

Esplenectomía como tratamiento quirúrgico definitivo para linfohistiocitosis hemofagocítica

Splenectomy as definitive surgical treatment for hemophagocytic lymphohistiocytosis

José Luis Beristain-Hernández^{1a}, Arni Alejandro Mendoza-Soto^{1b}, María de los Ángeles Macías-Clavijo^{2c}

Resumen

Introducción: el síndrome hemofagocítico o linfohistiocitosis hemofagocítica (LH) es una hiperactivación inmune de etiología multifactorial, caracterizada por activación excesiva de linfocitos y macrófagos, así como por numerosas citocinas proinflamatorias. Tiene una presentación clínica poco específica y muy variable, y la esplenomegalia es una de las manifestaciones clínicas. Debido a su naturaleza puede manifestarse durante la infancia o la vida adulta, por lo que es una enfermedad de complejidad diagnóstica y terapéutica.

Caso clínico: paciente del sexo masculino de 38 años sin comorbilidades, quien presentó dolor abdominal, coluria, fiebre > 38 °C y diaforesis de más de 10 días de evolución. Se le hizo aspirado de médula ósea como parte del abordaje diagnóstico con datos compatibles con hemofagocitosis y citopenias. El manejo inmunosupresor no mostró la respuesta esperada, por lo que se hizo esplenectomía abierta como última opción terapéutica con adecuado control hematológico. Se hizo una revisión documental de la enfermedad y de las opciones terapéuticas con énfasis en el manejo quirúrgico en caso de refractariedad al tratamiento médico.

Conclusiones: la esplenectomía aumenta la tasa de supervivencia general y el tiempo libre de progresión de la LH, aunque no hay todavía estudios para determinar con certeza el tiempo ideal para hacer una esplenectomía en pacientes con pancitopenia sin esplenomegalia que padezcan síndrome hemofagocítico.

Abstract

Background: Hemophagocytic syndrome or hemophagocytic lymphohistiocytosis (HL) is an immune hyperactivation of multifactorial etiology, characterized by excessive activation of lymphocytes and macrophages, as well as numerous pro-inflammatory cytokines. It has a non-specific and highly variable clinical presentation, with splenomegaly being one of the clinical manifestations. Due to its nature, it can manifest during childhood or adult life, which is why it is a disease of diagnostic and therapeutic complexity.

Clinical case: 38-year-old male patient without comorbidities, who presented with abdominal pain, choluria, fever > 38 °C and diaphoresis of more than 10 days of evolution. A bone marrow aspirate was performed as part of the diagnostic approach with data compatible with hemophagocytosis and cytopenias. The immunosuppressive management did not show the expected response, which is why an open splenectomy was performed as the last therapeutic option with adequate hematological control. A documentary review of the disease was carried out, and of the therapeutic options, emphasizing surgical management in case of refractoriness to medical treatment.

Conclusions: Splenectomy increases the overall survival rate and the time free of HL progression, even though there are still no studies to determine with certainty the ideal time to perform a splenectomy in patients with pancytopenia without splenomegaly who suffer from hemophagocytic syndrome.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional La Raza, Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”, Servicio de Cirugía General, Departamento de Cirugía Hepatobiliar y Pancreática. Ciudad de México, México

²Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional La Raza, Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”, Servicio de Patología. Ciudad de México, México

ORCID: 0000-0002-7628-2177^a, 0009-0004-0812-9658^b, 0000-0003-2039-9285^c

Palabras clave

Linfohistiocitosis Hemofagocítica
Hemofagocitosis
Hiperferritinemia
Pancitopenia
Esplenectomía

Keywords

Hemophagocytic, Lymphohistiocytosis
Hemophagocytosis
Hyperferritinemia
Pancytopenia
Splenectomy

Fecha de recibido: 27/04/2023

Fecha de aceptado: 16/08/2023

Comunicación con:

José Luis Beristain Hernández

 jlberistain@yahoo.com

 55 5724 5900, extensión: 23169

Cómo citar este artículo: Beristain-Hernández JL, Mendoza-Soto AA, Macías-Clavijo MA. Esplenectomía como tratamiento quirúrgico definitivo para linfohistiocitosis hemofagocítica. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2024;62(1):e5257. doi: 10.5281/zenodo.10278159

