

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v23i1.6889

Tratamiento de linfohistiocitosis hemofagocítica con protocolo HLH-94: experiencia de un centro en México

Hemophagocytic lymphohistiocytosis treated with HLH-94 protocol: a single center experience in Mexico.

Octavio Martínez-Villegas,¹ Marlén Janeth Canamejoy-Arciniegas,² Jorge Arias-León,³ Berenice Sánchez-Jara,⁴ María Guadalupe Ortiz-Torres,⁴ Elva Jiménez-Hernández,⁴ Betzayda Valdez-Garibay⁵

Resumen

OBJETIVO: Evaluar los resultados en respuesta y supervivencia de un esquema de tratamiento (HLH-94) en una institución sencilla.

PACIENTES Y MÉTODOS: Estudio retrospectivo, observacional y analítico en el que se incluyeron pacientes que cumplieron cinco de los ocho criterios clínicos propuestos por la Sociedad del Histiocito de linfohistiocitosis hemofagocítica.

RESULTADOS: Se incluyeron 20 pacientes con diagnóstico de linfohistiocitosis hemofagocítica, la mayoría de los casos estaban en el grupo de 1 a 6 años. En todos los casos hubo fiebre, hepatomegalia y hemofagocitos en médula ósea. En los pacientes con serología positiva para virus de Epstein-Barr predominó la esplenomegalia y las formas clínicamente más graves. En 15 pacientes la enfermedad se asoció con infecciones y de ellos 11 con virus de Epstein-Barr. A los 3.8 años de seguimiento 15 pacientes permanecían con vida, 4 de ellos tuvieron recurrencia de la enfermedad, el tratamiento se inició con respuesta favorable y remisión. La supervivencia fue más baja cuando la linfohistiocitosis hemofagocítica se asoció con el virus de Epstein-Barr.

CONCLUSIONES: El virus de Epstein-Barr tiene un papel importante como responsable de desencadenar linfohistiocitosis hemofagocítica; sin embargo, es importante tener en cuenta factores como la edad, el diagnóstico temprano y el seguimiento con pruebas de laboratorio para mejorar la supervivencia con el protocolo HLH-94.

PALABRAS CLAVE: Linfohistiocitosis hemofagocítica; terapéutica; supervivencia; México.

Abstract

OBJECTIVE: To assess the results in response and survival of a treatment scheme (HLH-94) in a simple institution.

PATIENTS AND METHODS: Retrospective, observational and analytical study including patients who fulfilled five of eight clinical criteria proposed by Histiocyte Society of hemophagocytic lymphohistiocytosis.

RESULTS: A total of 20 patients diagnosed with hemophagocytic lymphohistiocytosis were included, most cases were between 1–6-year group. All cases presented fever, hepatomegaly, and hemophagocytes in bone marrow. Splenomegaly and clinically severe forms predominated in patients with Epstein-Barr virus positive serology; 15 patients were associated with infections, 11 of them with Epstein-Barr virus. At 3.8 years follow-up, 15 patients remained alive, 4 of them had recurrence of disease, treatment began with favorable response and remission. Survival was lower when hemophagocytic lymphohistiocytosis was associated with Epstein-Barr virus.

¹ Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Gineco-Pediatría núm. 48, Centro Médico Nacional del Bajío, Instituto Mexicano del Seguro Social, León, Guanajuato, México.

² Centro de Cuidado Cardioneurológico Pabón, Ciudad de Pasto, Nariño, Colombia.

³ Hospital Gineco-Pediatría con Medicina Familiar núm. 31, Instituto Mexicano del Seguro Social, Mexicali, Baja California, México.

⁴ Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital General Dr. Gaudencio González Garza, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México.

⁵ Hospital General Regional núm. 58, Instituto Mexicano del Seguro Social, León, Guanajuato, México.

Recibido: septiembre 2021

Aceptado: noviembre 2021

Correspondencia

Octavio Martínez Villegas
tallo28@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Martínez-Villegas O, Canamejoy-Arciniegas MJ, Arias-León J, Sánchez-Jara B, Ortiz-Torres MG, Jiménez-Hernández E, Valdez-Garibay B. Tratamiento de linfohistiocitosis hemofagocítica con protocolo HLH-94: experiencia de un centro en México. Hematol Méx 2022; 23 (1): 1-10.

