U.PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Síndrome Hemofagocítica no Adulto

Guilherme Augusto Sereno Roxo Afonso

M

2020

Síndrome Hemofagocítica no Adulto

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Guilherme Augusto Sereno Roxo Afonso

Aluno do 6º ano profissionalizante de Mestrado Integrado em Medicina

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº228, 4050-313 Porto

Endereço eletrónico: guilhermeasrafonso@gmail.com

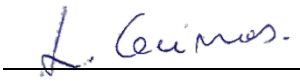


Orientador: Dr. Arlindo Paulo de Sá Guimas

Assistente hospitalar de Medicina Interna no Centro Hospitalar Universitário do Porto, Unidade de Cuidados Intermédios Médico-Cirúrgicos

Colaborador externo de Medicina II do Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar - Universidade do Porto

Endereço: Largo Prof. Abel Salazar, 4099-001 Porto

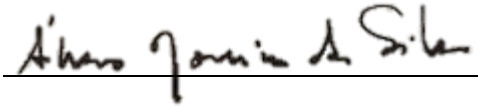


Coorientador: Professor Doutor Álvaro José Barbosa Moreira da Silva

Assistente graduado sénior de Cuidados Intensivos no Centro Hospitalar Universitário do Porto, Unidade de Cuidados Intensivos

Professor Catedrático Convidado do Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar - Universidade do Porto

Endereço: Largo Prof. Abel Salazar, 4099-001 Porto



Porto, junho de 2020

Resumo

A síndrome hemofagocítica corresponde a um estado de resposta inflamatória severa e descontrolada, caracterizada por uma tempestade de citocinas. A sua forma primária é causada por mutações genéticas que comprometem a atividade citotóxica das células T CD8+ e células NK e manifesta-se sobretudo em idades pediátricas. No adulto, a síndrome hemofagocítica é, na maioria das vezes, espoletada secundariamente a um *trigger* infecioso, neoplásico ou autoimune, sendo neste último caso, também denominada por síndrome de ativação macrofágica. Apresenta-se por um conjunto de sinais e sintomas inespecíficos, sendo os mais frequentes a febre, as citopenias, a hepatoesplenomegalia e a presença de hemofagocitose na medula óssea, e pode evoluir rapidamente para a falência multiorgânica e morte. Trata-se de uma entidade associada a uma elevada taxa de mortalidade, que requer um elevado grau de suspeita clínica, sendo que o seu subdiagnóstico constitui um dos maiores obstáculos à eficácia do tratamento.

O objetivo desta revisão bibliográfica é melhorar a caracterização e reconhecimento clínico desta síndrome, sistematizando a evidência mais recente referente à epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento, específicos para a população adulta. Para isso, foi realizada a pesquisa de artigos com as palavras chave '*hemophagocytic syndrome*' e '*macrophage activation syndrome*', publicados na base de dados MEDLINE, que estudassem indivíduos adultos com esta patologia.

Nesta revisão conclui-se que a síndrome hemofagocítica é mais prevalente do que o que se estimava e que é essencial desenvolver novas ferramentas diagnósticas capazes de garantir o reconhecimento e tratamento atempado. Também fica claro que existe uma tendência para a busca de protocolos terapêuticos adaptados às várias etiologias possíveis e que novos fármacos têm vindo a ser testados como alternativas mais eficazes e menos tóxicas ao tratamento clássico. Apesar destes esforços, a síndrome hemofagocítica continua a ter uma elevada taxa de mortalidade e a ser um enorme desafio clínico na medicina atual.

Abstract

Hemophagocytic syndrome corresponds to a state of severe and uncontrolled inflammatory response, characterized by a fulminant cytokine storm. Its primary form is caused by genetic mutations that compromise the cytotoxic activity of CD8+ T cells and NK cells and it manifests itself mainly in paediatric ages. In adults, hemophagocytic syndrome is, in most cases, triggered secondarily to an infectious, neoplastic or autoimmune trigger and in the latter case it is also known as macrophage activation syndrome. It presents with a set of nonspecific signs and symptoms, the most frequent of which are fever, cytopenias, hepatosplenomegaly and the presence of hemophagocytosis in the bone marrow and can quickly evolve to multiorgan failure and death. It is an entity associated with a high mortality rate, which requires a high degree of clinical suspicion, while its underdiagnosis remains one of the biggest obstacles to the effectiveness of treatment.

The aim of this literature review is to improve the characterization and clinical recognition of this syndrome, systematizing the most recent evidence regarding epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment, specific to the adult population. For that, a search of articles with the keywords 'hemophagocytic syndrome' and 'macrophage activation syndrome', published in the MEDLINE database, was carried out, focusing on those which studied adult individuals with this pathology.

In this review, we concluded that the hemophagocytic syndrome is more prevalent than what was estimated and that it is essential to develop new diagnostic tools capable of guaranteeing its recognition and timely treatment. It is also clear that there is a trend towards the search for therapeutic protocols adapted to the various possible etiologies and that new drugs are being tested as more effective and less toxic alternatives to classic treatment. Despite these efforts, hemophagocytic syndrome continues to have a high mortality rate and remains an enormous clinical challenge in current medicine.

Lista de abreviaturas

CD – Cluster of differentiation

EBV – Vírus Epstein-Barr

FDA – Food and Drug Administration

HLH – Hemophagocytic lymphohistiocytosis

HO-1 – Heme-oxigenase-1

IFN-γ – Interferão-γ

IL – Interleucina

IVIG – Imunoglobulinas intravenosas

JAK – Janus associated kinases

LDH – Lactato desidrogenase

NK – Natural killer

PRF1 – Perforina-1

MRI – Ressonância magnética

sIL-2R – Recetor da interleucina-2 solúvel

STAT - Signal transducers and activators of transcriptions

TC – Tomografia computadorizada

Th1 – T helper 1

TNF-α – Fator de necrose tumoral α

UNC13D – Proteína UNC-13 homólogo D

VIH – Vírus da imunodeficiência humana

Índice

Introdução e perspetiva histórica 1
Objetivos 2
Métodos 2
Etiologia primária e secundária 3
Síndrome hemofagocítica secundária a infeções agudas e crónicas 3
Síndrome hemofagocítica secundária a neoplasias 4
Síndrome hemofagocítica secundária a doenças autoimunes 4
Causas menos frequentes de síndrome hemofagocítica secundária 4
Fisiopatologia 6
Fisiopatologia na síndrome hemofagocítica primária 6
Fisiopatologia na síndrome hemofagocítica secundária 6
Apresentação clínica 9
Diagnóstico 11
Critérios HLH-2004 11
Hscore 12
Tratamento 13
Princípios do Tratamento 13
Tratamento específico da síndrome de ativação macrofágica 13
Tratamento específico da síndrome hemofagocítica secundária a infeção 14
Tratamento específico da síndrome hemofagocítica secundária a neoplasia 14
Tratamento de casos refratários 15
Tratamentos recentes 15
Prognóstico 16
Considerações finais 16
Apêndice 17
Bibliografia 19

Lista de tabelas

Tabela I - Critérios de diagnóstico HLH-2004

Tabela II - Parâmetros e pontos do Hscore

Introdução e perspetiva histórica

A síndrome hemofagocítica corresponde a um quadro raro e frequentemente fatal de ativação imune excessiva. Pode ter diversas causas hereditárias ou adquiridas, mas todos os subtipos de síndrome hemofagocítica se relacionam com uma desregulação imune que leva a um excesso de citocinas e consequente estado hiperinflamatório e disfunção orgânica.[1] A apresentação clínica é variável, mas os sinais mais frequentes são febre prolongada, citopenias, hepatoesplenomegalia e identificação de hemofagocitose na medula óssea, baço ou nódulos linfáticos.[2]