Introducción

El síndrome hemofagocítico o linfohistiocitosis hemofagocítica es un síndrome caracterizado por una hiperactivación de la respuesta inmune desregulada.¹ Perteneció al amplio grupo de enfermedades por linfohistiocitosis hemofagocítica. Hay dos formas clínicas de presentación, la secundaria o adquirida y la primaria o familiar. Esta última es autosómica recesiva y tiene una incidencia de 1 en cada 50,000 nacidos vivos.² En 1939 Scott y Robb-Smith describieron un trastorno que presentaba eritrofagocitosis por proliferación de histiocitos en el sistema linforreticular.^{3,4}

Los síntomas principales son fiebre, hepatoesplenomegalia y citopenias, mientras que los marcadores bioquímicos incluyen hipertrigliceridemia, hiperferritinemia, así como niveles altos de la cadena alfa del receptor de interleucina-2 soluble e hipofibrinogenemia.⁵

El detrimento de la función de las células *natural killer* (NK) y las células T citotóxicas es característico tanto de la forma adquirida como de la forma genética. Entre los desencadenantes más frecuentes están los agentes infecciosos, que en su mayoría pertenecen al grupo del virus herpes.⁶

La forma primaria se presenta en la infancia debido a mutaciones genéticas autosómicas recesivas que afectan la efectividad de la perforina y producen disfunción de las células NK, las T CD8+ y las T CD4+; como resultado, se produce aumento descontrolado de citocinas proinflamatorias que activa los macrófagos con la subsecuente destrucción celular.^{6,7} La forma secundaria se presenta en adultos de cualquier edad (en promedio a los 50 años), secundaria a una enfermedad aguda desencadenante: la etiología más frecuente son las infecciones virales en 29%, los procesos malignos en 27%, las enfermedades reumatológicas en 7% y los síndromes de deficiencia inmune en 6%.^{4,7} El virus más común asociado a linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria es el virus de Epstein-Barr.^{8,9}

Caso clínico

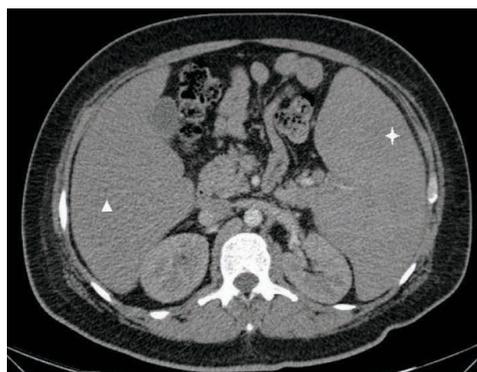
Paciente hombre de 38 años de edad sin antecedentes de importancia, cuyo padecimiento comenzó con dolor abdominal en hemiabdomen izquierdo, asociado a coluria y fiebre > 38 °C de predominio vespertino y nocturno, acompañada de diaforesis nocturna de más de 10 días de evolución. Posteriormente se agregó debilidad generalizada, saciedad temprana, petequias, ictericia conjuntival, coluria y prurito generalizado, por lo que acudió a valoración médica y fue ingresado al Servicio de Medicina Interna para protocolo diagnóstico.

Se le hicieron estudios de laboratorio: eritrocitos 2.6 M/mL, hemoglobina 7.7 g/dL, hematocrito 22.4%, leucocitos 2200, neutrófilos absolutos $0.957 \times 10^9/L$, linfocitos $0.919 \times 10^9/L$, plaquetas 33,000. Ferritina 1309.74 ng/mL, fibrinógeno 120 mg/dL, triglicéridos 181 mg/dL, AST 136.8 U/L, ALT 72.8 U/L, GGT 695.6 U/L, BT 2.27 mg/dL, BD 1.54 mg/dL, BI 0.72 mg/dL. Panel viral y TORCH negativo; ANAs negativos; anti-CCP, anti-RO, anti-La, anti-Smith y anticoagulante lúpico negativos, mielocultivo sin desarrollo.

Se le hizo una tomografía axial computarizada de abdomen simple en la que se apreció hepatomegalia leve, esplenomegalia severa y un bazo accesorio en el borde inferior (figuras 1 y 2).

