pacientes con afectación del sistema nervio-

so central, esta terapia deberá asociarse con metotrexato intratecal, seguido de una terapia sistémica de continuación con ciclosporina.^{12,13} El régimen original incluía ciclosporina a dosis de 2-7 mg/kg/día; sin embargo, debido a sus efectos nefrotóxicos se ha sustituido por tacrolimus.³ Existen otras terapias para el tratamiento de la linfohistiocitosis hemofagocítica, como rituximab e inmunoglobulina intravenosa, sobre todo en pacientes resistentes a corticosteroides;¹² anakinra, un antagonista de la IL-1, ha demostrado ser eficaz, sobre todo en pacientes sépticos.¹⁰

REFERENCIAS

1. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet* 2014; 383 (9927): 1503-1516. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61048-X.
2. Mehta RS, Smith RE. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): A review of literature. *Medical Oncology* 2013; 30 (4): 740. doi: 10.1007/s12032-013-0740-3.
3. Schram AM, Berliner N. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis in the adult patient. *Blood* 2015; 125 (19): 2908-2914. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-01-551622>.
4. Skinner J, Yankey B, Shelton BK. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *AACN Advanced Critical Care* 2019; 30 (2): 151-164. doi: 10.4037/aacnacc2019463.
5. Otrrock ZK, Daver N, Eby CS. Diagnostic challenges of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Clinical Lymphoma Myeloma Leuk* 2017; 17: S105-S110. doi: 10.1016/j.clml.2017.02.017.
6. George M. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. *J Blood Med* 2014; 69. doi: 10.2147/JBM.S46255.
7. Rosée P La, Horne AC, Hines M, Greenwood TVB, Machowicz R, Berliner N, Birndt S, Gil-Herrera J, Girschikofsky M, Jordan MB, Kumar A, Van Laar JAM, Lachmann G, Nichols KE, Ramanan AV, Wang Y, Wang Z, Janka G, Henter JL. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood* 2019; 133 (23): 2465-2477. <https://doi.org/10.1182/blood.2018894618>.
8. Astigarraga I, Gonzalez-Granado LI, Allende LM, Alsina L. Haemophagocytic syndromes: The importance of early diagnosis and treatment. *Anales de Pediatría* 2018; 89 (2): 124.e1-124.e8. doi: 10.1016/j.anpedi.2018.05.003.
9. Kodan P, Chakrapani M, Shetty M, Pavan R, Bhat P. Linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria a infecciones: juna experiencia tropical! *Revista de Medicina de Posgrado* 2015; 61 (2): 112-115. DOI: 10.1016/j.rce.2014.03.009.
10. Sandler RD, Carter S, Kaur H, Francis S, Tattersall RS, Snowden JA. Haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT)—time to reappraise with modern diagnostic and treatment strategies? *Bone Marrow Transplantation* 2020; 55 (2): 307-316. <https://doi.org/10.1038/s41409-019-0637-7>.
11. Yoon JH, Park SS, Jeon YW, Lee SE, Cho BS, Eom KS, Kim YJ, Kim HJ, Lee S, Min CK, Cho SG, Lee JW. Treatment outcomes and prognostic factors in adult patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis not associated with malignancy. *Haematologica* 2019; 104 (2): 269-276. doi: 10.3324/haematol.2018.198655.
12. Yanagisawa R, Nakazawa Y. Hemophagocytic lymphohistiocytosis, secondary. *Hematological Disorders in Children* 2017; 10 (11): 263-269. https://doi.org/10.1007/978-981-10-3886-0_13.
13. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet* 2014; 383 (9927): 1503-1516. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61048-X.