Os primeiros casos clínicos descritos remontam a 1952, relatando dois irmãos de 9 semanas de idade que desenvolveram febre e hepatoesplenomegalia, enquadradas numa síndrome de citopenia idiopática com infiltrados linfocíticos e histiocitose benigna.[3] Desde aí, o interesse nesta entidade cresceu, observando-se tanto casos associados a *clusters* familiares como casos esporádicos em contexto de infeção severa, de doenças reumatológicas e de malignidade. Em 1994, a Sociedade Histiocítica (*Histiocyte Society*) desenvolveu o primeiro consenso de critérios de diagnóstico e tratamento da síndrome hemofagocítica, o HLH-94.[4] Em 2004, este consenso foi atualizado no HLH-2004.[1] O HLH-2004 permanece o principal conjunto de critérios de definição e diagnóstico da síndrome hemofagocítica, no entanto, estes consensos basearam-se em estudos pediátricos, desconhecendo-se com exatidão a sua sensibilidade e especificidade para a população adulta.

Objetivos

A síndrome hemofagocítica é uma entidade rara e, até recentemente, poucos estudos tinham sido feitos especificamente para a população adulta. Tanto os critérios de diagnóstico como o tratamento desta patologia eram baseados no conhecimento adquirido na área pediátrica. No entanto, nos últimos anos, tem havido um aumento significativo do interesse da comunidade científica na síndrome hemofagocítica nos adultos e vários avanços relevantes foram feitos.

O objetivo desta revisão bibliográfica é melhorar a caracterização desta síndrome de forma a aumentar o seu reconhecimento na prática clínica, reconhecimento este que é essencial para a eficácia do tratamento e o prognóstico dos doentes. Por outro lado, procura sistematizar a evidência mais recente referente à epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento, específicos para a população adulta.

Métodos

A metodologia empregue foi a pesquisa de artigos científicos com as palavras chave '*hemophagocytic syndrome*' e '*macrophage activation syndrome*' na base de dados MEDLINE, com recurso ao motor de busca PubMed. Foram considerados os artigos publicados entre dezembro de 1952 e maio de 2020, nos idiomas português e inglês, e a sua seleção foi feita com base no conteúdo do título e resumo. Foram incluídos artigos originais referentes a estudos feitos em populações adultas com diagnóstico de síndrome hemofagocítica e artigos de revisão de referência para a comunidade médica. Foram excluídos os artigos pediátricos, excetuando aqueles que apresentassem manifesta relevância para o estudo da população adulta, devido à sua utilização na prática clínica atual ou abrangência das suas conclusões.

Etiologia primária e secundária

A síndrome hemofagocítica divide-se nas suas formas primária e secundária. A síndrome hemofagocítica primária é causada por defeitos imunes com herança mendeliana conhecida ou aparente, e está associada a mutações em genes envolvidos na atividade citotóxica dos linfócitos e células NK.[5] Estão descritas mutações no gene PRF1, que codifica a perforina, bem como noutros genes envolvidos no transporte e exocitose dos grânulos citotóxicos que contêm perforina.[6] Manifesta-se nos primeiros anos de vida, contudo, existem alguns casos descritos em adultos.[7]

A síndrome hemofagocítica secundária pode ocorrer em qualquer idade, sendo a idade média de diagnóstico os 50 anos, e habitualmente está associada a um episódio infecioso, a uma doença reumatológica, a malignidade ou a uso de determinados fármacos.[5,8-10] No entanto, esta classificação binária poderá não ser a mais adequada devido à possibilidade de parte destas formas adquiridas estar também associada a defeitos genéticos ainda desconhecidos.[6]

Síndrome hemofagocítica secundária a infeções agudas e crónicas

As infeções são a causa mais comum da síndrome hemofagocítica secundária, sendo responsáveis por 45-60% dos casos.[9,10] Podem motivar a doença tanto por infeção primária num indivíduo previamente saudável ou atuando como *trigger* em doentes com patologia autoimune ou neoplásica prévia.[8,9] A frequência de cada microrganismo responsável varia conforme a localização geográfica do doente e do seu historial de viagens recentes para zonas endémicas.

Dentro das causas infeciosas, as infeções virais são as mais prevalentes. Os agentes principais são da família dos herpes-vírus, sendo o vírus Epstein-Barr (EBV) e o citomegalovírus responsáveis por 43% e 9% das infeções virais, respetivamente.[8] Outros agentes descritos na literatura incluem a hepatite A aguda, o parvovírus B19 e o vírus influenza H1N1.[11-13]

A síndrome hemofagocítica também pode estar associada a infeções crónicas, como o VIH. Antes da terapia antirretroviral altamente ativa, a maioria dos casos ocorria na fase terminal da doença, despoletados por infeções oportunistas.[14] Atualmente, o *trigger* mais comum são as neoplasias, mas pode também surgir com o início da terapêutica antirretroviral, associado à síndrome inflamatória de reconstituição imune.[15]

Os agentes bacterianos são reportados em menos de 10% dos casos em que se identifica uma causa infeciosa.[8,9] São a etiologia infeciosa que apresenta maior taxa de mortalidade, juntamente com infeções por múltiplos agentes.[10] A tuberculose é uma causa rara, ocorrendo sobretudo em indivíduos imunodeprimidos e, em 80% destes doentes, apresenta-se na sua forma disseminada.[16]

Parasitas e fungos são *triggers* menos frequentes e estão normalmente associados a história de viagens recentes a zonas endémicas, em indivíduos imunocompetentes, ou infeções oportunistas, em indivíduos imunodeprimidos.[8]

Síndrome hemofagocítica secundária a neoplasias

A síndrome hemofagocítica associada a malignidade pode surgir como primeira manifestação de doença oculta, antes e durante o tratamento de uma neoplasia conhecida ou como sinal de recaída ou transformação para uma forma mais agressiva da doença.[17]

Entre 32% e 48% dos doentes com síndrome hemofagocítica apresenta uma doença neoplásica, mas esta percentagem aumenta naqueles com mais de 60 anos.[8-10,18] Afeta 1% dos adultos com neoplasia hematológica, e desenvolve-se mais frequentemente em doentes com linfomas de células T, sobretudo no linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal.[17,19] No entanto, pode ocorrer também em linfomas de células B, neoplasias mieloides, linfomas de Hodgkin e mieloma múltiplo. [19] Devido à baixa prevalência de linfomas de células T fora do continente asiático, é observável um aumento relativo das outras etiologias na Europa.[9]

É o subtipo da síndrome hemofagocítica que apresenta maior taxa de mortalidade. [17,20]

Síndrome hemofagocítica secundária a doenças autoimunes

No contexto de doenças reumatológicas, a síndrome hemofagocítica é também denominada por síndrome de ativação macrofágica.[21] Entre 9% e 12% da síndrome hemofagocítica apresenta-se na presença de uma doença autoimune.[8,9,18] Nos adultos, a síndrome de ativação macrofágica é mais prevalente na doença de Still do adulto, afetando entre 8% e 12% destes doentes.[22,23] A prevalência no lúpus eritematoso sistémico estima-se ser inferior a 5% e em 46% dos casos é a primeira manifestação grave da doença.[21,23] Menos frequentemente, foi descrita noutras patologias autoimunes como a artrite reumatoide, vasculites sistémicas e doença inflamatória intestinal.[9] Habitualmente neste conjunto de doentes é possível identificar, para além da patologia autoimune subjacente, a presença de outros *triggers*, nomeadamente infeção, neoplasia, parto ou durante a fase de indução do tratamento imunossupressor.[23,24]