CONCLUSIONS: Epstein-Barr virus plays an important role as responsible for triggering hemophagocytic lymphohistiocytosis; however, it is important to take into account factors such as age, early diagnosis and follow-up with laboratory tests to improve survival with HLH-94 protocol.

KEYWORDS: Hemophagocytic lymphohistiocytosis; Therapeutics; Survival; Mexico.

ANTECEDENTES

La linfohistiocitosis hemofagocítica es un síndrome clínico potencialmente mortal que se manifiesta en diversas afecciones subyacentes abarcando todos los grupos de edad. La linfohistiocitosis hemofagocítica es consecuencia de una reacción hiperinflamatoria provocada en muchos casos por un agente infeccioso. Se caracteriza por hiperцитocинemia, como resultado de la activación descontrolada de células T citotóxicas y macrófagos, provocando síntomas característicos, como: fiebre persistente, hepatoesplenomegalia, exantema, citopenias, hemofagocitosis, hiperferritinemia e hipertrigliceridemia. Los pacientes pueden padecer coagulopatía, insuficiencia hepática, afectación del sistema nervioso central y progresar a insuficiencia multiorgánica con mortalidad alta. Se distinguen una forma hereditaria y otra adquirida; la primaria, que es causada por mutaciones en genes implicados en la citotoxicidad mediada por gránulos que disminuyen la función de las células asesinas naturales (NK) y los linfocitos T citotóxicos CD8+ (CTL), o puede aparecer como una complicación en los ligados al cromosoma X o enfermedad linfoproliferativa (XLP; XLP1 y XLP2) en la que las mutaciones en SAP o XIAP

confieren mayor susceptibilidad a linfohistiocitosis hemofagocítica, particularmente después de la infección por el virus de Epstein-Barr. Por el contrario, la linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria no se ha asociado con un trasfondo genético claro, aunque hay varios informes que sugieren la participación de mutaciones hipomórficas o monoalélicas en genes de citotoxicidad que se sabe están relacionados con la linfohistiocitosis hemofagocítica primaria. Las infecciones virales con frecuencia están implicadas en la aparición de episodios activos de linfohistiocitosis hemofagocítica, tanto en la primaria o genética, como en la forma adquirida o secundaria; las infecciones por herpes virus, como el virus de Epstein-Barr y el citomegalovirus son las más frecuentes. En las enfermedades autoinmunitarias, se ha reconocido un vínculo entre las infecciones virales y la respuesta inmunitaria autorreactiva. Sin embargo, los mecanismos por los cuales los virus contribuyen a la patogenia de la linfohistiocitosis hemofagocítica aún no se ha aclarado en su totalidad.

La estampa característica de los pacientes con linfohistiocitosis hemofagocítica es la de un paciente gravemente enfermo con lesión de varios órganos y sistemas, citopenias, anormalidades en

las pruebas de función hepática y alteraciones neurológicas; tiene antecedente de hospitalización prolongada con deterioro paulatino sin un diagnóstico claro hasta que se piensa en la posibilidad de linfocitosis hemofagocítica. La exploración física debe orientarse a identificar exantema, hemorragia, linfadenopatías, hepatoesplenomegalia y alteraciones neurológicas; además, debe buscarse daño cardiorrespiratorio. De acuerdo con la última revisión de la Sociedad del Histiocito, para establecer el diagnóstico debe cumplirse con al menos un criterio molecular o al menos 5 de los 8 criterios clínicos (o ambas circunstancias), que se mencionan a continuación:

1. Criterio molecular. Condición de homocigoto o heterocigoto para alguna mutación asociada con linfocitosis hemofagocítica: *PRF1, UNC13D, STX11, STXBP2, Rab27A, SH2D1A, BIRC4, LYST, ITK, SLC7A7, XMEN, HPS, WAS*.
2. Criterios clínicos:
 - a. Fiebre.
 - b. Esplenomegalia.
 - c. Citopenias con afección de al menos dos líneas celulares:
 - i. Hemoglobina < 9 g/dL o < 10 g/dL en menores de 4 semanas.
 - ii. Plaquetas < $100 \times 10^3/\mu\text{L}$.
 - iii. Neutrófilos < $1 \times 10^3/\mu\text{L}$.
 - d. Hipertrigliceridemia ≥ 265 mg/dL, hipofibrinogenemia ≤ 150 mg/dL o ambas.
 - e. Hemofagocitosis en médula ósea o hígado o ganglio linfático sin evidencia de malignidad.
 - f. Disminución o ausencia de la actividad de las células NK.
 - g. Ferritina sérica ≥ 500 $\mu\text{g/L}$.
 - h. Concentración de CD25 soluble ≥ 2400 U/mL.