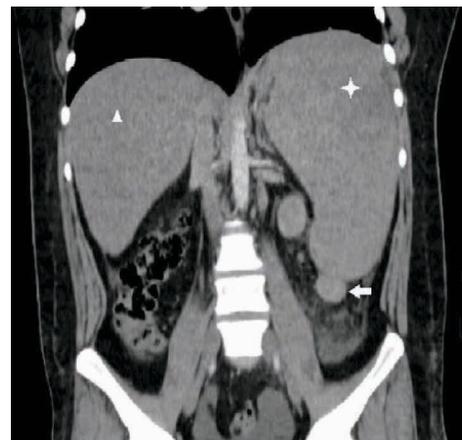
Se efectuó biopsia de médula ósea sin datos de infiltración de proceso linfoproliferativo, con producción de las

Figura 1 Tomografía axial de abdomen con contraste intravenoso



El triángulo muestra la localización del hígado; la estrella, la esplenomegalia

Figura 2 Tomografía coronal de abdomen con contraste intravenoso



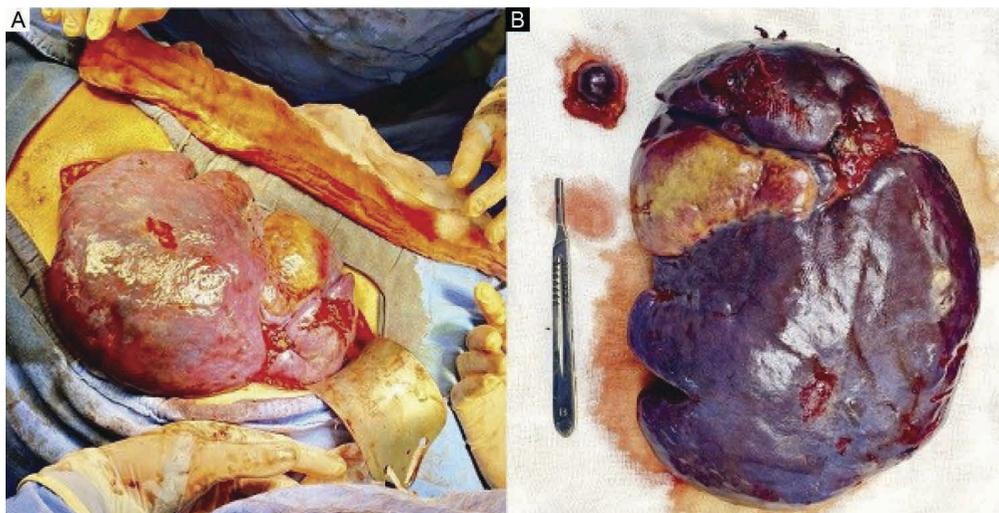
El triángulo identifica al hígado, la estrella a la esplenomegalia y la flecha al bazo accesorio

3 series y presencia de blastos en el 10%. El aspirado de médula ósea con datos fue compatible con hemofagocitosis e inmunohistoquímica con CD25 elevada 4.4 UI/L (normal 2.2 UI/L). Se inició manejo inmunosupresor con muy poca respuesta al tratamiento y ante la persistencia de citopenias, el Servicio de Medicina Interna solicitó valoración al Servicio de Cirugía General, el cual valoró el caso del paciente y por las dimensiones reportadas en la tomografía, que eran consistentes con una esplenomegalia severa, se decidió programarlo para una esplenectomía abierta; de la misma forma, previo al procedimiento quirúrgico y de acuerdo con lo sugerido por Hematología, se le transfundieron paquetes globulares y aféresis plaquetarias para corregir la anemia y mejorar los niveles séricos de plaquetas antes de la intervención quirúrgica.

Relativo a las vacunas, le fueron administradas profilaxis para organismos encapsulados 4 semanas después del egreso hospitalario. Dado que el paciente requería manejo quirúrgico de forma prioritaria, se decidió realizar la vacunación de forma electiva.

Durante la intervención quirúrgica, se encontró bazo de 25 x 15 cm, con infarto en el polo superior, arteria esplénica única de 1 cm de diámetro y de tipo distributiva, hígado que macroscópicamente mostró forma y coloración habitual. Se hizo esplenectomía abierta con biopsia de hígado de segmento IVB, con un total de sangrado transquirúrgico de 1000 cc, incluida la pieza quirúrgica. Durante el transquirúrgico no se requirió de transfusión de hemoderivados; no obstante, en vigilancia postoperatoria hubo adecuada evolución, el paciente requirió de aféresis plaquetarias por alto riesgo de sangrado (que se le proveyó en conjunto con Medicina Interna), con controles hematológicos seriados que exhibieron aumento de la concentración plaquetaria (figura 3).