Causas menos frequentes de síndrome hemofagocítica secundária

Outras condições clínicas que alteram o estado imune do doente associadas a síndrome hemofagocítica são os transplantes sólidos e hematológicos. Estima-se que a incidência da síndrome hemofagocítica após transplante renal seja entre 0.4% e 2%, estando normalmente associada a infeções oportunistas graves. [8,25,26] No que refere a transplantes hematológicos, é mais

frequente no transplante de sangue do cordão umbilical do que no transplante autólogo e alogénico.[8]

As mulheres grávidas constituem uma população única do ponto de vista imunológico, e estão descritos casos de síndrome hemofagocítica durante a gravidez e no período pós-parto. Durante a gravidez ocorre supressão fisiológica da atividade citotóxica das células NK, que se mantêm no período pós-parto, podendo este ser um mecanismo possível para despoletar a síndrome.[27]

Recentemente, a FDA clarificou que a síndrome hemofagocítica é um efeito adverso possível nos doentes medicados com lamotrigina para convulsões e perturbação bipolar. [28]

Em aproximadamente 10% dos doentes com síndrome hemofagocítica não é encontrada nenhuma causa específica ou doença subjacente.[9,29]

Fisiopatologia

Num indivíduo imunocompetente, as células apresentadoras de antigénio não profissionais, como por exemplo, as células infetadas por vírus ou as células cancerígenas, que são alvo do sistema imune adaptativo para destruição, são identificadas pelas células T citotóxicas, que se vão ligar ao complexo principal de histocompatibilidade classe I expresso na superfície celular. Ocorre depois desgranulação das células T citotóxicas, que segregam perforinas e granzimas através da membrana de fusão. A perforina vai levar à formação de poros que permitem a entrada das granzimas em endossomas das células alvo e, de seguida, no citosol. Posteriormente, a granzima B conduz à ativação da cascata de caspases, que através da clivagem de vários substratos, leva à morte celular. Durante este processo, é libertado interferão-γ (IFN-γ) e outras citocinas de resposta Th1, que recrutam mais macrófagos e linfócitos para o local. Há também libertação de interleucina-10 que regula e previne a ativação de células T, ajudando as células T reguladoras nesta função. Estes mecanismos produzem um ataque específico e localizado, que evita a tempestade de citocinas presente na síndrome hemofagocítica.[20] As células NK atuam de forma semelhante, fazendo parte do sistema imune inato.

Fisiopatologia na síndrome hemofagocítica primária

Na síndrome hemofagocítica primária, em que o evento desencadeante normalmente é uma infeção, há uma eliminação deficiente de células infetadas devido à falência da função citolítica normal das células NK e células T citotóxicas e diminuição numérica de células NK.[30] Assim, estas células apresentadoras de antigénio permanecem vivas e ocorre uma exposição excessiva e prolongada das mesmas às células T citotóxicas.[31] Nas crianças, estes defeitos estão associados a mutações bialélicas do gene PRF1, codificador da perforina, ou de genes que codificam proteínas envolvidas nos vários passos de transmissão de grânulos citolíticos na sinapse imunológica, entre células citotóxicas e células alvo.[32] Nos adultos, identificam-se mutações em 7-16% dos doentes com síndrome hemofagocítica, sendo estas normalmente monoalélicas e mais prevalentes nos genes PRF1 e UNC13D, este último relacionado com a exocitose dos grânulos citolíticos.[33,34] A suspeita da síndrome hemofagocítica primária no adulto deve ser levantada sobretudo caso haja história de consanguinidade, albinismo, doença do sistema nervoso central isolada e em pacientes novos com infeção por EBV.[35]

Fisiopatologia na síndrome hemofagocítica secundária

Na síndrome hemofagocítica secundária, o *trigger* inicial é variável, mas também resulta em hiperestimulação das células T citotóxicas contra antigénios virais, tumorais ou *self*, causando

ativação excessiva e proliferação das mesmas.[21,36] Desta forma, as células T citotóxicas irão produzir IFN-γ descontroladamente, sendo este estímulo fundamental da doença.[37] Por si só, a produção excessiva de IFN-γ atua diretamente nos macrófagos, levando à hemofagocitose através de processos de macropinocitose e, consequentemente, a citopenias.[38] O IFN-γ também medeia fenómenos de diseritropoiese que pode ser o mecanismo principal que leva à anemia.[39] No entanto, esta ativação também leva à produção de outras citocinas pró-inflamatórias como fator de necrose tumoral α (TNF-α), IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12 e IL-18, promovendo a tempestade de citocinas responsável pelas restantes manifestações da doença.[40,41] Há também aumento da produção de IL-10, indicando que há manutenção de mecanismos de supressão de atividade inflamatória, ainda que insuficientes.[41] Assim, verifica-se que o perfil de citocinas associado à síndrome hemofagocítica é predominantemente Th1 e é responsável pela ativação dos macrófagos característica da síndrome.

As citocinas, como o IFN-γ, IL-2 e IL-6, ligam-se a recetores que permitem a fosforilação das *janus associated kinases* (JAK), que por sua vez, vão levar à ativação das proteínas STAT (*signal transducers and activators of transcriptions*) que controlam a transcrição de determinados genes que regulam processos de proliferação, diferenciação e apoptose, preponderantes na inflamação e imunidade.[42] A ativação excessiva da via de sinalização JAK/STAT é assim um mecanismo terminal comum essencial na patogénese da síndrome hemofagocítica.[43]

A produção excessiva e contínua de IL-6 também está associada a inflamação crónica e autoimunidade.[44] Para além disso, a IL-6 contribui para a diminuição da atividade das células NK e diminuição dos níveis de granzimas e perforinas, podendo este ser um mecanismo que contribui especificamente para a síndrome de ativação macrofágica.[45]

A ativação excessiva de linfócitos T parece ser fundamental na patogénese de todas as formas da síndrome hemofagocítica, mas é mais proeminente nas formas primárias e secundária associada a infeção. Por outro lado, em análise por citometria de fluxo, verifica-se ativação de células T CD4+ citotóxicas de forma muito mais pronunciada nas formas primárias do que secundárias.[46] As células T CD4+ citotóxicas reconhecem péptidos antigénicos, apresentados pelo complexo principal de histocompatibilidade classe II, que são fagocitados e processados nos endossomas das células apresentadoras de antigénio, tendo um papel importante na homeostase da atividade dos linfócitos T.[47] Estas discordâncias apontam para diferentes mecanismos patogénicos nas diferentes formas da síndrome hemofagocítica e podem ter implicações no diagnóstico diferencial destas entidades.[46]

A síndrome hemofagocítica também está associada a um aumento da heme-oxigenase-1 (HO-1), enzima que catalisa a degradação do grumo heme, numa reação que produz ião ferroso, biliverdina e monóxido de carbono, sendo que estes produtos medeiam funções antioxidantes,

anti-inflamatórias e anti-apoptóticas.[48,49] O aumento do ião ferroso estimula a produção de ferritina e o aumento da biliverdina pode ser um fator importante para o aumento da bilirrubina total destes doentes. O estímulo principal para o aumento da HO-1 expressa nos macrófagos pode estar relacionado com a hemofagocitose e o consequente acumular de grupo heme fagocitado, que potencialmente pode ativar o fator de transcrição Nrf2, que está envolvido tanto na síntese de HO-1 como de ferritina.[49,50]