El tratamiento debe iniciar inmediatamente, durante el curso del tratamiento deben buscarse enfermedades subyacentes o los factores desencadenantes. En ambos tipos (primario y secundario) el objetivo primordial es suprimir la hiperactividad del sistema inmunitario y disminuir la hipercitocinemia; el tratamiento antimicrobiano contra un agente infeccioso, a excepción de la linfocitosis hemofagocítica asociada con leishmaniasis, no logrará eliminar el estado hiperinflamatorio en el que se encuentra el paciente; sin embargo, disminuirá en gran medida la carga antigénica. Los corticosteroides son los medicamentos antiinflamatorios más importantes, debido a que la dexametasona tiene mejor penetración sobre el sistema nervioso central, es el de elección. Algunos casos no tan severos responden de forma adecuada a la terapia únicamente con corticosteroides y fármacos inmunomoduladores, como CSA o inmunoglobulinas. Eliminar los linfocitos activados y las células presentadoras de antígeno infectadas es otro de los objetivos del tratamiento, para este propósito el etopósido es un excelente medicamento. En los estudios HLH-94 y HLH-04 propuestos por la Sociedad del Histiocito se utiliza la combinación de dexametasona, ciclosporina A y etopósido (inmunoquimioterapia), seguida de TCPH en los casos familiares o resistentes al tratamiento. En los casos de linfocitosis hemofagocítica asociada con infección, dosis altas de inmunoglobulinas intravenosas se administran como tratamiento inicial. Para la eliminación de citocinas y de la coagulopatía puede hacerse exanguinotransfusión o plasmáferesis. Es importante incorporar al tratamiento de soporte profilaxis contra infec-

ciones, tratar la coagulopatía e iniciar medidas para limitar el daño hepático y renal. El indicador más importante para evaluar la respuesta al tratamiento es la fiebre, si persiste por más de 48 horas posteriores al inicio del tratamiento es necesario cambiarlo.

La afección al sistema nervioso central debe evaluarse al diagnóstico y a las dos semanas; si al diagnóstico o posterior a dos semanas se encuentra líquido cefalorraquídeo anormal o con progresión de síntomas neurológicos, deben administrarse cuatro dosis semanales de metotrexato más dexametasona intratecal.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, observacional y analítico. Los datos de pacientes en edad pediátrica se recolectaron de los archivos médicos del departamento de Hematología Pediátrica del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, Ciudad de México, de enero de 2014 a enero de 2019; se incluyeron pacientes con edad entre 0 y 16 años diagnosticados con linfocitosis hemofagocítica al cumplir cinco de los ocho criterios clínicos propuestos por la Sociedad del Histiocito. Se determinó, además, serología para IgG e IgM para virus de Epstein-Barr, parvovirus B19, VIH, virus parainfluenza y otros virus respiratorios, no se dispuso de análisis genético.

Una vez que los pacientes fueron diagnosticados con linfocitosis hemofagocítica, recibieron inmunoglobulina humana seguida del protocolo de inmunoterapia establecido por la Sociedad del Histiocito en 1994, además, recibieron terapia de soporte (terapia transfusional, profilaxis de infecciones, medidas para limitar el daño hepático y renal). Todos requirieron atención en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.

Este estudio se realizó luego de ser aprobado por el comité de ética del hospital con el nú-

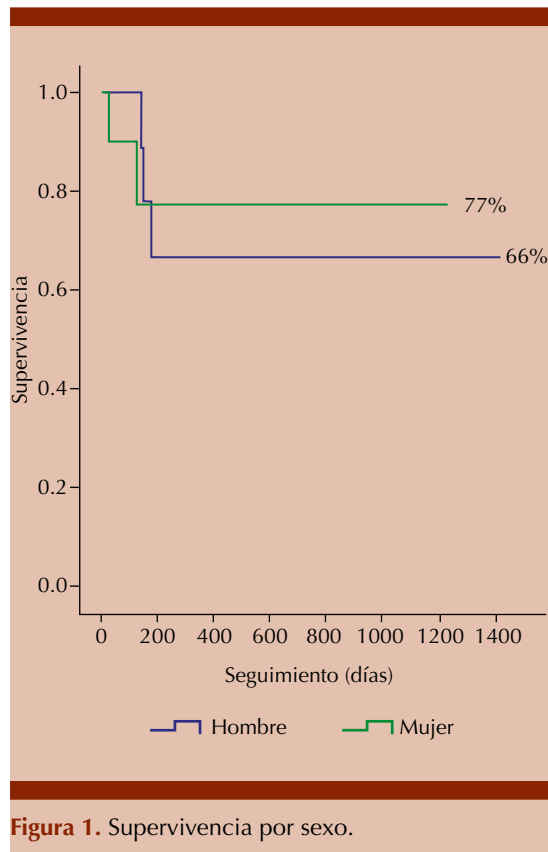
mero de registro COFEPRIS 18 C1 09 002 001, CONBIOETICA 09 CEI 027 2017101. La firma del consentimiento se realizó por parte de los tutores de los niños.