Figura 3 Esplenectomía abierta



A: bazo de 25 x 15 cm con infarto en el polo superior; B: bazo accesorio

El resultado histopatológico y de inmunohistoquímica de las piezas quirúrgicas reportó bazo de 1620 g con hipoplasia de la pulpa blanca y roja, abundantes macrófagos y hemofagocitosis compatible con síndrome hemofagocítico (figura 4); un bazo accesorio de 3.5 cm de diámetro; CD68 positivo en macrófagos sinusoidales; MPO positivo reactivo; CD45 positivo reactivo; CD68 positivo en macrófagos sinusoidales; CD163 positivo en macrófagos sinusoidales; EBV negativo (figura 5).

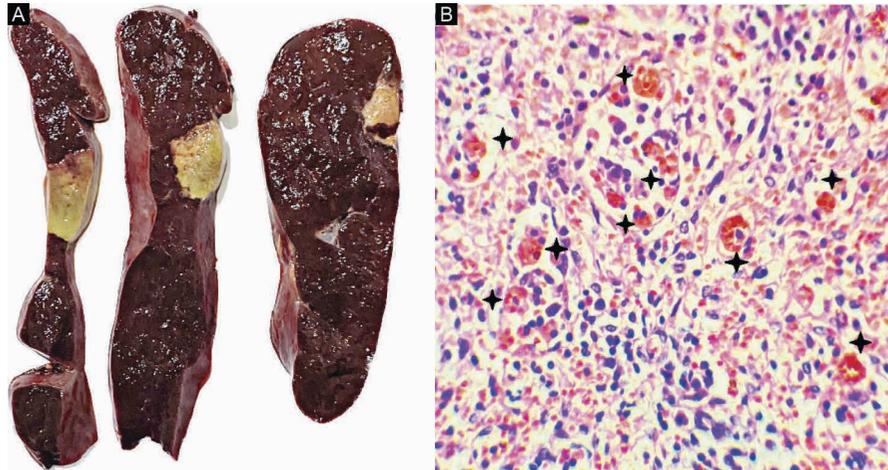
La biopsia hepática presentó hepatitis crónica sin fibrosis, hepatitis lobulillar, sin que se observaran células malignas; CD20 positivo en espacios porta; CD3 positivo en espacios porta y parénquima; CD68 positivo en macrófagos con hemofagocitosis; CD38 negativo; EBV negativo; LMP1 negativo.

Discusión

El síndrome hemofagocítico o linfohistiocitosis hemofagocítica es un síndrome que se caracteriza por una activación excesiva y descontrolada de la respuesta inmune; hay dos formas clínicas de presentación: la primaria o familiar y la secundaria o adquirida.^{1,2}

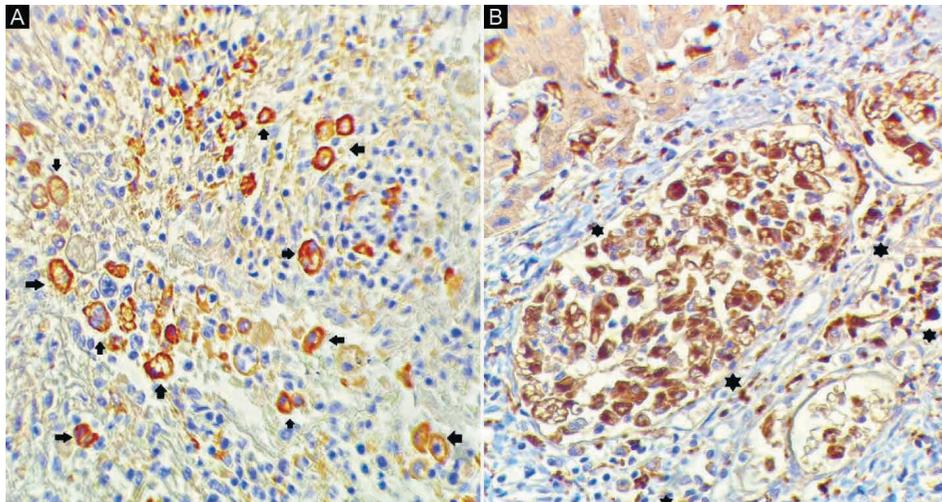
En la forma primaria, el gen *PRF1* codifica para la perforina; no obstante, se han descrito otras mutaciones que regulan la actividad linfocitaria, como *UNC13D*, *STX11* y *STXBP2*. Aproximadamente entre el 20 y el 40% de los casos presentan mutaciones en el gen *PRF1*; en la presentación secundaria, aunque se entiende como una alteración adquirida, se han reportado polimorfismos genéticos en 14% de los casos.^{7,10,11,12}