A síndrome hemofagocítica associada ao tratamento com quimioterapia relaciona-se com a lise tumoral e necrose, que provocam a libertação de IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, TNF-α e IL-1β. Por outro lado, após a quimioterapia, os linfócitos infiltrantes de tumor alteram para um perfil de resposta Th1, que leva ao aumento de IL-1, TNF-α e IFN-γ. Estes dois fatores por si podem despoletar a SHF num indivíduo suscetível.[20]

Apresentação clínica

A síndrome hemofagocítica tem habitualmente uma apresentação aguda ou subaguda, com duração média de sintomas entre 1 e 4 semanas, sendo a sintomatologia inicial variável e inespecífica. [8,10] No que refere a doentes com patologia subjacente conhecida, é fundamental diferenciar os novos achados relativamente àqueles que o doente já apresentava antes. É igualmente relevante a consideração deste diagnóstico em doentes com falência multiorgânica inexplicável e atípica.[51]

A febre prolongada é um sinal quase universal na SHF, estando presente em 93-98% dos doentes não tratados.[9,10] Outros sintomas constitucionais incluem a perda de peso e a astenia. No exame objetivo, em consequência da proliferação de macrófagos e linfócitos T e produção excessiva do IFN-γ, a esplenomegalia e hepatomegalia são também sinais muito comuns, apresentando-se em 63-86% e 50-67% dos casos, respetivamente, ao contrário das linfadenopatias periféricas que só estão presentes em cerca de um terço dos pacientes.[8-10,20,52]

A presença de citopenias de pelo menos duas linhagens celulares afeta a maioria dos doentes, mas é ainda mais frequente na síndrome hemofagocítica secundária a malignidade, pela supressão medular, défices nutricionais e efeitos citotóxicos da quimioterapia.[9,53] Em geral, verifica-se que a prevalência de trombocitopenia e de anemia é superior à de leucopenia, que normalmente só surge em fases mais avançados da doença.[9,10] As citopenias são consequência do excesso de IFN-γ e do processo de hemofagocitose, que resulta no consumo de eritrócitos, plaquetas e leucócitos, e podem causar uma sintomatologia diversa.[20,53]

No que respeita a outras alterações laboratoriais, habitualmente há um aumento importante da ferritina que é expectável por se tratar de uma proteína de fase aguda e marcador inespecífico de inflamação, bem como por ser um marcador de ativação dos macrófagos.[54] A hipofibrinogenemia é igualmente comum e, embora o mecanismo não seja totalmente compreendido, coloca-se a hipótese de que esteja relacionado com a libertação do ativador de plasminogénio tecidual por macrófagos ativados, aumentado a concentração de plasmina responsável pela fibrinólise e também com a disfunção hepática associada à síndrome hemofagocítica.[55] Associado à disfunção hepática, também podem estar elevados os níveis da lactato desidrogenase (LDH), alanina transaminase, aspartato transaminase, tempo de protrombina e bilirrubina total, que se pode manifestar com icterícia, devido à inflamação do fígado provocada sobretudo pela IL-1β libertada pelos macrófagos ativados.[56,57] A hipertrigliceridemia também está presente e está relacionada com a inibição da lipoproteína lípase pelo TNF-α.[52] A elevação da proteína C reativa não é muito significativa habitualmente, exceto na síndrome de ativação macrofágica devido à patologia autoimune de base, sendo os valores médios 32-74 mg/dl.[58,59] A hiponatremia também é frequente.[10] Há elevação do CD25 solúvel ou recetor da interleucina-2

solúvel (sIL-2R) devido à ativação das células T.[60] A função e número das células NK também se encontra reduzida ou ausente.[9]

O envolvimento do sistema nervoso central é uma complicação severa da síndrome hemofagocítica no adulto e afeta entre 20% e 31% dos doentes.[9,61] Surge principalmente associada a infeção por EBV e as manifestações mais frequentes são alteração do estado de consciência, paralisia dos nervos cranianos, cefaleias, convulsões e distúrbios psiquiátricos.[61,62] Nestes doentes, cerca de 50% apresenta alterações imagiológicas em TC ou MRI cerebral, sobretudo com lesões bilaterais com envolvimento da substância branca.[61] Menos frequentemente é possível observar outras alterações como hemorragia, intensificação do contraste das leptomeninges e lesões nos gânglios da base e cerebelo.[62]

Cerca de um quarto dos doentes apresentam manifestações mucocutâneas, sendo a mais comum o exantema morbiliforme generalizado, que pode ou não estar relacionado com reações adversas a fármacos, seguida pelas infeções disseminadas com envolvimento da pele, pioderma gangrenoso, paniculite e púrpura.[10,63] Deve se ter especial atenção a nódulos subcutâneos tipo paniculite devido à associação a linfomas T.[8] Por norma, a progressão destas lesões relaciona-se com a evolução negativa da síndrome hemofagocítica.[63]

Distúrbios da coagulação são também comuns, podendo estar presentes em 85% dos casos.[53] A coagulação intravascular disseminada ocorre em 50% dos doentes com síndrome hemofagocítica em cuidados intensivos e destes 20% tem hemorragia severa.[64]

Há afetação renal em metade dos indivíduos com SHF, sendo a manifestação mais frequente a lesão renal aguda, causada por necrose tubular aguda, síndrome de lise tumoral ou glomerulopatias associadas à síndrome hemofagocítica.[9,10,65] Destes, cerca de um terço pode vir a desenvolver doença renal crónica.[65]

Até metade dos doentes com síndrome hemofagocítica pode apresentar envolvimento pulmonar, sendo a sintomatologia mais comum tosse e dispneia. Na radiografia de tórax evidencia-se a presença frequente de derrame pleural, infiltrados intersticiais, consolidações mal definidas e opacidade em vidro fosco. As causas podem estar relacionadas com infeção, edema pulmonar ou malignidade.[66]

Podem também ocorrer alterações gastrointestinais inespecíficas em até metade dos casos de síndrome hemofagocítica como alterações do trânsito intestinal, dor abdominal e hemorragia digestiva.[10,67]

Diagnóstico

Não existem achados patognomónicos ou testes que confirmem a SHF. A hemofagocitose pode ser observada em várias condições com inflamação severa como a sépsis bacteriana, infeção por influenza, malária, leishmaniose e doenças reumatológicas ativas ou após transfusões sanguíneas, não sendo específica da síndrome hemofagocítica.[38] Por outro lado, só se observa hemofagocitose na medula óssea, baço ou nódulos linfáticos em 63-93% dos casos de síndrome hemofagocítica.[9,10] Ainda assim, o aspirado de medula óssea é sempre necessário, não só para determinar a presença de hemofagocitose mas também para exclusão de possível neoplasia hematológica.

Critérios HLH-2004

Segundo a HLH-2004 (Tabela I), o diagnóstico é estabelecido se houver um diagnóstico molecular consistente com síndrome hemofagocítica ou se se cumprirem 5 de 8 dos seguintes critérios diagnósticos: (1) febre; (2) esplenomegalia; (3) citopenias de pelo menos 2 linhagens celulares no sangue periférico; (4) hipertrigliceridemia e/ou hipofibrinogenemia; (5) hemofagocitose na medula óssea, baço ou nódulos linfáticos; (6) atividade das células NK baixa ou ausente; (7) hiperferritinemia; (8) aumento do sIL-2R.[1] Apesar da sua utilidade na prática clínica, estes critérios foram baseados em estudos pediátricos e a sua sensibilidade e especificidade em adultos não está totalmente esclarecida.