Análisis estadístico

Se realizó análisis descriptivo, mediana como medida de tendencia central para los datos sin distribución normal, prueba U de Mann-Whitney para comparación entre grupos y Kaplan-Mier para supervivencia. Se consideró diferencia significativa cuando el valor p fue menor de 0.05.

RESULTADOS

En un periodo de 5 años 20 pacientes fueron diagnosticados con linfocitosis hemofagocítica, todos los pacientes cumplieron al menos 5 de los 8 criterios clínicos para su diagnóstico. La distribución respecto al sexo fue equitativa, pero la supervivencia fue mayor en las mujeres (**Figura 1**); el grupo de edad más afectado fue entre 1 y 6 años, la media para el diagnóstico final fue de 33 días. La causa desencadenante fue un agente infeccioso en 15 pacientes, el virus de Epstein-Barr fue el más frecuente. La fiebre, hepatomegalia y hemofagocitosis estuvieron presentes en todos los pacientes (**Cuadro 1**). Las citopenias afectaron a todos los pacientes; sin embargo, esto fue en un grado variable. La disminución de las citopenias se observó a medida que los pacientes se recuperaban, mientras que los pacientes sin respuesta al tratamiento y con muerte temprana permanecieron con citopenias. Los parámetros de laboratorio asociados con evolución desfavorable fueron: alta actividad de transaminasas séricas, concentración alta de bilirrubina sérica y baja de fibrinógeno plasmático, así como concentración alta de triglicéridos séricos e hiperferritinemia; al comparar los resultados de los estudios de laboratorio al diagnóstico y posterior al tratamiento se observó diferencia estadísticamente significativa



(Cuadros 2 y 3). El tratamiento se inició con respuesta favorable alcanzando remisión, de los 20 pacientes, 15 permanecieron vivos a 3.8 años de seguimiento, 5 tuvieron recurrencia de la enfermedad y fallecieron, 4 por choque séptico y uno por choque hipovolémico secundario a hemorragia gastrointestinal. Se observó mejor supervivencia en mujeres y en el grupo de edad entre 1 y 6 años. La mayor mortalidad ocurrió en el grupo de pacientes en que se documentó infección por virus de Epstein-Barr.

DISCUSIÓN

La linfocitosis hemofagocítica es un síndrome hiperinflamatorio en el que la mayor parte de los desencadenantes son infecciones

virales, bacterianas o fúngicas. En este trabajo nos propusimos analizar en un seguimiento las características clínicas de un grupo de pacientes pediátricos previamente diagnosticados de linfocitosis hemofagocítica; no observamos asociación con el sexo; sin embargo cuando se analizó la edad, la mayoría de los casos tuvieron recurrencia de la enfermedad, fueron del grupo de 1 a 6 años, seguido del grupo de 7 a 10 años. Algunas evidencias apoyan que los marcadores de inflamación generalizada, por ejemplo, el receptor alfa soluble de interleucina 2 (sIL2R α) puede variar con la edad, siendo mayor en lactantes y bajo en adolescentes y adultos. Esta información sugiere que además de otros factores, la respuesta inflamatoria inducida en el hospedero durante el síndrome de linfocitosis hemofagocítica puede ser dependiente de la edad asociada con la expresión de dichos marcadores de inflamación, que a su vez tienen una expresión dependiente de la edad. Puede observarse la superposición de linfocitosis hemofagocítica con otros síndromes inflamatorios. Para evitar escollos en el diagnóstico temprano, es necesario estar alerta en características clínicas, como: fiebre, hepatomegalia, esplenomegalia y exantema que, en este trabajo, fueron las características clínicas observadas, lo que concuerda con otros estudios realizados en adultos y niños. En otro estudio se reportó un grupo de niños admitidos con un síndrome como el dengue y luego descartados, pero se encontró infección por virus de Epstein-Barr, los autores describen síntomas similares, pero en menor proporción de pacientes. Creemos que, al inicio de la infección por virus de Epstein-Barr, los síntomas son más leves e incluso indetectables en algunos pacientes; sin embargo, a medida que aumenta la carga viral, los síntomas se vuelven más graves hasta que se desencadena el síndrome de linfocitosis hemofagocítica.