Figura 4 Vista macroscópica de corte lateral del bazo del paciente



A: vista macroscópica de corte lateral del bazo con zona de infarto en polo superior. B: corte histológico del bazo donde se observan abundantes macrófagos con hemofagocitosis (señalada con las estrellas negras)

Figura 5 Inmunohistoquímica del bazo del paciente



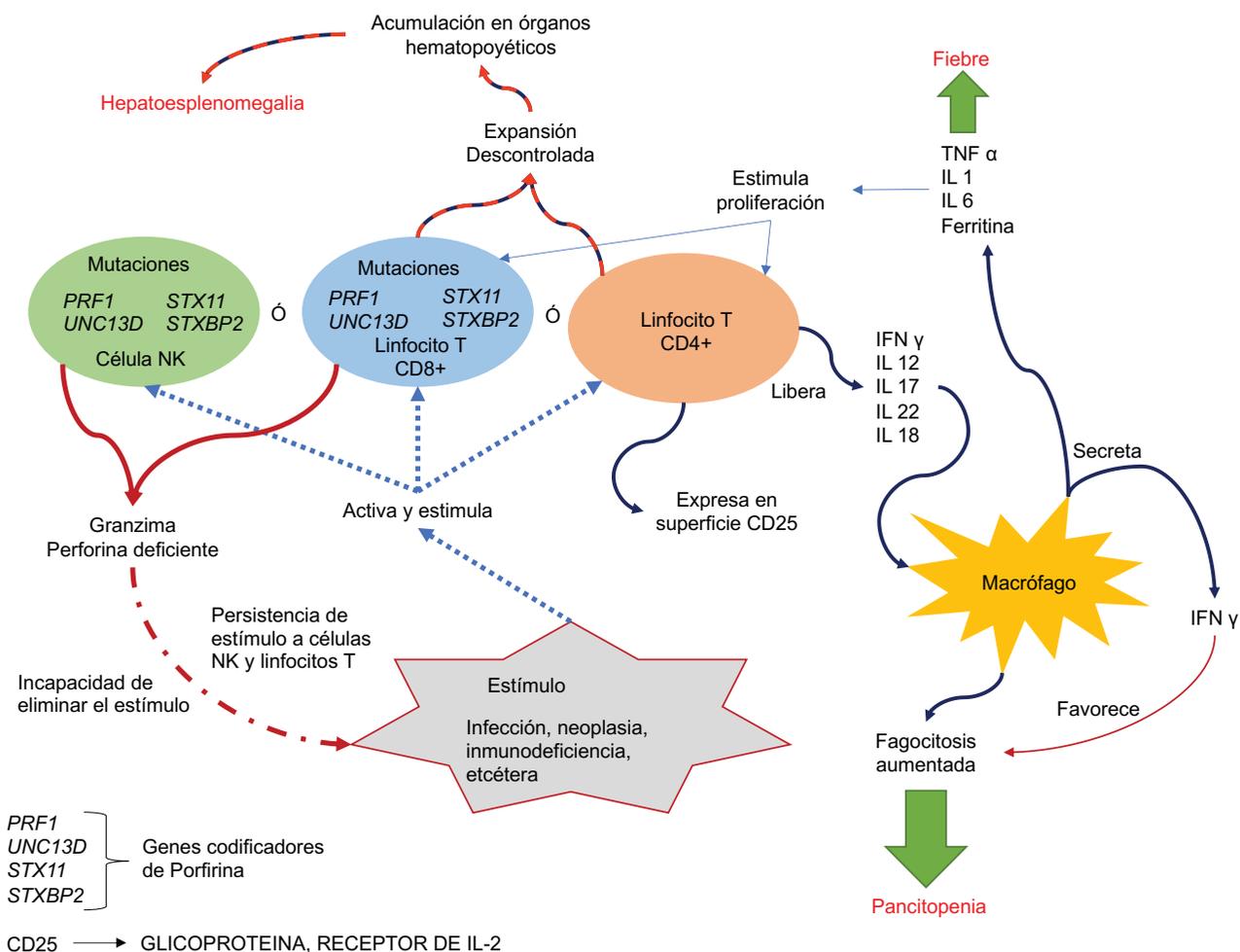
A: inmunohistoquímica del bazo en la que se observan macrófagos con hemofagocitosis (flechas negras). B: inmunohistoquímica de biopsia de hígado con hepatitis lobulillar y macrófagos con hemofagocitosis (estrellas negras)