O aumento do sIL-2R parece ser um teste diagnóstico sensível em adultos e, embora não seja tão específico como em idades pediátricas, o limite de 2400 U/mL utilizado na HLH-2004 tem um razoável valor preditivo negativo de síndrome hemofagocítica em adultos.[68]

O valor corte da ferritina utilizado na HLH-2004 de 500 µg/L é demasiado baixo para ter relevância clínica, podendo estar associada a outras condições muito mais frequentes como sépsis, neoplasia hematológica, falência renal e lesão hepática.[69] Têm sido propostos valores diagnósticos mais elevados de forma a aumentar a sensibilidade e especificidade deste marcador nos adultos, na ordem dos 6000-16000 µg/L.[54,70,71] Por outro lado, o valor de ferritina pós-tratamento pode ter algum valor prognóstico da sobrevivência destes doentes.[72]

Outros parâmetros têm sido estudados como marcadores da síndrome hemofagocítica no adulto, como a diminuição da percentagem de ferritina glicosada.[73] Já o rácio sIL-2R/ferritina parece estar mais aumentado quando a síndrome hemofagocítica é de causa maligna em comparação com outras causas.[59]

Hscore

Em 2014, baseando-se no método de Delphi, especialistas na síndrome hemofagocítica estabeleceram um consenso que definiu uma lista de critérios para diagnóstico da SHF secundária no adulto.[74] Definiram como critérios essenciais citopenias, hemofagocitose, febre, ferritina elevada, doença predisponente, LDH elevada e organomegalia. Consideram também como critérios de benefício incerto hipofibrinogenemia, hipertrigliceridemia, aumento das transaminases hepáticas e diminuição da percentagem de ferritina glicosada. Tendo parte destes critérios em conta, foi desenvolvido o Hscore (Tabela II), com o objetivo de estimar o risco de um doente ter síndrome hemofagocítica.[75] Foram utilizadas 3 variáveis clínicas (imunossupressão conhecida, febre e organomegalia), 5 variáveis biológicas (triglicerídeos, ferritina, aspartato aminotransferase, fibrinogénio e citopenia) e 1 variável citológica (presença de hemofagocitose no aspirado da medula óssea). O score varia entre 0 e 337, sendo que o *cutoff* de 169 classifica corretamente 90% dos doentes.

Tratamento

Sem tratamento, estima-se que a taxa de sobrevivência da síndrome hemofagocítica seja inferior a 10%.[76] Até recentemente, não existiam recomendações de tratamento específicas para o adulto e eram adotadas as *guidelines* propostas na HLH-2004 que apenas têm eficácia comprovada na idade pediátrica. Este plano terapêutico inclui o etoposido, a dexametasona, a ciclosporina e metotrexato intratectal no caso de envolvimento do sistema nervoso central progressivo.[1] Contudo, este protocolo tem uma baixa taxa de resposta em adultos comparativamente a crianças, para além da necessidade de ajuste de doses e dos muitos efeitos adversos, nomeadamente a mielossupressão prolongada associada ao etoposido e a neuro e nefrotoxicidade da ciclosporina.[77] Por este motivo, os esquemas atuais no adulto são baseados na HLH-94, em que a ciclosporina não faz parte do esquema da fase de indução.[35]

Princípios do Tratamento

O objetivo do tratamento da síndrome hemofagocítica é a supressão da ativação excessiva do sistema imune e a prevenção de lesão de órgão alvo. Atualmente, apesar de ainda não existir um consenso alargado e transversal, por norma está recomendado como tratamento imediato de 1º linha corticosteroides como a metilprednisolona ou a dexametasona em alta dose durante 3-5 dias, e imunoglobulinas intravenosas (IVIG) 1 g/kg durante 2 dias, sendo que estas apresentam atividade anti-inflamatória por inibição do complemento e neutralização de citocinas.[21,35]

Para além do tratamento da síndrome hemofagocítica, também o tratamento de suporte é essencial nestes doentes. Frequentemente é necessária transfusão de eritrócitos e plaquetas para compensar as citopenias graves que podem surgir. Devido ao risco hemorrágico associado a trombocitopenia, defeitos da função plaquetar, inflamação, coagulação vascular disseminada e falência hepática, pode ser também necessário transfusão de plasma e fator VII ativado no caso de hemorragia ativa.[8] Parece existir maior necessidade transfusional na síndrome hemofagocítica associada a infeção por EBV, não estando, no entanto, relacionada com o aumento de mortalidade.[53]

Tratamento específico da síndrome de ativação macrofágica

Caso haja deterioração clínica com diagnóstico estabelecido de síndrome de ativação macrofágica, deve ser iniciado o tratamento com anaquinra 1-2 mg/Kg até um máximo de 8 mg/Kg/dia.[21] O anaquinra é um inibidor do recetor da interleucina-1 que tem demonstrado eficácia no tratamento de doenças autoimunes, como a doença de Still do adulto, e no tratamento de casos de síndrome de ativação macrofágica.[78,79] Num estudo randomizado multicêntrico sobre a eficácia

do anaquinra na sépsis, apesar de não terem sido demonstrados efeitos benéficos na totalidade da população estudada, houve um subgrupo de doentes com sépsis e sinais de síndrome hemofagocítica, nomeadamente disfunção hepatobiliar e coagulação intravascular disseminada, em que a mortalidade baixou.[80] Este subgrupo representava 5.6% da população estudada, o que pode indicar o subdiagnóstico da síndrome hemofagocítica no adulto em contexto de cuidados intensivos.[80,81] Para além disso, estes dados demonstram o perfil de segurança do ponto de vista infecioso do fármaco, o que o pode tornar uma opção viável também na síndrome hemofagocítica secundária a infeção.[21] Se a resposta ao anaquinra na síndrome de ativação macrofágica for insuficiente ou se houver envolvimento do sistema nervoso central, deve ser considerado o uso de etoposido 150 mg/m^2 2 vezes por semana durante 2 semanas e depois 1 vez por semana durante 6 semanas.[21,35]

Tratamento específico da síndrome hemofagocítica secundária a infeção

Se a causa da síndrome hemofagocítica for infeciosa, deve ser também considerado o tratamento específico do agente, devendo incluir antibioterapia empírica, antifúngico, antivírico ou antiparasitário conforme o agente suspeito. O rituximab, quando combinado com o restante regime terapêutico da síndrome hemofagocítica, diminui os sintomas, reduz a carga viral e diminui a inflamação dos doentes com síndrome secundária a infeção por EBV.[82] Em doentes com infeção crónica por VIH, devem ser procurados linfomas e infeções oportunistas, sendo que o uso de corticosteroides está reservado a situações de inflamação muito severa.[35]

Tratamento específico da síndrome hemofagocítica secundária a neoplasia

Relativamente às etiologias neoplásicas, ainda é debatido se o foco inicial do tratamento deve ser na neoplasia ou na hiperinflamação da síndrome hemofagocítica. Idealmente, estas entidades deveriam ser tratadas em simultâneo, no entanto, devido à citopenia, às falências orgânicas ou à encefalopatia, causadas pela síndrome hemofagocítica, estes doentes podem ter contraindicação para quimioterapia.[83] Nestes casos, é preferível iniciar o tratamento específico da síndrome hemofagocítica, com corticosteroides, IVIG e etoposido e, só quando a função orgânica for restabelecida, começar o tratamento específico da neoplasia.[35,83]

O transplante de células tronco hematopoiéticas alogénico pode curar definitivamente a síndrome hemofagocítica primária, mas também pode ser feito em doentes com neoplasia hematológica de alto risco como tratamento de consolidação ou nos casos recidivantes da síndrome hemofagocítica.[35]

Tratamento de casos refratários

A ausência de resposta ao tratamento durante 2 a 3 semanas é um indicador de síndrome hemofagocítica refratária.