Entre las pruebas de laboratorio patognómicas de linfocitosis hemofagocítica reportadas

Cuadro 1. Características demográficas, manifestaciones clínicas y causa desencadenante

Caso	Sexo	Edad	DiDx	Fiebre	Exantema	Ictericia	Esplenomegalia	Hepatomegalia	ManNeu	Hemofagocitosis	Desencadenante
1	M	1 a	26	+	+	-	+	+	-	+	HCL
2	M	7 a	24	+	+	+	+	+	-	+	EBV
3	H	7 a	19	+	+	+	+	+	-	+	EBV
4	H	15 a	60	+	-	+	+	+	-	+	HIV
5	H	9 m	30	+	+	-	-	+	-	+	LLA
6	M	11 m	60	+	-	-	+	+	-	+	PIV
7	M	6 m	90	+	+	-	+	+	-	+	NI
8	M	15 a	30	+	+	-	+	+	-	+	LES
9	H	13 a	90	+	+	+	+	+	-	+	EBV
10	H	3 a	18	+	-	+	+	+	-	+	EBV
11	M	8 a	30	+	+	+	+	+	-	+	EBV
12	M	2 a	30	+	+	+	+	+	+	+	EBV
13	H	2 a	30	+	+	-	-	+	-	+	LLA
14	H	3 a	26	+	-	-	+	+	-	+	EBV
15	H	8 m	30	+	+	-	+	+	-	+	CVOC43
16	M	7 a	14	+	+	-	+	+	-	+	EBV
17	H	8 a	90	+	+	-	-	+	+	+	EBV
18	M	1 a	11	+	+	+	+	+	-	+	EBV
19	H	3 a	10	+	+	+	+	+	+	+	PVB19
20	M	3 a	30	+	-	-	+	+	-	+	CMV

M: mujer; H: hombre; a: años; m: meses; DiDx: días transcurridos desde el inicio de manifestaciones clínicas y el diagnóstico definitivo; ManNeu: manifestaciones neurológicas; HCL: histiocitosis de células de Langerhans; EBV: virus de Epstein-Barr; HIV: virus de inmunodeficiencia humana; LLA: leucemia linfoblástica aguda; PIV: virus parainfluenza; NI: no identificado; LES: lupus eritematoso sistémico; CVOC43: coronavirus OC43; CMV: citomegalovirus.

Cuadro 2. Resultados de estudios de laboratorio al diagnóstico

Caso	Hb (g/dL)	NT (μL)	Plaquetas (μL)	Fibrinógeno (mg/dL)	ALT (UI/L)	AST (UI/L)	BD (mg/dL)	Albúmina (g/dL)	Triglicéridos (mg/dL)	Ferritina (ng/dL)
1	6.2	7130	63,000	265	19.1	47.3	0.21	2.29	180	915
2	14.4	61	33,000	124	46	599	1.73	2.61	628	NR
3	8.4	132	19,000	301	90	226.2	6.05	3.2	248	17,765
4	10	879	69,000	120	70	370	5.2	3.4	420	3500
5	7.1	10	125,000	909	16.4	13.2	0.36	3.25	89	1147
6	12.8	310	54,000	162	33.4	23.7	0.25	4.44	209	NR
7	11	590	44,000	197	22.2	53.5	0.9	3.38	131	1233
8	8.9	4800	201,000	258	49	125.7	0.18	3.03	133	655
9	8.1	299	60,000	102	79.4	378	0.32	2.19	96	3396
10	8.2	38	29,000	72	659.4	113	4.32	3.03	1,553	4179
11	8.1	290	66,000	152	79.4	356	0.35	3.89	131	3396
12	7.6	660	157,000	202	34.8	67.6	2.82	3.1	604	1264
13	12.5	744	46,000	430	74	67	0.3	3.25	178	1264
14	6.3	377	73,000	49	214.3	1805	0.32	2.23	522	88,896
15	8.9	589	25,000	153	107.1	125	0.88	2.53	268	NR
16	7.2	706	70,000	168	58.5	677.4	4.36	2.59	406	42,300
17	9.1	1336	58,000	98	110.69	390.38	1.82	3.21	225	NR
18	8.2	430	36,000	143	781.6	1631.8	3.9	3.24	645	10,460
19	7.9	910	10,000	157	379.8	865.9	10.47	2.93	620	8563
20	10.2	724	122,000	131	1212	1220	0.37	3.8	266	14,025