En una respuesta inmune habitual, las células NK y los linfocitos T CD8⁺ producen enzimas citolíticas: perforina y granzima. Las perforinas forman poros en la membrana celular que producen desestabilización celular por cambios osmóticos y permiten la entrada de granzima, lo cual culmina en la degradación celular; los linfocitos T CD4⁺ liberan citocinas que favorecen la activación y expansión continua de los macrófagos.⁷

La alteración en la codificación de la perforina conlleva a su deficiencia, lo cual da como resultado un fracaso en la

eliminación de las células presentadas.¹⁰ La presentación persistente de antígenos favorece una expansión y activación descontrolada de linfocitos T y promueve la activación de más linfocitos y macrófagos activados sistémicamente, con lo que aumenta la producción de citocinas proinflamatorias, como el IFN gamma, IL-6, IL-10, IL-12, IL-18 y TNF alfa (figura 6).^{11,10} La infiltración de órganos hematopoyéticos y la fagocitosis excesiva por los macrófagos en la médula ósea, hígado, entre otros, dan como resultado las características clínicas del síndrome.^{4,10}

Figura 6 Ilustración esquemática sobre la fisiopatología de la linfohistiocitosis hemofagocítica que muestra la activación excesiva y descontrolada de macrófagos y linfocitos causada por una deficiencia en la codificación de la perforina



En 1991, la Sociedad de Histiocitos sugirió criterios diagnósticos; no obstante, debido a la ambigüedad de los síntomas y a que aparecen de forma secuencial, se hace difícil el diagnóstico del síndrome hemofagocítico.¹³ La última actualización de los criterios diagnósticos fue en 2004 y en ella se estipuló que ya no era requerida la presencia de hemofagocitosis comprobada por biopsia.⁷ Para establecer el diagnóstico de linfohistiocitosis hemofagocítica, con base en los criterios del 2004, solo se requiere cumplir el punto 1 o el punto 2, los cuales se describen a continuación.^{7,13}

Criterios diagnósticos de HLH-2004

1. Diagnóstico molecular compatible con linfohistiocitosis hemofagocítica.
2. Criterios de diagnóstico para linfohistiocitosis hemofagocítica: al menos 5 de 8 de los siguientes:

- a) Fiebre ≥ 38.5 °C durante 7 días o más.
- b) Esplenomegalia ≥ 3 dedos de ancho por debajo del margen subcostal izquierdo.
- c) Citopenias que afectan a ≥ 2 de 3 linajes en sangre periférica.
 - Hemoglobina < 9 g/L.
 - Plaquetas $< 100 \times 10^9$ /L.
 - Recuento absoluto de neutrófilos $< 1.0 \times 10^9$ /L.
- d) Hipertrigliceridemia o hipofibrinogenemia.
- e) Triglicéridos ≥ 265 mg/dL; fibrinógeno ≤ 1.5 g/L.
- f) Hemofagocitosis en la médula ósea, el bazo o los ganglios linfáticos.

- g) Actividad de células NK baja o ausente.
- h) Ferritina $\geq 500 \mu\text{g/L}$.
- i) CD25 soluble (receptor sIL-2) $\geq 2400 \text{ U/mL}$.

Histológicamente, se observa acumulación difusa y prominente de linfocitos y macrófagos, y clásicamente se ven en la médula ósea; sin embargo, se han descrito en bazo, ganglios linfáticos, hígado, piel, pulmones, meninges, líquido cefalorraquídeo y, rara vez, en tejido subcutáneo.¹⁴ Debido a esta acumulación difusa de linfocitos y macrófagos en los órganos referidos, la mayor parte de los casos se presentan con esplenomegalia (el cuadro I presenta 3 casos similares al de nuestro estudio). A pesar de que la hemofagocitosis se considera un hallazgo patognomónico, no se requiere para el diagnóstico, ya que solo se presenta en el 85% de los adultos y en el 67% de los casos pediátricos de todos aquellos que cumplen con los criterios diagnósticos.⁷