O regime de tratamento DEP consiste na associação da doxorrubicina lipossomal com etoposido e metilprednisolona em alta dose e, num estudo multicêntrico de 2015, demonstrou ser uma opção no tratamento de última linha na síndrome hemofagocítica refratária, apresentado uma taxa de resposta global de 76%.[29]

Tratamentos recentes

O desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento da síndrome hemofagocítica é essencial e vários avanços têm sido feitos nesse sentido.

O emapalumab é um anticorpo monoclonal IgG1 que inibe não competitivamente o IFN-γ e que recentemente recebeu aprovação da FDA em 2018 para o tratamento da síndrome hemofagocítica primária refratária, recorrente ou progressiva ou em doentes intolerantes à terapia convencional, em crianças e adultos. No entanto, apesar da aprovação no adulto, não foram realizados ensaios clínicos nesta população.[84] Decorre neste momento um ensaio clínico que procura avaliar a eficácia, segurança e farmacocinética em adultos com síndrome hemofagocítica secundária (NCT03985423).

O ruxolitinib, um inibidor oral da JAK1 e JAK2, apresenta eficácia no bloqueio da inflamação associada a síndrome hemofagocítica primária e secundária em modelos murinos.[85] Resultados preliminares de um ensaio clínico de fase II demonstram a atividade e segurança deste fármaco em doentes adultos refratários a outros tratamentos ou com doença recidivante, tendo um total de 6 doentes recuperado parcial ou totalmente da síndrome hemofagocítica, contudo deve-se ter em conta o reduzido número de participantes nesta análise.[43]

O alemtuzumab, um anticorpo anti-CD52, também demonstrou eficácia como terapêutica de última linha em idades pediátricas, estando neste momento a decorrer um ensaio de fase II em doentes adultos com leucemia e síndrome hemofagocítica (NCT02385110).[86]

Prognóstico

Apesar da evolução do reconhecimento e tratamento da síndrome hemofagocítica, a mortalidade no adulto é bastante elevada e está reportada entre os 42% e 75%.[87,88]

Os fatores de pior prognóstico comportam a idade avançada, o sexo masculino, a presença de neoplasia, esplenomegalia, trombocitopenia, creatinina elevada, tempo de protrombina elevado, hiperferritinemia e hipofibrinogenemia, coagulação vascular disseminada, adenopatias, leucopenia e hiponatremia severa.[10,89,90] Dentro das causas infeciosas, as infeções bacterianas ou por vários microrganismos apresentam pior prognóstico.[10] Por outro lado, o reconhecimento e tratamento precoce contribui positivamente para a sobrevivência destes doentes.[90]

Considerações finais

A síndrome hemofagocítica no adulto é uma entidade mais prevalente do que o que se estimava, podendo haver uma percentagem importante de doentes em cuidados intensivos com disfunção orgânica causada por mecanismo pró-inflamatórios, que beneficiem de tratamento imunossupressor. Também fica evidente a necessidade de adaptar e melhorar as ferramentas e critérios de diagnóstico, de forma a aumentar a sua sensibilidade e especificidade e garantir o tratamento atempado.

A determinação da causa específica da síndrome hemofagocítica em cada doente é essencial e, cada vez mais, há uma tendência maior para a existência de protocolos terapêuticos que tenham em consideração a maior variabilidade etiológica que esta síndrome tem nos adultos. Fica também claro que há uma série de fármacos inovadores que têm potencial para ser uma alternativa mais eficaz e menos tóxica aos esquemas clássicos de tratamento. Contudo, mantêm-se a necessidade de estudos randomizados em larga escala. Apesar destes esforços, a síndrome hemofagocítica continua a ter uma elevada taxa de mortalidade e a ser um enorme desafio clínico no mundo da medicina atual.

Apêndice

Tabela I

Diagnóstico de síndrome hemofagocítica se critério 1 ou critério 2
1. Diagnóstico molecular consistente com síndrome hemofagocítica
2. Critérios diagnósticos de síndrome hemofagocítica (pelo menos 5 de 8 critérios cumpridos)
Febre
Esplenomegalia
Citopenias (com afetação de pelo menos 2 linhagens do sangue periférico)
Hemoglobina <90 g/L
Plaquetas <100x10^9/L
Neutrófilos <1x10^9/L
Hipertrigliceridemia e/ou hipofibrinogenemia
Triglicerídeos em jejum >265 mg/dL
Fibrinogénio <1.5 g/L
Hemofagocitose na medula óssea, baço ou nódulos linfáticos
Atividade das células NK baixa ou ausente
Ferritina >500 µg/L
sIL-2R ≥2400 U/mL

Tabela I - Critérios de diagnóstico HLH-2004

Tabela II

Parâmetro	**Número de pontos**
Imunossupressão conhecida	0 (não) ou 18 (sim)
Temperatura (ºC)	0 (<38.4), 33 (38.4-39.4) ou 49 (>39.4)
Organomegalia	0 (não), 23 (hepatomegalia ou esplenomegalia) ou 38 (hepatomegalia e esplenomegalia)
Número de citopenias	0 (1 linhagem), 24 (2 linhagens) ou 34 (3 linhagens)
Ferritina (µg/L)	0 (<2000), 35 (2000-6000) ou 50 (>6000)
Triglicerídeos (mmol/L)	0 (<1.5), 44 (1.5-4) ou 64 (>4)
Fibrinogénio (g/L)	0 (>2.5) ou 30 (≤2.5)
Aspartato aminotransferase (U/L)	0 (<30) ou 19 (≥30)
Hemofagocitose no aspirado medular	0 (não) ou 35 (sim)