NR: no reportado.

en este trabajo están: citopenias, hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia, hiperferritinemia, lo que concuerda con trabajos previos en donde tales marcadores fueron útiles para el diagnóstico de linfocitosis hemofagocítica.

En el grupo de pacientes analizados no se dispuso de estudio genético; sin embargo, el tratamiento se inició lo antes posible, alcanzando una supervivencia acumulada del 70% a los 3.8 años de seguimiento medio. La tasa de supervivencia sigue siendo variable, del 40 al 60% de los niños no responden al tratamiento inicial y mueren de linfocitosis hemofagocítica, infecciones o complicaciones durante el tratamiento. En el grupo de pacientes de este estudio,

el análisis multivariado no mostró ninguno de los criterios clínicos o de laboratorio asociados con mayor riesgo o malos resultados. Sin embargo, observamos que cuando la causa desencadenante se asoció con el virus de Epstein-Barr la condición fue más grave, estos resultados están más de acuerdo con los informes de China y Japón donde la infección por virus de Epstein-Barr se encontró con mal pronóstico.

CONCLUSIONES

Es importante tener en cuenta factores como la edad, el diagnóstico temprano y el seguimiento con pruebas de laboratorio para mejorar la supervivencia con el protocolo HLH-94.

Cuadro 3. Resultados de estudios de laboratorio posterior a las cuatro semanas de inmunoterapia y desenlace

Caso	Hb (g/dL)	NT (µL)	Plaquetas (µL)	Fibrinógeno (mg/dL)	ALT (UI/L)	AST (UI/L)	BD (mg/dL)	Albúmina (g/dL)	Triglicéridos (mg/dL)	Ferritina (ng/dL)	Desenlace
1	13.3	6310	107,000	267	21.3	24.2	0.2	4.58	190	760	Vivo
2	12.2	1668	246,000	397	26.3	40.8	0.3	4.23	192	NR	Vivo
3	10.3	2510	166,000	510	17.2	15.5	0.5	3.96	235	1355	Vivo
4	10.0	2100	102,000	220	42.0	75.0	2.0	3.0	98	500	Muerto
5	12.9	2630	192,000	305	15.9	23.8	0.16	3.59	72	151	Vivo
6	11.5	2300	576,000	120	12.1	13.9	0.02	3.98	120	NR	Vivo
7	12.1	9670	105,000	560	19.0	31.0	0.24	4.05	132	353	Vivo
8	13.0	2300	193,000	303	21.2	24.2	0.14	4.43	146	NR	Vivo
9	8.0	100	38,000	100	82	89	2	2.6	196	1264	Muerto
10	9.4	3212	48,000	265	19	23	0.51	3.3	2,63	1246	Vivo
11	9.1	13,824	123,000	152	15.9	37	0.20	2.8	246	15,139	Muerto
12	12.9	1820	328,000	202	34.8	67.6	2.82	3.1	604	NR	Vivo
13	11.8	1820	284,000	430	74.0	67	0.3	3.25	178	NR	Vivo
14	13.8	5209	334,000	339	31.5	31.6	0.06	4.72	159	267	Vivo
15	9.7	982	81,000	169	27.8	30.8	0.29	3.47	608	NR	Muerto
16	13.1	3220	529,000	219	45.4	38.4	0.79	5.68	297	1159	Vivo
17	11.8	1820	284,000	225	37.6	38.5	0.07	4.0	198	NR	Vivo
18	6.7	2470	337,000	67	38.2	61.8	1.09	4.42	197	632	Muerto
19	10.9	2740	171,000	366	244	118.9	0.56	3.42	158	1736	Vivo
20	11.9	1950	319,000	328	314	147	0.21	4.43	173	508	Vivo
	p = 0.008	p = 0.002	p = 0.001	p = 0.005	p = 0.004	p = 0.001	p = 0.003	p = 0.005	p = 0.033	p = 0.016	

NR: no reportado.