El pilar del tratamiento es la inmunosupresión y la terapia citotóxica.⁷ En primera instancia se administran esteroides como la dexametasona y la ciclosporina para controlar la actividad inmune. En caso de falla terapéutica, un agente citotóxico debe ser añadido. El etopósido tiene una alta especificidad contra la proliferación de linfocitos T y la secreción de citoquinas.^{13,15} El etopósido o la terapia CHOP (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, prednisona) se usan en caso de refractariedad y en caso de afectación al sistema nervioso central se utiliza terapia intratecal con metotrexato. Cuando se asocia con infección de virus de Epstein-Barr, la administración de etopósido durante 4 semanas alcanza una tasa de supervivencia del 90.4% a 4 años.^{13,14,15}

La terapia de rescate, como el uso de un anticuerpo anti-CD52, como el alemtuzumab, el inhibidor de JAK2, ruxoli-

tinib, o el anticuerpo anti-IFN- γ , emapalumab, ha mostrado una eficacia razonable.^{14,16} Además de la inmunomodulación, es fundamental llevar a cabo un tratamiento alogénico con células madre hematopoyéticas cuando la enfermedad es refractaria al manejo inicial o se reactiva, o cuando se diagnostica la forma primaria, debido a que la tasa de supervivencia a largo plazo oscila entre 22 y 59%.^{13,16,17}

La esplenectomía está indicada en pacientes con esplenomegalia y en aquellos que presenten coagulopatía no controlable y pancitopenia refractaria al tratamiento; a pesar de que se ha considerado como intervención de alto riesgo por la presencia de citopenias y coagulopatías, el riesgo quirúrgico no aumenta en presencia de la enfermedad y mantiene una mortalidad del 9.5% y una morbilidad del 14.3%; además de ser un método eficaz para el diagnóstico y tratamiento del síndrome hemofagocítico de causa desconocida, aumenta la tasa de supervivencia general a los 12 y 36 meses del 57 y el 25%, respectivamente, con una mediana de 22 meses; esto aunado a una tasa sin progresión de la enfermedad a los 12 meses del 48% y a los 36 meses del 24%.^{18,19,20,21}

Conclusiones

El diagnóstico y tratamiento médico oportuno de la linfocitosis hemofagocítica, como en cualquier otra enfermedad, mejora las condiciones generales, el pronóstico y la supervivencia de los pacientes.

La esplenectomía aumenta la tasa de supervivencia general y el tiempo libre de progresión de la enfermedad. Se trata de un procedimiento relativamente seguro, cuyo riesgo quirúrgico no se ve incrementado por la presencia de la entidad clínica.

A pesar de lo anterior, dado que se trata de una patolo-

Cuadro I Casos clínicos similares reportados en la literatura

País	Año	Sexo	Edad	Breve descripción del caso
México	2019	Masculino	40 años	El paciente inició su padecimiento una semana previa a su ingreso con un cuadro caracterizado por cefalea frontal, opresiva, de inicio súbito, sin irradiaciones, sin atenuantes ni exacerbantes. Se realizó esplenectomía cuyo reporte histopatológico mostró pulpa roja con congestión pasiva crónica, plasmocitosis reactiva y megacariocitos normales multifocales, sin presencia de microorganismos patógenos, granulomas ni neoplasia
Inglaterra (reporte de 21 casos)	2021	Ambos	Edad promedio de 63 años	Se incluyeron 21 pacientes, con promedio de edad de 63 años (rango 20-83). La hepatoesplenomegalia fue la principal anomalía ($n = 17$). La esplenectomía se ha considerado durante mucho tiempo demasiado peligrosa debido a la frecuente presencia de citopenias y coagulopatía. La mortalidad operatoria fue del 9.5% y la morbilidad del 14.3%
Suecia	2012	Masculino	56 años	Hombre de 56 años con linfocitosis hemofagocítica (LH) refractaria a 2 ciclos de terapia con CHOP-14 y que se sometió a esplenectomía, lo que resultó en una remisión de la LH

gía muy rara, no existen aún estudios para determinar con certeza el tiempo ideal para hacer una esplenectomía en pacientes con pancitopenia sin esplenomegalia que padezcan síndrome hemofagocítico.

En este caso, se hizo una esplenectomía abierta en un paciente con falla al manejo inmunosupresor, el cual fue mantenido en vigilancia posquirúrgica con controles seria-

dos de hemogramas y en quien se documentó la remisión de la pancitopenia de forma sostenida.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno relacionado con este artículo.