Tabela II - Parâmetros e pontos do Hscore

Bibliografia

1. Henter JI, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;48(2):124-131.
2. Malinowska I, Machaczka M, Popko K, Siwicka A, Salamonowicz M, Nasilowska-Adamska B. Hemophagocytic syndrome in children and adults. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2014;62(5):385-394.
3. Farquhar JW, Claireaux AE. Familial haemophagocytic reticulosis. *Arch Dis Child.* 1952;27(136):519-525.
4. Henter JI, Arico M, Egeler RM, et al. HLH-94: a treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis. HLH study Group of the Histiocyte Society. *Med Pediatr Oncol.* 1997;28(5):342-347.
5. Emile JF, Abla O, Fraitag S, et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood.* 2016;127(22):2672-2681.
6. Sepulveda FE, de Saint Basile G. Hemophagocytic syndrome: primary forms and predisposing conditions. *Curr Opin Immunol.* 2017;49:20-26.
7. Jin Z, Wang Y, Wang J, et al. Primary hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: the utility of family surveys in a single-center study from China. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):17.
8. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Lopez-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet.* 2014;383(9927):1503-1516.
9. Birndt S, Schenk T, Heinevetter B, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: collaborative analysis of 137 cases of a nationwide German registry. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2020;146(4):1065-1077.
10. Brito-Zeron P, Kostov B, Moral-Moral P, et al. Prognostic Factors of Death in 151 Adults With Hemophagocytic Syndrome: Etiopathogenically Driven Analysis. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2018;2(3):267-276.
11. Mallick B, Daniel P, Dutta U. Hepatitis A infection related haemophagocytic syndrome: a case report and systematic review. *Trop Doct.* 2019;49(3):234-238.
12. Kalmuk J, Matar S, Feng G, Kilb E, Lim MY. Parvovirus B19-induced hemophagocytic lymphohistiocytosis: Case report and review of the literature. *Clin Case Rep.* 2019;7(11):2076-2081.
13. Dlela M, Turki O, Bahloul M, Kallel H, Jedidi I, Bouaziz M. Haemophagocytic lymphohistiocytosis induced by A/H1N1 influenza. *Presse Med.* 2019;48(5):576-578.
14. Grateau G, Bachmeyer C, Blanche P, et al. Haemophagocytic syndrome in patients infected with the human immunodeficiency virus: nine cases and a review. *J Infect.* 1997;34(3):219-225.
15. Fardet L, Lambotte O, Meynard JL, et al. Reactive haemophagocytic syndrome in 58 HIV-1-infected patients: clinical features, underlying diseases and prognosis. *AIDS.* 2010;24(9):1299-1306.
16. Lerolle N, Laanani M, Galicier L, et al. Factors associated with tuberculosis-associated haemophagocytic syndrome: a multicentre case-control study. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2020;24(1):124-130.
17. Machaczka M, Vaktnas J, Klimkowska M, Hagglund H. Malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: a retrospective population-based analysis from a single center. *Leuk Lymphoma.* 2011;52(4):613-619.
18. Ishii E, Ohga S, Imashuku S, et al. Nationwide survey of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. *Int J Hematol.* 2007;86(1):58-65.
19. Lorenz F, Klimkowska M, Pawlowicz E, Bulanda Brustad A, Erlanson M, Machaczka M. Clinical characteristics, therapy response, and outcome of 51 adult patients with hematological malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single institution experience. *Leuk Lymphoma.* 2018;59(8):1840-1850.

20. Vick EJ, Patel K, Prouet P, Martin MG. Proliferation through activation: hemophagocytic lymphohistiocytosis in hematologic malignancy. *Blood Adv.* 2017;1(12):779-791.
21. Carter SJ, Tattersall RS, Ramanan AV. Macrophage activation syndrome in adults: recent advances in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(1):5-17.
22. Arlet JB, Le TH, Marinho A, et al. Reactive haemophagocytic syndrome in adult-onset Still's disease: a report of six patients and a review of the literature. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(12):1596-1601.
23. Fukaya S, Yasuda S, Hashimoto T, et al. Clinical features of haemophagocytic syndrome in patients with systemic autoimmune diseases: analysis of 30 cases. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(11):1686-1691.
24. Coburn ES, Siegel CA, Winter M, Shah ED. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Occurring in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review. *Dig Dis Sci.* 2020.
25. Karras A, Thervet E, Legendre C, Groupe Cooperatif de transplantation d'Ile de F. Hemophagocytic syndrome in renal transplant recipients: report of 17 cases and review of literature. *Transplantation.* 2004;77(2):238-243.
26. Esmaili H, Mostafidi E, Mehramuz B, Ardalan M, Mohajel-Shoja M. An update on renal involvement in hemophagocytic syndrome (macrophage activation syndrome). *J Nephropathol.* 2016;5(1):8-14.
27. Song Y, Wang JS, Wang YN, Wang Z. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis during the Postpartum Stage of Pregnancy: A Report of Eight Cases. *Acta Haematol.* 2019;141(1):55-60.
28. Kim T, Kulick CG, Kortepeter CM, Brinker A, Waldron P. Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with the use of lamotrigine. *Neurology.* 2019;92(21):e2401-e2405.
29. Wang Y, Huang W, Hu L, et al. Multicenter study of combination DEP regimen as a salvage therapy for adult refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood.* 2015;126(19):2186-2192.
30. Humblet-Baron S, Franckaert D, Dooley J, et al. IL-2 consumption by highly activated CD8 T cells induces regulatory T-cell dysfunction in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(1):200-209 e208.
31. Jenkins MR, Rudd-Schmidt JA, Lopez JA, et al. Failed CTL/NK cell killing and cytokine hypersecretion are directly linked through prolonged synapse time. *J Exp Med.* 2015;212(3):307-317.
32. Schulert GS, Cron RQ. The genetics of macrophage activation syndrome. *Genes Immun.* 2020.
33. Wang Y, Wang Z, Zhang J, et al. Genetic features of late onset primary hemophagocytic lymphohistiocytosis in adolescence or adulthood. *PLoS One.* 2014;9(9):e107386.
34. Miao Y, Zhu HY, Qiao C, et al. Pathogenic Gene Mutations or Variants Identified by Targeted Gene Sequencing in Adults With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Front Immunol.* 2019;10:395.
35. La Rosee P, Horne A, Hines M, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood.* 2019;133(23):2465-2477.
36. Jordan MB, Hildeman D, Kappler J, Marrack P. An animal model of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): CD8+ T cells and interferon gamma are essential for the disorder. *Blood.* 2004;104(3):735-743.
37. Canna SW, Behrens EM. Not all hemophagocytes are created equally: appreciating the heterogeneity of the hemophagocytic syndromes. *Curr Opin Rheumatol.* 2012;24(1):113-118.
38. Zoller EE, Lykens JE, Terrell CE, et al. Hemophagocytosis causes a consumptive anemia of inflammation. *J Exp Med.* 2011;208(6):1203-1214.

39. Canna SW, Wrobel J, Chu N, Kreiger PA, Paessler M, Behrens EM. Interferon-gamma mediates anemia but is dispensable for fulminant toll-like receptor 9-induced macrophage activation syndrome and hemophagocytosis in mice. *Arthritis Rheum.* 2013;65(7):1764-1775.
40. Mazodier K, Marin V, Novick D, et al. Severe imbalance of IL-18/IL-18BP in patients with secondary hemophagocytic syndrome. *Blood.* 2005;106(10):3483-3489.
41. Osugi Y, Hara J, Tagawa S, et al. Cytokine production regulating Th1 and Th2 cytokines in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood.* 1997;89(11):4100-4103.
42. Das R, Guan P, Sprague L, et al. Janus kinase inhibition lessens inflammation and ameliorates disease in murine models of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood.* 2016;127(13):1666-1675.
43. Ahmed A, Merrill SA, Alsawah F, et al. Ruxolitinib in adult patients with secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis: an open-label, single-centre, pilot trial. *Lancet Haematol.* 2019;6(12):e630-e637.
44. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014;6(10):a016295.
45. Cifaldi L, Prencipe G, Caiello I, et al. Inhibition of natural killer cell cytotoxicity by interleukin-6: implications for the pathogenesis of macrophage activation syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(11):3037-3046.
46. Ammann S, Lehmberg K, Zur Stadt U, et al. Primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis have different patterns of T-cell activation, differentiation and repertoire. *Eur J Immunol.* 2017;47(2):364-373.
47. Takeuchi A, Saito T. CD4 CTL, a Cytotoxic Subset of CD4(+) T Cells, Their Differentiation and Function. *Front Immunol.* 2017;8:194.
48. Kirino Y, Takeno M, Iwasaki M, et al. Increased serum HO-1 in hemophagocytic syndrome and adult-onset Still's disease: use in the differential diagnosis of hyperferritinemia. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(3):R616-624.
49. Miyazaki T, Kirino Y, Takeno M, et al. Serum HO-1 is useful to make differential diagnosis of secondary hemophagocytic syndrome from other similar hematological conditions. *Int J Hematol.* 2010;91(2):229-237.
50. Schaer DJ, Schaer CA, Schoedon G, Imhof A, Kurrer MO. Hemophagocytic macrophages constitute a major compartment of heme oxygenase expression in sepsis. *Eur J Haematol.* 2006;77(5):432-436.
51. Stephan F, Thioliere B, Verdy E, Tulliez M. Role of hemophagocytic histiocytosis in the etiology of thrombocytopenia in patients with sepsis syndrome or septic shock. *Clin Infect Dis.* 1997;25(5):1159-1164.
52. Creput C, Galicier L, Buyse S, Azoulay E. Understanding organ dysfunction in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Intensive Care Med.* 2008;34(7):1177-1187.
53. Otrock ZK, Grossman BJ, Eby CS. Transfusion requirements and 30-day mortality predictors for adult hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Int J Hematol.* 2018;108(5):485-490.
54. Naymagon L, Tremblay D, Mascarenhas J. Reevaluating the role of ferritin in the diagnosis of adult secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Haematol.* 2020;104(4):344-351.
55. Valade S, Mariotte E, Azoulay E. Coagulation Disorders in Hemophagocytic Lymphohistiocytosis/Macrophage Activation Syndrome. *Crit Care Clin.* 2020;36(2):415-426.
56. Dong J, Xie F, Jia L, et al. Clinical characteristics of liver failure with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Sci Rep.* 2019;9(1):8125.
57. Barbier L, Ferhat M, Salame E, et al. Interleukin-1 Family Cytokines: Keystones in Liver Inflammatory Diseases. *Front Immunol.* 2019;10:2014.
58. Kim J, Yoo SW, Kang SR, Bom HS, Song HC, Min JJ. Clinical implication of F-18 FDG PET/CT in patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Ann Hematol.* 2014;93(4):661-667.