En nuestra experiencia el virus de Epstein-Barr tiene un papel importante como responsable de desencadenar linfohistiocitosis hemofagocítica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Risma K, Marsh, R. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: clinical presentations and diagnosis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7: 824-832. doi: 10.1016/j.jaip.2018.11.050.
2. Scott C, Marsh R. Pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH). *Blood* 2020;135 (16):1332-1343. doi: 10.1182/blood.2019000936.
3. Jiménez-Hernández E, Martínez-Villegas B, Sánchez-Jara M, Martínez-Martell B, Hernández-Sánchez P, Loza-Santiago E, Arellano-Galindo, J. Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: response to HLH-04

- treatment protocol. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2016; 73 (1): 26-30. <https://doi.org/10.1016/j.bmhimx.2015.12.007>.
4. Zinter M, Michelle L. Calming the storm in HLH. *Blood* 2019;134 (2):103-104. <https://doi.org/10.1182/blood.2019001333>.
5. Gholam C, Grigoriadou S, Gilmour K, Gaspar H. Familial haemophagocytic lymphohistiocytosis: advances in the genetic basis, diagnosis and management. *Clin Exp Immunol* 2011;163: 271-83. doi: 10.1111/j.1365-2249.2010.04302.x.
6. Brisse E, Wouters C, Andrei G, Matthy P. How viruses contribute to the pathogenesis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Front Immunol* 2017; 8: 1102. doi: 10.3389/fimmu.2017.01102.
7. Cetica V, Sieni E, Pende D, Danesino C, De Fusco C, Locatelli F, Micalizzi C, Putti M, Biondi A, Fagioli F, Moretta L, Griffiths G, Luzzatto L, Aricò M. Genetic predisposition