Referencias

1. Astudillo P, Parejas C, Wietstruck MA, et al. Síndrome hemofagocítico: Caracterización clínica y seguimiento de una cohorte pediátrica chilena. *Revista Chilena de Infectología*. 2021;38(3):423-31. doi: 10.4067/S0716-10182021000300423
2. Yao S, Wang Y, Sun Y, et al. Epidemiological investigation of hemophagocytic lymphohistiocytosis in China. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(342):1-9. doi: 10.1186/s13023-021-01976-1
3. Valdés Díaz KC, Hernández Negrín H, Valdés Leiva L, et al. Linfohistiocitosis hemofagocítica, un síndrome potencialmente fatal. Presentación de tres casos. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*. 2020. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892020000100010
4. Salunke B, Savarkar S, Patil VP. Hemophagocytic Syndrome- An Approach to the Management. *Indian J Crit Care Med*. 2019;23(3):S191-6. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23251
5. Astigarraga I, Gonzalez-Granado LI, Allende LM, et al. Síndromes hemofagocíticos: la importancia del diagnóstico y tratamiento precoces. *An Pediatr (Barc)*. 2018;89(2):124.e1-124.e8. doi: 10.1016/j.anpedi.2018.05.003
6. Galán Gómez V, Pérez Martínez A. Síndrome hemofagocítico. *Pediatr Integral*. 2021;25(6):326.e1-326.e9.
7. Konkol S, Rai M. Lymphohistiocytosis. *Treasure Island (FL): StatPearls*: 2021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557776/>
8. Knaak C, Schuster F, Nyvlt P, et al. Treatment and Mortality of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adult Critically Ill Patients: A Systematic Review With Pooled Analysis. *Critical Care Medicine*. 2020;48(11):e1137-46. doi: 10.1097/CCM.0000000000004581
9. Cruz-Hernández V, Díaz-Albarrán R, Sosa-López R, et al. Síndrome hemofagocítico reactivo en el adulto. *Avan C Salud Med*. 2021;8(21):8-1.
10. Uribe-Franco RC, Milán-Salvatierra AI, Román-Bahena DA. Síndrome hemofagocítico secundario. *Rev Hematol Mex*. 2021; 22(3):189-96. doi: 10.24245/rev_hematol.v22i3.5529
11. Benigno Rodrigues J, Pinto Nasr B, Dos Santos Cypriano M. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: presentation and outcome of twenty-one patients at a single institution. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2022;44(4):485-90. doi: 10.1016/j.htct.2021.05.003
12. Marie M, Yenani B. Genetics and pathophysiology of haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Paediatrica*. 2021;110(11):2903-11. doi: 10.1111/apa.16013
13. Yu RK, Dae YK. Current status of the diagnosis and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood Research*. 2021;56(1):17-25. doi: 10.5045/br.2021.2020323
14. Ponnatt TS, Lilley CM, Mirza KM. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2022;146(4):507-519. doi: 10.5858/arpa.2020-0802-RA
15. La Rosée P, Horne A, Hines M, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood*. 2019;133(23):2465-77. doi: 10.1182/blood.2018894618
16. Risma KA, Marsh RA. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: Clinical Presentations and Diagnosis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(3):824-32. doi: 10.1016/j.jaip.2018.11.050
17. Lavalle J, Minissale C, Cernelutto N et al. Manifestaciones clínicas, factores pronósticos y respuesta terapéutica del síndrome hemofagocítico: experiencia del HCJSM. *Hematología*. 2020;24(1):21-31.
18. Dávila Dupont D, De la Peña López IR. Síndrome hemofagocítico Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev Fac Med UNAM*. 2019;62(2):15-21. doi: 10.22201.fm.24484865e.2019.62.2.04
19. Guillemette F, Claire L, Benjamin C, et al. Splenectomy for haemophagocytic lymphohistiocytosis of unknown origin: risks and benefits in 21 patients. *Br J Haematol*. 2021;3(194): 635-50.
20. Ma J, Jiang Z, Ding T, et al. Splenectomy as a diagnostic method in lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis of unknown origin. *Blood Cancer J*. 2017;7(2):1-3. doi: 10.1038/bcj.2016.125
21. Jing-Shi W, Yi-Ni W, Lin W, et al. Splenectomy as a treatment for adults with relapsed hemophagocytic lymphohistiocytosis of unknown cause. *Ann Hematol*. 2015;94(5):753-60. doi: 10.1007/s00277-014-2276-9