59. Tsuji T, Hirano T, Yamasaki H, Tsuji M, Tsuda H. A high sIL-2R/ferritin ratio is a useful marker for the diagnosis of lymphoma-associated hemophagocytic syndrome. *Ann Hematol.* 2014;93(5):821-826.
60. Olin RL, Nichols KE, Naghashpour M, et al. Successful use of the anti-CD25 antibody daclizumab in an adult patient with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Hematol.* 2008;83(9):747-749.
61. Song Y, Pei RJ, Wang YN, Zhang J, Wang Z. Central Nervous System Involvement in Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adults: A Retrospective Analysis of 96 Patients in a Single Center. *Chin Med J (Engl).* 2018;131(7):776-783.
62. Cai G, Wang Y, Liu X, Han Y, Wang Z. Central nervous system involvement in adults with haemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-center study. *Ann Hematol.* 2017;96(8):1279-1285.
63. Zerah ML, DeWitt CA. Cutaneous findings in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Dermatology.* 2015;230(3):234-243.
64. Valade S, Azoulay E, Galicier L, et al. Coagulation Disorders and Bleedings in Critically Ill Patients With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(40):e1692.
65. Aulagnon F, Lapidus N, Canet E, et al. Acute kidney injury in adults with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Kidney Dis.* 2015;65(6):851-859.
66. Seguin A, Galicier L, Boutboul D, Lemiale V, Azoulay E. Pulmonary Involvement in Patients With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Chest.* 2016;149(5):1294-1301.
67. Popeskou S, Gavillet M, Demartines N, Christoforidis D. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and Gastrointestinal Bleeding: What a Surgeon Should Know. *Case Rep Surg.* 2015;2015:745848.
68. Hayden A, Lin M, Park S, et al. Soluble interleukin-2 receptor is a sensitive diagnostic test in adult HLH. *Blood Adv.* 2017;1(26):2529-2534.
69. Schram AM, Campigotto F, Mullally A, et al. Marked hyperferritinemia does not predict for HLH in the adult population. *Blood.* 2015;125(10):1548-1552.
70. Lachmann G, Knaak C, Vorderwulbecke G, et al. Hyperferritinemia in Critically Ill Patients. *Crit Care Med.* 2020;48(4):459-465.
71. Belfeki N, Strazzulla A, Picque M, Diamantis S. Extreme hyperferritinemia: etiological spectrum and impact on prognosis. *Reumatismo.* 2020;71(4):199-202.
72. Zhou J, Zhou J, Shen DT, Goyal H, Wu ZQ, Xu HG. Development and validation of the prognostic value of ferritin in adult patients with Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):71.
73. Fardet L, Coppo P, Kettaneh A, Dehoux M, Cabane J, Lambotte O. Low glycosylated ferritin, a good marker for the diagnosis of hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheum.* 2008;58(5):1521-1527.
74. Hejblum G, Lambotte O, Galicier L, et al. A web-based delphi study for eliciting helpful criteria in the positive diagnosis of hemophagocytic syndrome in adult patients. *PLoS One.* 2014;9(4):e94024.
75. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(9):2613-2620.
76. Allen CE, McClain KL. Pathophysiology and epidemiology of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2015;2015:177-182.
77. Bubik RJ, Barth DM, Hook C, et al. Clinical outcomes of adults with hemophagocytic lymphohistiocytosis treated with the HLH-04 protocol: a retrospective analysis. *Leuk Lymphoma.* 2020:1-9.
78. Hong D, Yang Z, Han S, Liang X, Ma K, Zhang X. Interleukin 1 inhibition with anakinra in adult-onset Still disease: a meta-analysis of its efficacy and safety. *Drug Des Devel Ther.* 2014;8:2345-2357.

79. Parisi F, Paglionico A, Varriano V, Ferraccioli G, Gremese E. Refractory adult-onset Still disease complicated by macrophage activation syndrome and acute myocarditis: A case report treated with high doses (8 mg/kg/d) of anakinra. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(24):e6656.
80. Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, et al. Interleukin-1 Receptor Blockade Is Associated With Reduced Mortality in Sepsis Patients With Features of Macrophage Activation Syndrome: Reanalysis of a Prior Phase III Trial. *Crit Care Med.* 2016;44(2):275-281.
81. Lachmann G, Spies C, Schenk T, Brunkhorst FM, Balzer F, La Rosee P. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: Potentially Underdiagnosed in Intensive Care Units. *Shock.* 2018;50(2):149-155.
82. Chellapandian D, Das R, Zelley K, et al. Treatment of Epstein Barr virus-induced haemophagocytic lymphohistiocytosis with rituximab-containing chemo-immunotherapeutic regimens. *Br J Haematol.* 2013;162(3):376-382.
83. Daver N, McClain K, Allen CE, et al. A consensus review on malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Cancer.* 2017;123(17):3229-3240.
84. Vallurupalli M, Berliner N. Emapalumab for the treatment of relapsed/refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood.* 2019;134(21):1783-1786.
85. Albeituni S, Verbist KC, Tedrick PE, et al. Mechanisms of action of ruxolitinib in murine models of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood.* 2019;134(2):147-159.
86. Marsh RA, Allen CE, McClain KL, et al. Salvage therapy of refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis with alemtuzumab. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60(1):101-109.
87. Riviere S, Galicier L, Coppo P, et al. Reactive hemophagocytic syndrome in adults: a retrospective analysis of 162 patients. *Am J Med.* 2014;127(11):1118-1125.
88. Li F, Yang Y, Jin F, et al. Clinical characteristics and prognostic factors of adult hemophagocytic syndrome patients: a retrospective study of increasing awareness of a disease from a single-center in China. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:20.
89. Zhang Q, Li L, Zhu L, et al. Adult onset haemophagocytic lymphohistiocytosis prognosis is affected by underlying disease: analysis of a single-institution series of 174 patients. *Swiss Med Wkly.* 2018;148:w14641.
90. 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(6):897-904.