- to hemophagocytic lymphohistiocytosis: report on 500 patients from the Italian registry. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137 (1):188-96e4. doi: 10.1016/j.jaci.2015.06.048.
8. Kejian Z, Chandrakasan S, Chapman H, Valencia A, Husami A, Kissell D, Johnson J, Filipovich A. Synergistic defects of different molecules in the cytotoxic pathway lead to clinical familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2014;124 (8):1331-1334. doi: 10.1182/blood-2014-05-573105.
 9. Kejian Z, Jordan M, Marsh R, Johnson J, Kissell D, Meller J, Villanueva J, Risma K, Wei Q, Klein P, Filipovich A. Hypomorphic mutations in *PRF1*, *MUNC13-4*, and *STXBP2* are associated with adult-onset familial HLH. *Blood* 2011; 118 (22): 5794-5798. doi: 10.1182/blood-2011-07-370148.
 10. Altook R, Ruzieh M, Singh A, Alamoudi W, Moussa Z, Alim H, Duggan J. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in the elderly. *Am J Med Sci* 2019; 357 (1): 67-74. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2018.07.004>.
 11. Ravelli A. Macrophage activation syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14: 548-552. doi: 10.1097/00002281-200209000-00012.
 12. Shaw P, Kirschner A, Jardetzky T, Longnecker R. Characteristics of Epstein-Barr virus envelope protein gp42. *Virus Genes* 2010; 40 (3): 307-319. doi: 10.1007/s11262-010-0455-x.
 13. Cohen J, Jaffe E, Dale J, Pittaluga S, Heslop H, Rooney-Gottschalk S, Bollard C, Rao K, Marques A, Burbelo P, Turk S, Fulton R, Wayne A, Little R, Cairo M, El-Mallawany M, Fowler D, Sportes C, Bishop M, Wilson W, Straus S. Characterization and treatment of chronic active Epstein-Barr virus disease: a 28-year experience in the United States. *Blood* 2011; 117: 5835-5849.
 14. Cohen J, Niemela J, Stoddard J, Pittaluga S, Heslop H, Jaffe E, Dowdell A. Late-onset severe chronic active EBV in a patient for five years with mutations in *STXBP2* (*MUNC18-2*) and *PRF1* (perforin 1). *J Clin Immunol* 2015; 35 (5): 445-458. doi: 10.1007/s10875-015-0168-y.
 15. El-Mallawany N, McClain K. Checkmate for EBV-HLH. *Blood* 2020; 135 (11): 782-784. doi: 10.1182/blood.2020005041.
 16. Bergsten E, Horne A, Aricó M, Astigarraga I, Egeler R, Filipovich A, McClain K. Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: long-term results of the cooperative HLH-2004 study. *Blood* 2017; 130 (25): 2728-2738. doi: 10.1182/blood-2017-06-788349.
 17. Janka G, Lehmsberg K. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis and treatment. *Hematology* 2013; 2013: 605-11. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2013.1.605>.
 18. Raschke, R, Garcia-Orr, R. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: a potentially underrecognized association with systemic inflammatory response syndrome, severe sepsis, and septic shock in adults. *Chest* 2011; 140 (4): 933-938. doi: 10.1378/chest.11-0619.
 19. Komsalova L, Morillas L. Haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) in adults-clinical features, triggering diseases, prognostic factors and outcomes: Report of thirty-three cases. *Int J Clin Rheumatol* 2018; 13 (1): 28. DOI:10.4172/1758-4272.1000158.
 20. Wang YR, Qiu YN, Bai Y, Wang XF. A retrospective analysis of 56 children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Blood Medicine* 2016; 7: 227. doi: 10.2147/JBM.S92438.
 21. Siddique A, Bose K, Saha S, Das K, Kundu C, Ganguly S, Mondal P. Clinical features, pathological findings and outcome of children admitted to a tertiary care paediatric hospital with Epstein-Barr virus infection. *Sri Lanka J Child Health* 2017; 46 (3): 243-247. DOI: <http://dx.doi.org/10.4038/sljch.v46i3.8326>.
 22. Zhao Y, Zhang Q, Li Z, Zhang L, Lian H, Ma H, Zhang R. Central nervous system involvement in 179 Chinese children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Chin Med J (Engl)* 2018; 131 (15): 1786. doi: 10.4103/0366-6999.237409.
 23. Al-Samkari H, Berliner N. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Ann Rev Pathol Mech-Disease* 2018; 13: 27-49. doi: 10.1146/annurev-pathol-020117-043625.
 24. Filipovich A. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and related disorders. *Hematology* 2009; 2009: 128-31. doi: 10.1182/asheducation-2009.1.127.
 25. Eiichi I. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in children: Pathogenesis and treatment. *Front Pediatr* 2016; 4: 1-8. doi: 10.3389/fped.2016.00047.
 26. Jordan M, Allen C, Weitzman S, Filipovich A, McClain K. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2011; 118: 4041-4052. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-01-551622>.
 27. Trottestam H, Horne A, Arico M, Egeler R, Filipovich A, Gadner H, Imashuku S, Ladisch S, Webb D, Janka G, Henter JI. Histiocyte Society: Chemoimmunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: longterm results of the HLH-94 treatment protocol. *Blood* 2011; 118: 4577-4584. doi: 10.1182/blood-2011-06-356261.
 28. Mahlaoui N, Ouachee-Chardin M, de Saint Basile G, Neven B, Picard C, Blanche S, Fischer A. Immunotherapy of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with antithymocyte globulins: a single-center retrospective report of 38 patients. *Pediatrics* 2007; 120: 622-628. doi: 10.1542/peds.2006-3164.
 29. Ouachee-Chardin M, Elie C, de Saint Basile G, Le Deist F, Mahlaoui N, Picard C, Neven B, Casanova J, Tardieu M, Cavazzana-Calvo M, Blanche S, Fischer A. Hematopoietic stem cell transplantation in hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-center report of 48 patients. *Pediatrics* 2006; 117: 743-750. doi: 10.1542/peds.2005-1789.
 30. Kogawa K, Sato H, Asano T, Ohga S, Kudo K, Morimoto A, Ohta S, Wakiguchi H, Kanegane H, Oda M, Ishii E. Prognostic factors of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in children: Report of the Japan Histiocytosis study group. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61 (7): 1257-62. doi: 10.1002/pbc.24980.

31. Lee J, Kang J, Lee G, Park H. Successful treatment of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 protocol. *J Korean Med Sci* 2005; 20 (2): 209-214. doi: 10.3346/jkms.2005.20.2.209.
32. Kim K, Kim K, Lee T, Chun J, Lyu C, Kim D. Clinical characteristics and prognostic factors for survival in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Korean J Pediatr* 2008; 51 (3): 299-306. doi: 10.1002/ajh.23911.
33. Xiao L, Xian Y, Dai B, Su Y, Xiao J, Zheng Q, Yu J. Clinical features and outcome analysis of 83 childhood Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-2004 protocol. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 2011; 32 (10): 668-672.